

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



DARATUMUMAB (DARZALEX®) SKOJARZONY Z LENALIDOMIDEM I DEKSAMETAZONEM W TERAPII NOWO ROZPOZNANEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Wersja 1.0



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 16 grudnia 2022 roku

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Łżecka 24
02-135 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	8
1.1. Cel analizy	8
1.2. Uzasadnienie celu analiz	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	11
2.1. Definicja i klasyfikacja	11
2.2. Epidemiologia	11
2.3. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	14
2.4. Etiologia i patogeneza	15
2.5. Rozpoznanie	16
2.6. Ocena stopnia zaawansowania choroby	21
2.7. Obraz kliniczny, przebieg choroby i wpływ na jakość życia	22
2.8. Rokowanie	25
2.9. Metody postępowania terapeutycznego	25
2.10. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	30
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	33
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	35
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce	35
4.2. Rekomendacje agencji HTA	37
████████████████████	39
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	41
5.1. Program lekowy	41
████████████████████	42
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	44
6.1. Populacja	44
6.2. Interwencja	44
6.3. Komparator	44
6.4. Punkty końcowe	45
6.5. Metodyka badań	45
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	46
7.1. Daratumumab	46
7.1.1. Daratumumab – roztwór do wstrzykiwań podskórnych	48

8. CHARAKTERYSTYKA KOMPparatorÓW	53
8.1. Lenalidomid	53
8.2. Bortezomib	59
8.3. Deksametazon.....	68
9. BIBLIOGRAFIA	73
10. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	77
ANEKS A. OCENA EFEKTYWNOŚCI TERAPII.....	79
ANEKS B. KRYTERIA KWALIFIKACJI DO AKTUALNEGO PROGRAMU LEKOWEGO	
B.54 (GRUDZIEŃ 2022 ROKU)	82

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (<i>ang. autologous stem cell transplantation</i>)
Białko M	Białko monoklonalne
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
DRd	Daratumumab, lenalidomid, deksametazon
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IMiD	Leki immunomodulujące (<i>Immunomodulatory drugs</i>)
IP	Inhibitory proteasomów (<i>Proteasome inhibitors</i>)
ISS/R-ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna / Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (<i>International Staging System</i>) / (<i>Revised International Staging System</i>)
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (<i>International Myeloma Working Group</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MGUS	Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (<i>Monoclonal gammopathy of undetermined significance</i>)
MM	Szpiczak plazmocytowy / Szpiczak mnogi (<i>Multiple myeloma</i>)

MR	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic resonance</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (<i>Minimal residual disease</i>)
NCCN	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w USA (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (<i>Progression-free survival</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
Plazmocyty κ/λ	Plazmocyty kappa/lambda
SLiM	Akronim biomarkerów nowotworu (odsetek plazmocytów w szpiku >60%, stosunek FLC κ/λ lub λ/κ >100 przy stężeniu monoklonalnych FLC >100 mg/l, >1 zmiana ogniskowa o wymiarze ≥ 5 mm w MR) (<i>Sixty, Light chains, Magnetic resonance</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
Rd	Lenalidomid, deksametazon
TK	Tomografia komputerowa
VRd	Bortezomib, lenalidomid, deksametazon
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Skróty stosowane dla poszczególnych schematów stosowanych w terapii MM

Skrót schematu	Skład schematu
BP	bendamustyna + prednizon
BVd	bendamustyna + bortezomib + deksametazon
CTd	cyklofosfamid + talidomid + deksametazon
DCVd	daratumumab + cyklofosfamid + bortezom b + deksametazon
DRd	daratumumab + lenalidomid +deksametazon
DVd	daratumumab + bortezomib +deksametazon
D-VMP	daratumumab + bortezom b + melfalan + prednizon
IRd	iksazomib + lenalidomid + deksametazon
KCd	karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon
Kd	Karfilzomib + deksametazon,
KRd	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
MPR-R	melfalan + prednizon + lenalidomid
MPT	melfalan + prednizon + talidomid
Pd	pomalidomid + deksametazon,
PVd	pomalidomid+ bortezomib + deksametazon
RCd	lenalidomid + cyklofosfamid + deksametazon
Rd	lenalidomid + deksametazon
Vd	bortezom b + deksametazon
VMP	bortezomib + melfalan + prednizon
VRd	bortezomib + lenalidomid + deksametazon

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem (DRd) w terapii dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. *multiple myeloma*), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT; ang. *autologous stem cell transplantation*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu szpiczaka plazmocytoowego w Polsce i na świecie,
- przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego DRd oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania DRd oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- definicję PICO oraz zakres i metodykę analizy oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie DRd ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Szpiczak plazmocytoowy jest rzadkim, przebiegającym wieloetapowo złośliwym nowotworem układu krwiotwórczego. Choroba charakteryzuje się niekontrolowanym, wieloogniskowym podziałem monoklonalnych plazmocytoów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty, które powodują uszkodzenia narządów ciała [1, 2]. Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2021 roku w Polsce na szpiczaka plazmocytoowego chorowało ponad 11 tys. osób. Każdego roku diagnozę szpiczaka plazmocytoowego potwierdza się u około 2,6 tys. polskich pacjentów [3, 4].

Pacjenci z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego, u których nie zostaje wdrożona żadna terapia, w większości przypadków nie przeżywają jednego roku od postawienia diagnozy. Leczenie pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym uzależnione jest od wieku oraz stanu ogólnego chorych. W przypadku pacjentów młodszych tj. przed 70 r.ż., u których nieobecne są choroby współistniejące wpływające na stan ogólny pacjenta, stosowane jest leczenie z wykorzystaniem

wysokodawkowych schematów terapeutycznych wspomaganych autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (ASCT; ang. *autologous stem cell transplantation*). Pacjenci starsi (powyżej 70 r.ż.) lub młodszy, którzy są w gorszym stanie ogólnym nie kwalifikują się do terapii wysokodawkowych i procedury ASCT. W leczeniu pacjentów niekwalifikujących się do ASCT najczęściej stosowane są schematy oparte na bortezomibie i lenalidomidzie. Obecny program lekowy dotyczący szpiczaka plazmocytoowego (B.54) zapewnia pacjentom niekwalifikującym się do ASCT dostęp w 1. linii leczenia do jedynie 2 schematów terapeutycznych tj. schematu złożonego z lenalidomidu i deksametazonu (Rd), który można zastosować u chorych bez wysokiego ryzyka cytogenetycznego¹ oraz do schematu złożonego z bortezomibu, lenalidomidu i deksametazonu (VRd). Pozostałymi opcjami leczenia dla omawianej populacji pacjentów są schematy złożone z leków dostępnych w ramach katalogu chemioterapii i otwartego katalogu Obwieszczenia Ministra Zdrowia takie jak np. melfalan i deksametazon [5].

Autorzy polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej w zaleceniach dotyczących leczenia nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego niekwalifikującego się do ASCT jako opcje preferowane wskazują schemat złożony z przeciwciała monoklonalnego tj. **daratumumabu oraz lenalidomidu i deksametazonu** (DRd). Zarówno Europejska Agencja ds. Leków (EMA; ang. *European Medicines Agency*) jak i Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA; ang. *Food and Drug Administration*) zarejestrowały daratumumab po raz pierwszy w 2016 roku. Pierwotnie daratumumab został zarejestrowany w schemacie DRd, jak również w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd), a wskazanie rejestracyjne obejmowało nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego [6, 7]. Co warto podkreślić, FDA nadała wcześniej oznaczenie terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy*) dla daratumumabu. Nadanie miana terapii przełomowej ma miejsce w przypadku, gdy wstępne dowody kliniczne dowodzą, że lek może wykazywać znaczną poprawę w porównaniu z dostępną terapią w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych [8]. Z kolei EMA zarejestrowała terapię z zastosowaniem daratumumabu w ramach przyspieszonej oceny, która dotyczy leków o szczególnym potencjale do spełniania niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów [6]. W 2019 roku obie agencje regulatorowe rozszerzyły wskazanie daratumumabu stosowanego w schemacie DRd o pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do ASCT [9, 10]. Schemat DRd nie jest obecnie refundowany wśród chorych na szpiczaka plazmocytoowego, zarówno nowo rozpoznanego jak i opornego czy nawrotowego.

Skuteczność i bezpieczeństwo schematu DRd w populacji pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym niekwalifikujących się do ASCT została potwierdzona w randomizowanym badaniu MAIA. Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskano u 93% pacjentów leczonych schematem DRd i u 82% pacjentów leczonych schematem Rd (RR = 1,14 [1,08; 1,21]). Co więcej, stosowanie trójlekowego schematu DRd w porównaniu z dwulekową terapią Rd wiązało się z istotną statystycznie, 45-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu (HR = 0,55 [0,45; 0,67]). W przypadku oceny przeżycia całkowitego wyniki badania MAIA wykazały, że

¹Zgodnie z zapisami programu lekowego B.54 kryterium wykluczającym zastosowanie schematu Rd u pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym jest obecność zaburzeń chromosomalnych: del (17p), t (4;14), t (14;16) [5].

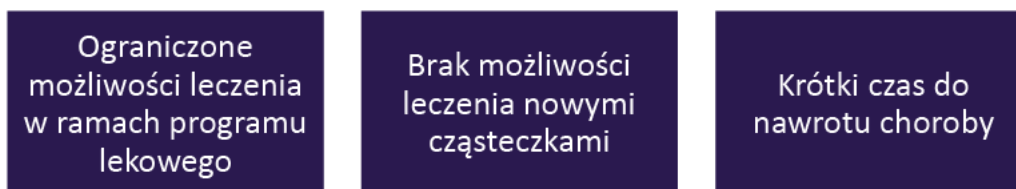
schemat DRd w porównaniu z Rd przyczynia się do istotnej statystycznie, 34-procentowej redukcji ryzyka zgonu (HR = 0,66 [0,53; 0,83]) [11]. Zastosowanie skutecznego leczenia 1. linii jakim jest schemat DRd umożliwia wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby, a trzeba w tym miejscu podkreślić, że nawrotowość i oporność szpiczaka plazmocytoowego są głównym problemem terapeutycznym z jakim zmagają się hematolodzy w postępowaniu z tą jednostką chorobową [12].

Należy też zauważyć, że rejestracja schematu DRd w u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym, niekwalifikujących się do ASCT obejmowała stosowanie daratumumabu w formie roztworu do podania dożylnego [10]. W czerwcu 2020 roku EMA oraz w maju 2020 roku FDA zarejestrowały daratumumab w wygodnej formie roztworu do wstrzykiwań podskórnych [13, 14], której czas podania leku wynosi zaledwie kilka minut, podczas gdy podanie dożylne może trwać nawet kilka godzin. Stosowanie formy podskórnej wiąże się ze skutecznością nie gorszą niż forma dożylna, jednocześnie wpływając na lepszy komfort pacjenta poprzez skrócenie czasu podawania leku oraz obniżając ryzyko występowania powikłań po podaniu dożylnym, co także może przekładać się na obniżenie kosztów związanych z leczeniem pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym [15].

Podsumowując, wyniki leczenia schematem DRd wskazują, że jest to opcja bardzo dobrze odpowiadająca na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do terapii z wykorzystaniem ASCT (Rysunek 1).

Rysunek 1.

Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym niekwalifikującym się do ASCT



2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Szpiczak plazmocytowy nazywany też szpiczakiem mnogim (**MM**, ang. multiple myeloma / plasma cell myeloma) stanowi przebiegającą wieloetapowo chorobę nowotworową wywodzącą się z komórek linii B w końcowym etapie różnicowania, dla której charakterystyczna jest niekontrolowana, wielogniskowa proliferacja monoklonalnych plazmocytoów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe [1, 16].

Nowotwory wywodzące się z komórek plazmatycznych (czyli komórek produkujących przeciwciała) to złożona grupa chorób [17]. Gammapatie monoklonalne, nazywane również dyskrazjami plazmocytoowym są grupą schorzeń, dla których charakterystyczny jest rozrost pojedynczego klonu plazmocytoów wytwarzających jednorodne, czyli monoklonalne białko (białko M, paraproteina) składające się z całej cząsteczki immunoglobuliny (2 łańcuchów ciężkich tej samej klasy i z 2 łańcuchów lekkich tego samego rodzaju) lub z samego łańcucha lekkiego tego samego rodzaju, najrzadziej z samych łańcuchów ciężkich tego samego typu [16].

Gammapatie monoklonalne, według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) z 2016 roku, dzieli się na:

- gammapatie monoklonalne w przebiegu nowotworów limfoproliferacyjnych:
 - nowotwory z komórek plazmatycznych (dyskrazje plazmocytoowe), a wśród nich:
 - **MM w klasyfikacji ICD-10: C90.0**_(w najnowszej klasyfikacji ICD-11: 2A83.1) [16, 18, 19],
 - inne nowotwory wydzielające immunoglobuliny, wywodzące się z limfocytów i komórek plazmatycznych,
- gammapatie monoklonalne towarzyszące innym chorobom [16].

2.2. Epidemiologia

Większość przypadków (90%) MM występuje u osób powyżej 50. roku życia, a szczyt zachorowania przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Choroba występuje nieco częściej wśród mężczyzn niż u kobiet (M/K = 1,21/1) [1, 16]. Natomiast ryzyko zachorowania u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest około 4-krotnie większe [16].

MM stanowi około 1–2% wszystkich nowotworów złośliwych i około 10-15% nowotworów układu krwiotwórczego [1, 16, 20]. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5–6/100 tys. osób na rok [1, 16].

DANE DLA POLSKI

Zgodnie z danymi KRN z 2019 roku szpiczak plazmocytowy i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (kod ICD-10: C90) stanowią pierwszy pod względem częstości występowania nowotwór limfoidalny u kobiet. Natomiast u mężczyzn jest to drugi pod względem częstości występowania nowotwór układu chłonnego (po białaczce limfocytowej) [21]. W opublikowanym w 2022 roku przez fundację Oncocafe raporcie dotyczącym sytuacji pacjentów hematologicznych w Polsce przedstawiono dane, zgodnie z którymi szpiczak plazmocytowy stanowił w 2018 roku prawie 18% wszystkich przypadków zachorowań na nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego w Polsce [22]. Wskaźnik zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych wyniósł w 2019 roku w Polsce 3,17 /100 tys. osób na rok (dane standaryzowane na populację europejską) [23].

W opracowanym w 2019 roku raporcie NFZ przedstawiono wyniki analizy świadczeń udzielanych w latach 2016–2018 pacjentom z rozpoznaniem MM. Zgodnie z przedstawionymi w raporcie danymi, w 2016 roku odnotowano około 2600 nowych zachorowań na MM. Nieco więcej przypadków zachorowań odnotowywano wśród kobiet. Większość nowych rozpoznań MM odnotowano wśród osób powyżej 65 roku życia (Tabela 1) [4]

Tabela 1.
Nowe zachorowania oraz struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów z MM w Polsce w latach 2014–2016 (NFZ) [4]

Rok	Liczba zachorowań (w tys.)	Udział kobiet	Mediana wieku pacjentów (w latach)	Udział pacjentów		
				<65 lat	65–74 lat	≥75 lat
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%

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2019 roku w Polsce nieco ponad 1700 zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90), z porównywalną częstością dla obydwu płci. W tym samym roku odnotowano 1410 zgonów spowodowanych tym schorzeniem (Tabela 2) [24].

Dane epidemiologiczne raportowane w KRN obejmują nie tylko chorych na szpiczaka plazmocytoowego (kod ICD-10: C90.0), ale również chorych z diagnozą innych nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (C90). Nie odnaleziono szczegółowych danych odnośnie do częstości występowania MM wśród wszystkich nowotworów z komórek plazmatycznych, niemniej jednak na podstawie dostępnej literatury wiadomo, że pozostałe rodzaje nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (tj. białaczka plazmatycznokomórkowa oraz guz plazmocytowy szpikowy i pozaszpikowy) stanowią do 10% nowotworów z komórek plazmatycznych [25].

Tabela 2.

Zachorowania i zgony z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90) w Polsce w 2019 roku (KRN) [23]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Liczba zachorowań	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]*	Liczba zgonów	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]*
Kobiety	905	2,93	727	2,10
Mężczyźni	808	3,51	683	2,88
Ogółem	1713	3,17	1410	2,41

*standaryzacja na populację europejską

Dostępne są ponadto dane NFZ dotyczące liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytowy) lub ICD-10: C90 (szpiczak plazmocytowy i nowotwory z komórek plazmatycznych):

- określonym jako rozpoznanie główne lub współistniejące, dostępne w analizie weryfikacyjnej dla karfilzomibu (Kyprolis), opublikowanej w maju 2018 roku przez AOTMiT [26] oraz w październiku 2019 roku przez AOTMiT [27],
- określonym u pacjentów w wieku co najmniej 18 lat, dostępne w analizie weryfikacyjnej dla iksazomibu (Ninlaro), opublikowanej w sierpniu 2019 roku przez AOTMiT [28],
- określonym jako rozpoznanie główne lub współistniejące, dostępne w analizie weryfikacyjnej dla daratumumabu (Darzalex), opublikowanej w marcu 2022 roku przez AOTMiT [29],
- określonym w opracowaniu analitycznym dla izatuksymabu (Sarclisa) w ramach oceny leków o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) w ramach Funduszu Medycznego (FM) przygotowanym przez AOTMiT w lutym 2021 roku [30],
- • określonym jako rozpoznanie główne i/lub współistniejące, dostępne w analizie weryfikacyjnej dla elotuzumabu (Empliciti), opublikowanej w sierpniu 2022 roku przez AOTMiT [3].

Zgodnie z tymi danymi pacjentów z rozpoznaniem MM (ICD-10:C90.0) było od 10 000 w 2018 roku do nieco ponad 11 100 w roku 2021. Przedstawione dane nie dotyczą jednak zachorowalności na MM, a chorobowości i obejmują wszystkich pacjentów bez względu na rodzaj stosowanej terapii, jak również linię leczenia (Tabela 3) [3, 26–30].

Tabela 3.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem MM (ICD-10: C90.0 lub ICD: C90, AOTMiT, NFZ) [26–30]

Źródło (rok publikacji)	MM jako rozpoznanie	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
AWA Kyprolis (2018) ^a [26]	Główne lub współistniejące	9 154	9 548	9 110 ^a	–	–	–	–
AWA Kyprolis (2019) ^b [27]	Główne lub współistniejące	9 153	9 546	10 027	10 452	–	–	–
AWA Ninlaro (2019) ^c [28]	bd	–	9 544 [*]	10 026 [*]	10 448 [*]	–	–	–

Źródło (rok publikacji)	MM jako rozpoznanie	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Opracowanie analityczne dotyczące leku Sarclisa [30]	bd	–	–	–	–	11 112	–	–
AWA Darzalex (2022) [29]	Główne lub współistniejące	–	–	–	12 666	13 183	12 902	10 681**
AWA Empliciti (2022)[3]	Główne i/lub współistniejące	-	-	-	10 452	10 980	10 841	11 100

a) W AWA dla Kyprolis z 2018 roku podano informację, że dla 2017 roku były dostępne niepełne dane, obejmujące styczeń–wrzesień 2017 roku.

b) W AWA Kyprolis z 2019 roku podano informację o braku danych NFZ za 2019 rok

c) W AWA dla Ninlaro zostały przedstawione dane NFZ odnośnie do liczby pacjentów ≥ 18 roku życia z rozpoznaniem ICD-10: C90.0.

*Niejednoznaczne czy dane dotyczą tylko kodu ICD-10: C90.0 (szpiczak mnogi), czy kodu nadrzędnego tj. ICD-10: C90 (szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych). W AWA dla Ninlaro dla tej samej liczby pacjentów został raz podany kod C90.0, a w innym przypadku kod C90.

**Dane za rok 2021 obejmują tylko pierwsze półrocze tj. od początku stycznia do końca czerwca.

2.3. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

MM jest nowotworem generującym koszty społeczne i ekonomiczne związane m.in. z terapią pacjentów, a także generującym koszty pośrednie związane z utratą możliwości świadczenia pracy przez chorych.

Zgodnie ze szwedzkimi oraz holenderskimi badaniami obserwacyjnymi największe koszty bezpośrednie związane z leczeniem MM generowane są przez hospitalizację oraz koszty podawanych terapii. Koszty pośrednie MM wiążą się natomiast z trudnościami związanymi z pracą zawodową pacjentów. Wyniki przeprowadzonej w ramach jednego z międzynarodowych badań klinicznych ankiety dotyczącej ekonomicznego obciążenia pacjentów wykazały, że choroba wpływa na życie zawodowe pacjentów z MM. Z 263 zapytanych za pośrednictwem personelu medycznego pacjentów tylko 11% aktualnie pracowało zawodowo. Prawie połowa (48%) nie pracowała ze względu na obecność choroby, a prawie 1/3 (32%) pacjentów przeszła na wcześniejszą emeryturę z powodu choroby (Tabela 4). Wyniki przytoczonego badania wskazują, że MM prowadzi do ograniczenia życia zawodowego pacjenta, w tym również zmusza do przejścia na świadczenia takie jak emerytura lub renta [31].

Tabela 4.
Charakterystyka zawodowa pacjentów z MM (którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia) poddanych badaniu ankietowemu (Robinson 2017) [31]

Charakterystyka zawodowa	n/N (%)
Pacjenci obecnie pracujący	28/260 (11%)
Pacjenci pracujący w pełnym wymiarze godzinowym	18/28 (64%)
Pacjenci nie pracujący z powodu choroby	110/228 (48%)
Pacjenci na emeryturze	184/231 (80%)
Pacjenci, którzy przeszli na emeryturę z powodu choroby	59/184 (32%)
Pacjenci, którzy przeszli na świadczenie rentowe z powodu choroby	95/256 (37%)

Zachorowanie na MM ma wpływ także na życie zawodowe pacjentów oraz koszty pośrednie związane ze świadczeniami społecznymi. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w Polsce w 2021 roku MM, a konkretniej wskazanie ICD-10: C90 był powodem wydania ponad 2,5 tys. zaświadczeń o zwolnieniu lekarskim co przełożyło się na około 55 tys. dni absencji chorobowej. Z powodu MM wydano w 2020 roku 162 pierwszorazowe i 379 ponowne orzeczenia rentowe z tytułu niezdolności do pracy (Tabela 5) [32].

Tabela 5.
Świadczenia ZUS wydane w latach 2019–2022* z powodu MM (ICD-10: C.90) [32]

Rodzaj świadczenia ZUS		Liczba wydanych zaświadczeń			
		2019 rok	2020 rok	2021 rok	2022 (I–III kw.)
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	2673	2567	2565	1934
	Liczba dni absencji chorobowej	55137	58348	54955	39 187
Orzeczenie rentowe (pierwszorazowe)		136	162	bd	bd
Orzeczenie rentowe (ponowne)		312	379	bd	bd

*Dostępne dane dla I-III kwartału 2022 roku.

2.4. Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza MM pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Pewną rolę w rozwoju choroby przypisuje się czynnikom genetycznym, infekcyjnym i środowiskowym [16, 17]. Ryzyko zachorowania na MM u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest około 4-krotnie większe [16, 17]. Wpływ na rozwój choroby może mieć ponadto długotrwała stymulacja antygenowa w przebiegu infekcji bakteryjnych lub wirusowych, jak również długotrwała ekspozycja na promienie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin oraz inne substancje toksyczne stosowane w przemyśle chemicznym [16, 17].

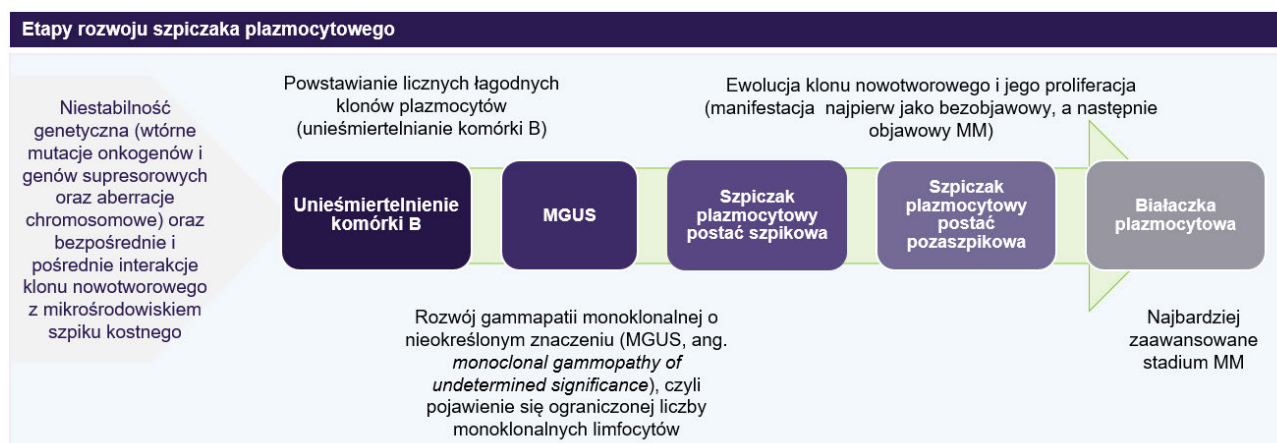
Procesy zachodzące w czasie rozwoju MM są wynikiem narastającej niestabilności genetycznej odpowiadającej za wtórne mutacje onkogenów i genów supresorowych oraz aberracje chromosomowe. Ponadto bardzo istotne w podtrzymywaniu progresji MM są bezpośrednie i pośrednie interakcje klonu nowotworowego z mikrośrodowiskiem szpiku kostnego. Tempo progresji i bardzo heterogenny obraz choroby u poszczególnych chorych kształtuje najprawdopodobniej typ pierwotnych oraz wtórnych zaburzeń molekularnych, jak również rodzaj oddziaływań z mikrośrodowiskiem szpiku [17].

Rozwój MM jest kilkietapowy (Rysunek 2) [16]:

- Początkowy etap choroby polega na powstawianiu licznych łagodnych klonów plazmocytów (unieśmiertelnianie komórki B) i jest najprawdopodobniej konsekwencją ciągłej stymulacji antygenowej związanej z zakażeniami, chorobami przewlekłymi lub też ekspozycją na karcynogeny chemiczne oraz promieniowanie.

- Kolejno, dochodzi do rozwoju gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), czyli pojawienia się ograniczonej liczby monoklonalnych limfocytów, najprawdopodobniej jako efekt translokacji obejmującej różne onkogeny oraz sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGH, ang. immunoglobulin heavy chain).
- Następnie u części chorych na MGUS (ok. 1% rocznie) dochodzi do dalszej ewolucji klonu nowotworowego i jego proliferacji, co manifestuje się najpierw jako bezobjawowy, a kolejno objawowy MM.
- Komórki MM wywodzą się zatem z limfocytów B, które w ośrodkach rozmnażania przeszły proces somatycznej hiperstymulacji i rearanżacji genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin (IGH, ang. immunoglobulin heavy chain), czego efektem była transformacja nowotworowa plazmocytołów. Przejściu MGUS w MM sprzyjają niestabilność kariotypu oraz dodatkowe aberracje genetyczne obejmujące geny MYC, BRAF, KRAS oraz NRAS.
- Końcowym, najbardziej zaawansowanym stadium MM jest wystąpienie białaczki plazmocytoowej [16, 17].

Rysunek 2.
Etapy rozwoju MM [16]



2.5. Rozpoznanie

Zgodnie z kryteriami przyjętymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka (IMWG, ang. *International Myeloma Working Group*) rozpoznanie MM objawowego i MM bezobjawowego (inaczej nazywanego MM tłącym się – *smouldering myeloma*) opiera się na:

- potwierdzeniu klonalnego nacieku patologicznych plazmocytołów w szpiku kostnym (>10%),
- stwierdzeniu obecności białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu (zwyklej >30 g/l) oraz
- stwierdzeniu obecności lub braku objawów narządowych zależnych od choroby (Tabela 6) [16, 17].

Proces diagnostyczny MM dzieli się na ocenę nacieczenia szpiku, badania w kierunku detekcji białka monoklonalnego (białka M) oraz badania w kierunku objawów narządowych (Tabela 7) [17].

Warunkiem rozpoznania MM jest stwierdzenie obecności klonalnych plazmocytoów (ocena nacieczenia szpiku) za pomocą:

- badania immunofenotypowego szpiku (ocena cytologiczna i immunofenotypowa szpiku z wykorzystaniem biopsji aspiracyjnej), lub
- badania immunohistochemicznego trepanobiopsji (ocena histopatologiczna wycinka kostnego), lub
- biopsji tkankowej pozaszpikowego guza plazmocytoowego [1, 16].

Ocena klonalności polega na stwierdzeniu zaburzonej proporcji plazmocytoów kappa dodatnich do plazmocytoów lambda dodatnich (κ/λ) na podstawie badania immunohistochemicznego trepanobiopsji. Odsetek plazmocytoów w szpiku kostnym powinno się w pierwszej kolejności ocenić w trepanobiopsji (preferowana metoda oceny). W przypadku obecności różnic między odsetkami plazmocytoów w trepanobiopsji i biopsji aspiracyjnej szpiku za wartość wiążącą uznaje się wartość wyższą [1, 16].

Obecność białka monoklonalnego (białka M) nie jest niezbędna do rozpoznania MM [1]. W celu detekcji białka monoklonalnego wykonuje się badanie elektroforezy oraz immunofiksację surowicy i moczu, a ponadto ilościową ocenę stężenia immunoglobulin klasy G, A, D i M w surowicy [17].

Badania w kierunku wykrycia objawów narządowych są niezbędne w celu podjęcia decyzji o wdrożeniu leczenia. Definicje uszkodzenia narządowego związanego z MM według kryteriów rozpoznania IMWG z 2014 roku (CRAB) zaprezentowano poniżej (Tabela 6) [16].

Zgodnie z kryteriami rozpoznania IMWG, MM objawowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności klonalnego nacieku patologicznych plazmocytoów w szpiku kostnym (>10%) oraz co najmniej jednego z objawów narządowych zależnych od choroby – tj. objawu, który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytoów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą (objawy CRAB i SLiM, Tabela 6) [1, 16].

Zgodnie z kryteriami rozpoznania IMWG, MM bezobjawowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności klonalnego nacieku patologicznych plazmocytoów w szpiku kostnym (10–60%), i/lub białka monoklonalnego w surowicy (≥ 30 g/l) i/lub moczu (≥ 500 mg/24h) oraz braku objawów narządowych zależnych od choroby (objawy CRAB i SLiM, brak amyloidozy, Tabela 6) [1, 16].

Przy podejmowaniu decyzji o sposobie leczenia pacjentów z MM ważne jest określenie profilu cytogenetycznego pacjentów. W tym celu przeprowadza się badania cytogenetyczne, w tym najczęściej fluoroscencyjną hybrydyzację in situ (FISH; ang. *Fluorescent Hybridization In Situ*), które umożliwia wykrycie aberracji cytogenetycznych typu translokacji (t(4; 14), t(4; 16)) lub delecji (del(17p)) [33].

Tabela 6.
Kryteria rozpoznania MM wg IMWG (2014) [16]

MM objawowy	MM bezobjawowy (tłący się)
Klonalne plazmocyty w szpiku >10% lub potwierdzony w biopsji guz plazmocytowy kostny lub pozaszpikowy ^a oraz ≥1 z niżej wymienionych kryteriów definiujących MM:	Oba kryteria muszą być spełnione:
<p>1. Kryteria uszkodzenia narządowego związanego z MM (CRAB):</p> <ul style="list-style-type: none"> • hiperkalcemia (Calcium) – skorygowane stężenie wapnia w surowicy >0,25 mmol/l powyżej GGN lub >2,75 mmol/l, • niewydolność nerek (Renal insufficiency) – klirens kreatyniny <40 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy >177 μmol/l (2 mg/dl), • niedokrwistość (Anaemia) – stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej DGN lub <10 g/dl, • uszkodzenie kostne (Bone lesions) – ≥1 ognisko osteolityczne^b w RTG, TK lub PET-TK. <p>2. ≥1 biomarker nowotworu (SLiM):</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek plazmocytów w szpiku^a >60% (Sixty), • stosunek FLC κ/λ lub λ/κ >100 przy stężeniu monoklonalnych FLC >100 mg/l (Light chains), • >1 zmiana ogniskowa o wymiarze ≥5 mm w MR (Magnetic resonance). 	<p>1. Białko monoklonalne w surowicy (IgG lub IgA) ≥30 g/l lub białko monoklonalne w moczu >500 mg/24h i/lub klonalne plazmocyty w szpiku 10–60%.</p> <p>2. Bez kryteriów definiujących MM (brak CRAB oraz SLiM) i bez amyloidozy łańcuchów lekkich immunoglobulin.</p>

DGN – dolna granica normy; FLC – wolne łańcuchy lekkie (ang. *free light chain*); GGN – górna granica normy; IMWG – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*); MR – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance*); PET – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*); TK – tomografia komputerowa;

a) Klonalność powinna zostać potwierdzona restrykcją łańcuchów lekkich kappa albo lambda (κ/λ) w cytometrii przepływowej, badaniu immunohistochemicznym lub immunofluorescencyjnym. Odsetek plazmocytów w szpiku kostnym powinno się w pierwszej kolejności ocenić w trepanobiopsji. W przypadku różnic między odsekami plazmocytów w trepanobiopsji i biopsji aspiracyjnej szpiku należy brać pod uwagę większą wartość.

b) Jeśli odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku wynosi <10%, do rozpoznania MM wymagana jest >1 zmiana kostna w odróżnieniu od guza plazmocytoowego odosobnionego z minimalnym zajęciem szpiku.

Tabela 7.
Zakres badań wykonywanych w MM wg IMWG, NCCN [16, 34]

Lista badań		Przy rozpoznaniu ^a	Monitorowanie w trakcie leczenia		Monitorowanie po zakończeniu leczenia ^b	Przy podejrzeniu progresji lub nawrotu ^c	
			Przed każdym kolejnym cyklem leczenia	Przy podejrzeniu CR			
Badanie podmiotowe i przedmiotowe (z oceną ogólnej sprawności i chorób współistniejących, ewentualnie z oceną geriatryczną)		+	+	+	+	+	
Krew	Morfologia krwi obwodowej z rozmazem, badania biochemiczne (wapń, kreatynina, LDH, białko całkowite, badania czynności wątroby, kwas moczowy, elektrolity, białko C-reaktywne, witamina D), stężenia immunoglobulin	+	+	+	+	+	
	Albumina, β_2 -mikroglobulina	+	Z	Z	Z	+	
	Elektroforeza białek surowicy (gdy wyjściowe białko M ≥ 10 g/l)	+	+	+	+	+	
	Immunofiksacja białek surowicy	+	– ^d	+	+	+	
	sFLC	Przypadki niespełniające kryteriów oceny za pomocą białka M w surowicy i w moczu	+	+	+	+	+
		Pozostałe przypadki	Z	–	Z	Z	Z
	Profilowanie ekspresji genów lub sekwencjonowanie nowej generacji	O	–	–	–	–	
Mocz	Białkomocz z próbki moczu	+	+	+	+	+	
	Elektroforeza białek z dobowej zbiórki moczu (gdy wyjściowe białko M ≥ 200 mg/24h)	+	+	+	Z ^e	+	
	Immunofiksacja białek z dobowej zbiórki moczu	+	– ^d	+	–	–	
Biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku kostnego ^d	Badanie cytologiczne i histologiczne szpiku	Przypadki niespełniające kryteriów oceny za pomocą białka M i sFLC	+	+ (co 3–4 cykle aż do osiągnięcia CR lub <i>plateau</i>)	+	–	+
		Pozostałe przypadki	+	–	+	–	+
	Cytometria przepływowa	Z	O	O	–	O	

Lista badań	Przy rozpoznaniu ^a	Monitorowanie w trakcie leczenia		Monitorowanie po zakończeniu leczenia ^b	Przy podejrzeniu progresji lub nawrotu ^c
		Przed każdym kolejnym cyklem leczenia	Przy podejrzeniu CR		
Badanie cytogenetyczne (w tym FISH) plazmocytów ze szpiku	+	–	–	–	O
RTG kości	+	–	–	*	+
Niskodawkowa TK całego ciała	Z ^b	–	–	*	Z ^b
MR całego ciała	O ^h	–	–	*	O
Badania obrazowe					
PET-TK					
Choroba pozaszpikowa (guzy plazmocytoje) lub przypadki niespełniające kryteriów oceny za pomocą białka M, sFLC i odsetka plazmocytoje w szpiku, z obecną ≥1 zmianą w wymiarze ≥2 cm	+	+ (co 3–4 cykle aż do osiągnięcia CR lub <i>plateau</i>)	+	Z (co 6 mies.)	+
Pozostałe przypadki	O ^h	O	O (do potwierdzenia ujemnej MRD)	*	O ^h
Inne					
Biopsja tkankowa	O ⁱ	–	–	–	O ⁱ

Badania: obowiązkowe (+), niezalecane (–), opcjonalne (O), zalecane (Z). * Badanie wykonywane w razie wystąpienia objawów.

CR – remisja całkowita (ang. *complete remission*); FISH – badanie hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (ang. *fluorescent in situ hybridization*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*); NCCN – Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w USA (ang. *National Comprehensive Cancer Network*); PR – remisja częściowa (ang. *partial remission*); sFLC – wolne łańcuchy lekkie surowicy (ang. *serum free light chain*);

a) Ustalenie rozpoznania, ocena stopnia zaawansowania choroby, ustalenie wskazań do leczenia.

b) Co 1–3 mies. (w PR – co 1–2 mies., w chorobie dużego ryzyka – co 1 mies.) ze stopniowo zwiększającymi się odstępami pomiędzy badaniami (maks. co 6 mies.).

c) Badania z krwi i moczu należy powtarzać co miesiąc w przypadku progresji serologicznej.

d) Obowiązkowe w chorobie mierzalnej za pomocą białka M.

e) Obowiązkowe w przypadku białkomoczu.

f) Zalecane również w niewydolności szpiku.

e) Obowiązkowa, jeśli RTG nie wykazuje zmian osteolitycznych.

h) W szczególnych okolicznościach.

i) Do rozpoznania guza plazmocytoje lub towarzyszącej amyloidozy.

2.6. Ocena stopnia zaawansowania choroby

Rozpoznanie histopatologiczne MM uzupełniane jest oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby, jak również określeniem czynników prognostycznych, które stanowią nieodłączny element racjonalnego procesu diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na MM [1].

Obecnie najczęściej wykorzystywanymi klasyfikacjami służącymi do oceny zaawansowania MM, które mają również znaczenie rokownicze są:

- Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ISS, ang. *International Staging System*, Tabela 8),
- Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (R-ISS, ang. *Revised International Staging System*, Tabela 9) [1, 16, 33].

Markery prognostyczne MM służące do zidentyfikowania pacjentów, u których występuje ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby i skróconego całkowitego czasu przeżycia powszechnie oceniane są zgodnie z klasyfikacją grup ryzyka cytogenetycznego w MM wg IFM (fr. *Intergrupe Francophone du Myelome*) lub wg IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*).

Tabela 8.
Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [1, 16]

Stopień	Kryteria		Mediana czasu przeżycia
	β_2 -mikroglobulina w surowicy (mg/l)	Albumina w surowicy (g/l)	
ISS 1	<3,5	≥ 35	62 mies.
ISS 2	<3,5	<35	44 mies.
	3,5–5,5	niezależnie	
ISS 3	>5,5	niezależnie	29 mies.

Tabela 9.
Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (R-ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [1, 16, 33]

Stopień	Kryteria	5-letni OS (%)	5-letni PFS (%)
R-ISS 1	ISS 1, bez zmian cytogenetycznych dużego ryzyka ^a oraz prawidłowa aktywność LDH w surowicy	82%	55%
R-ISS 2	Niespełnione kryteria R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%	36%
R-ISS 3	ISS 3 oraz zamiany cytogenetyczne dużego ryzyka ^a lub aktywność LDH w surowicy > GGN	40%	24%

GGN – górna granica normy; FISH – badanie hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (ang. *fluorescent in situ hybridization*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*);

a) W interfazowym badaniu hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH): del(17p) lub t(4;14) lub t(14;16).

2.7. Obraz kliniczny, przebieg choroby i wpływ na jakość życia

MM stanowi przebiegającą wieloetapowo chorobę nowotworową wywodzącą się z komórek linii B w końcowym etapie różnicowania, dla której charakterystyczna jest niekontrolowana, wielogniskowa proliferacja monoklonalnych plazmocytoów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę, bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe [1, 16].

Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20–30 lat, a w niektórych przypadkach nawet dłużej (Rysunek 3) [16].

Rysunek 3.
Etapy przebiegu MM oraz czas przeżycia chorych [16]



MGUS – gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*);

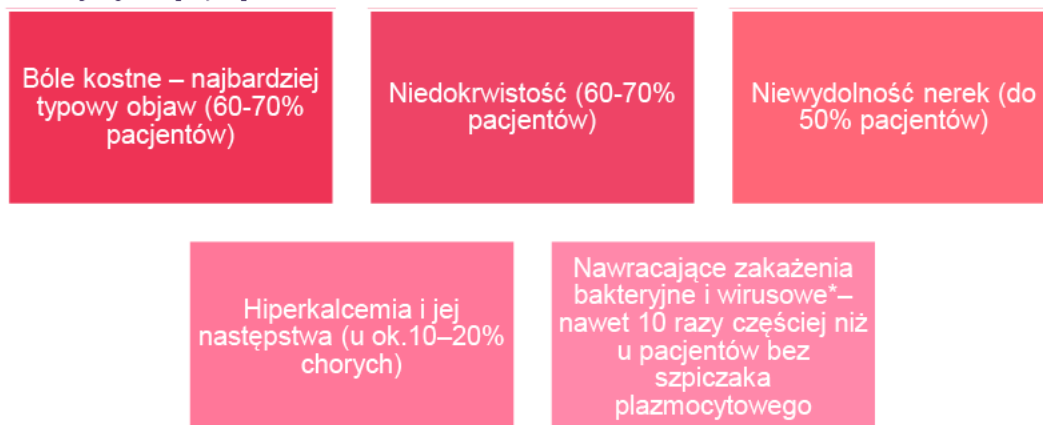
Objawy MM są wynikiem:

- postępującego zastępowania prawidłowego utkania szpiku przez patologiczne plazmocyty (rozrost komórek nowotworowych), powodującego niewydolność hematopoezy i jej konsekwencje kliniczne (cytopenie obwodowe, zmniejszenie tolerancji wysiłku i upośledzenie odporności),
- wydzielania przez komórki szpiczakowe białka M, powodującego wystąpienie niewydolności nerek i/lub zespołu nadlepkoci,
- wydzielania przez komórki szpiczakowe cytokin prozapalnych stymulujących osteoklasty, co prowadzi do resorpcji kostnej ujawniającej się jako bóle kostne i ogniska osteolityczne, patologiczne złamania, uogólniona osteoporoza lub osteopenia oraz podwyższone stężenie wapnia w surowicy,
- predyspozycji do nawracających zakażeń wynikającej z upośledzenia odporności komórkowej, obniżonego stężenia poliklonalnych immunoglobulin, a w zaawansowanych przypadkach również neutropenii [16, 17].

Najbardziej typową manifestacją kliniczną MM są **bóle kostne** obecne u 60–70% chorych w czasie rozpoznania, wywołane przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości (np. kompresyjne złamania kręgow). Bóle kostne najczęściej zlokalizowane są w lędźwiowo-krzyżowym odcinku

kręgosłupa, rzadziej w czaszce i kościach długich (Rysunek 4) [16, 17]. Niespecyficzność objawów klinicznych jest przyczyną częstych rozpoznań MM w bardzo zaawansowanym stadium [16, 17].

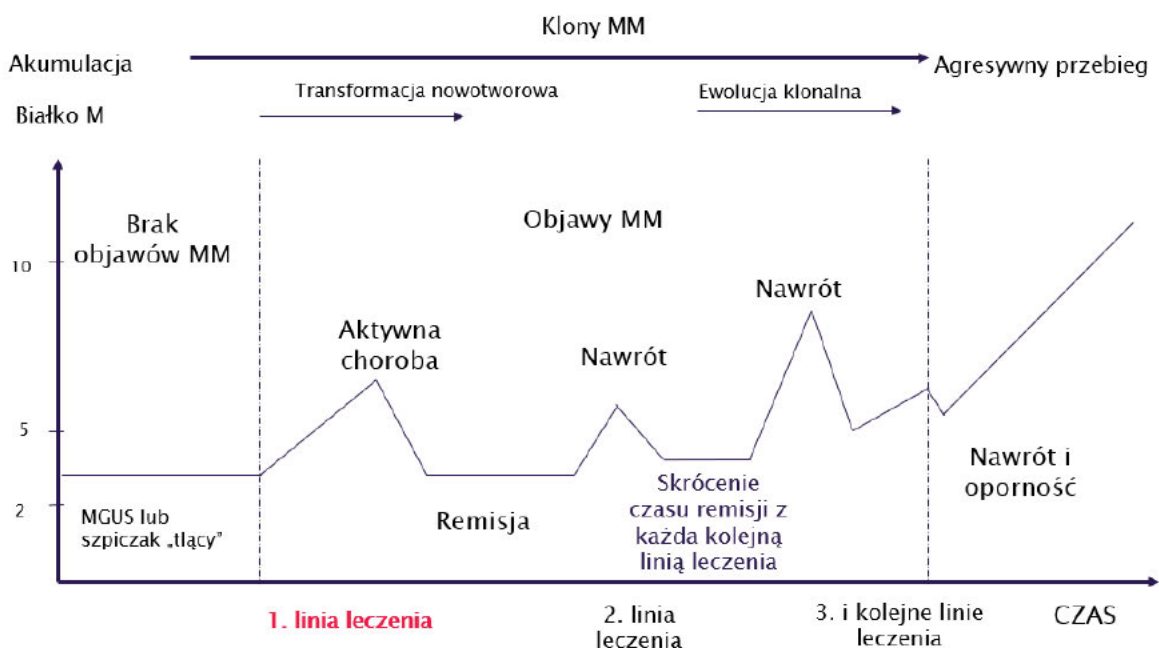
Rysunek 4.
Najczęstsze objawy MM [16, 17]



*zakażenia bakteryjne (układu pokarmowego: S. pneumoniae, H. influenza typu b, układu moczowego: E. coli i inne pałeczki Gram-ujemne) i wirusowe (grypa, półpasiec)

Przebieg MM ma charakter etapowy i postępujący. Pomimo dostępności wielu rodzajów leczenia u większości pacjentów dochodzi do nawrotu choroby, skracania czasu remisji i ostatecznie do oporności na stosowane do tej pory schematy leczenia (Rysunek 5). Wobec braku możliwości wyleczenia MM obecne wysiłki terapeutyczne koncentrują się na poprawie parametrów takich jak długość przeżycia, przeżycie wolne od progresji choroby oraz jakość życia. Wydłużenie okresów nie wymagających leczenia budzi duże zainteresowanie zarówno pacjentów, jak i lekarzy [35].

Rysunek 5.
Przebieg MM z uwzględnieniem nawrotów i czasu remisji choroby (opracowanie własne na podstawie Kurtin 2013 [35])

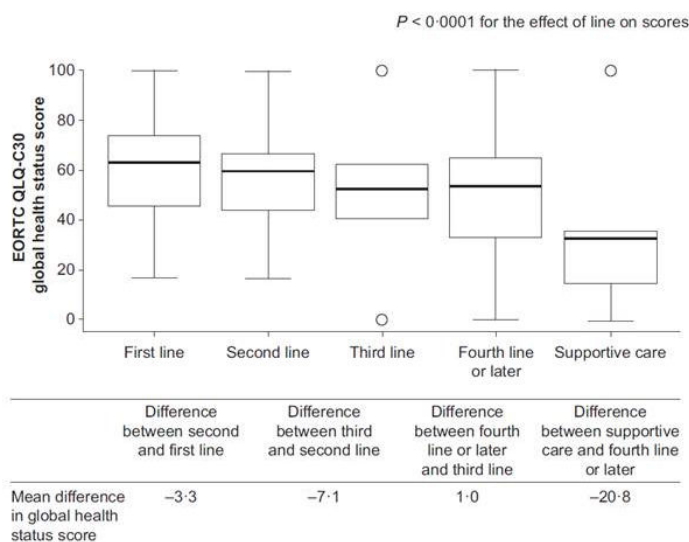


MM jest związany z najniższym poziomem jakości życia spośród wszystkich nowotworów hematologicznych. Objawy choroby, jej powikłania i zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia prowadzą do obniżenia funkcji fizycznych oraz obniżenia emocjonalnego samopoczucia pacjentów. Należy zaznaczyć, że wprowadzenie leków o zwiększonej skuteczności przełożyło się na dłuższe życie pacjentów z powikłaniami MM, dlatego też obecnie większy nacisk kładzie się na długoterminowy wpływ nowych terapii na jakość życia [36, 37].

W przeglądzie literatury z 2014 roku wykazano, że jakość życia pacjenta z MM z każdym kolejnym rokiem ulega statystycznie istotnemu pogorszeniu ($p < 0,05$). Ponadto bardziej zaawansowane stadia choroby są istotnym czynnikiem prognostycznym gorszej jakości życia związanej z odczuwanym zmęczeniem ($p < 0,01$) [38]. W obserwacyjnym, przekrojowym, wielośrodkowym badaniu z udziałem 402 francuskich pacjentów z objawowym MM wyniki dotyczące jakości życia mierzone za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 z każdą kolejną linią leczenia ulegały istotnemu statystycznie pogorszeniu [39].

Wykres 1.

Globalna ocena jakości życia przeprowadzona za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w zależności od linii leczenia [39]

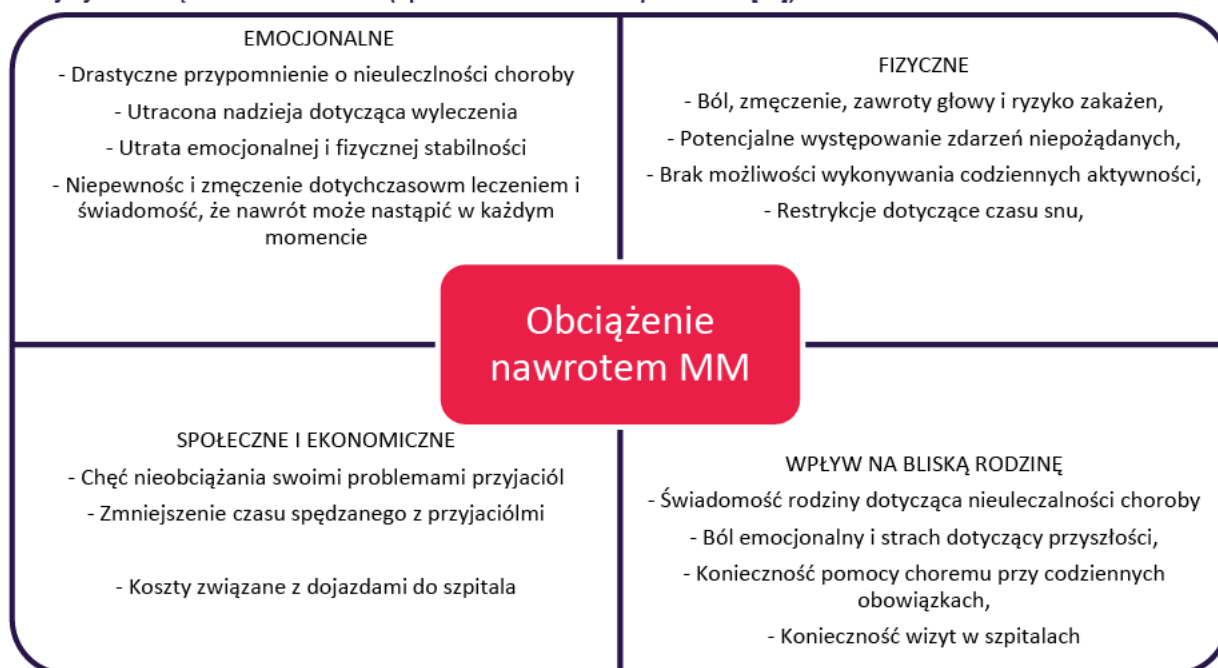


Źródło wykresu: Despiegel 2019

Należy zaznaczyć, że szczególnie obciążający dla pacjentów z MM jest sam nawrót choroby. Wyniki obserwacyjnego badania z udziałem 50 pacjentów z nawrotowym i/lub opornym MM wykazały, że bardziej negatywne odczucia związane z chorobą są odczuwane podczas jej nawrotu. Ponadto pacjenci zgłaszali pogorszenie kilku czynników fizycznych i psychologicznych podczas zmiany stadium choroby ze stabilnej na nawrót lub progresję. Niektóre z tych czynników obejmowały pogorszenie poziomu energii, koncentracji, zdolności do wykonywania codziennych czynności, zmęczenia, aktywności społecznej i ogólnej jakości życia. Nawrót MM dotyczy zarówno sfery życia emocjonalnego, fizycznego jak i relacji z przyjaciółmi oraz bliską rodziną (Rysunek 6) [12].

Stąd niezwykle istotne staje się udostępnienie pacjentom terapii, która już od pierwszej linii leczenia umożliwia znaczne wydłużenie czasu remisji.

Rysunek 6.
Sfery życia obciążone nawrotem MM (opracowanie własne na podstawie [29])



2.8. Rokowanie

Przeżycie pacjentów z objawowym MM od momentu diagnozy bez leczenia wynosi nie więcej niż 1 rok [16]. Zastosowanie leczenia umożliwia uzyskanie remisji choroby, wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego u większości chorych z MM [1, 16].

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią MM nie przekraczała dawniej 3 do 4 lat, natomiast dzięki wprowadzeniu nowych leków (leków immunomodulujących – IMiD, ang. *immunomodulatory drugs*; inhibitorów proteasomu – IP, ang. *proteasome inhibitors*), wydłużyła się nawet do 5–6 lat. Szacuje się, że dzięki nowym lekom, w tym w szczególności wprowadzeniu do leczenia przeciwciał monoklonalnych takich jak np. daratumumab, mediana przeżycia chorych, u których obecnie rozpoznaje się MM wyniesie 10 lat [1, 16, 40, 41].

Rokowanie pacjentów z MM w znacznym stopniu zależne jest od stadium zaawansowania choroby oraz występowania niekorzystnych zmian cytogenetycznych określanych mianem zmian dużego ryzyka według ISS lub R-ISS (Rozdz. 2.6, Tabela 8, Tabela 9) [1, 16].

2.9. Metody postępowania terapeutycznego

U wszystkich chorych z rozpoznaniem objawowego MM powinno się wdrożyć odpowiednie leczenie. Leczenie systemowe pacjentów z MM obejmuje stosowanie:

- chemioterapii – tradycyjnych leków cytotoksycznych,

- leków immunomodulujących (IMiD),
- inhibitorów proteasomów (IP),
- leków o innych mechanizmach działania (Tabela 10) [1, 16, 42, 43].

Ponadto część pacjentów kwalifikuje się do procedury autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*). Chorzy klasyfikujący się do leczenia ASCT to pacjenci poniżej 70 roku życia bez innych chorób współistniejących, które wpływałyby na ogólny stan pacjenta z MM). Najczęściej procedura ASCT przeprowadzana jest u nowo zdiagnozowanych pacjentów [1, 16].

Tabela 10.
Rodzaje terapii stosowanej w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego [1, 16, 44–47]

Rodzaj leczenia	Mechanizm działania	Przykłady terapii
Chemioterapia (cytostatyki)	zahamowanie podziałów komórkowych przez uszkodzenie nici DNA, zahamowanie prawidłowego podziału komórkowego; działanie na wszystkie szybko dzielące się komórki w ustroju (głównie komórki guza), ale również komórki prawidłowych tkanek, z tego względu chemioterapię cechuje występowanie charakterystycznych zdarzeń niepożądanych (m. in. cytopenie, nudności i wymioty)	cyklofosfamid, melfalan, bendamustyna
Inhibitory proteasomów	blokowanie proteasomów co prowadzi do zmiany białek regulatorowych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B, doprowadzając w konsekwencji do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy nowotworowych komórek hematopoetycznych	bortezom b, karfilzomib, iksazomib
Leki immunomodulujące	zahamowanie proliferacji i indukcja apoptozy nowotworowych komórek hematopoetycznych	lenalidomid, pomalidomid, talidomid
Leki biologiczne (przeciwciała monoklonalne)	działanie przeciwnowotworowe poprzez specyficzne ukierunkowanie na określony cel molekularny (np. białko biorące udział w szlaku proliferacji komórek)	anty –CD38: daratumumab, izatuksymab; anty SLAMF7: elotuzumab anty BCMA: belantamab mafodotin (koniugat przeciwciała i leku przeciwnowotworowego)
Leki biologiczne (przeciwciała) bispecyficzne (biklonalne)	związanie ze sobą fragmentu komórki nowotworowej i komórki limfocytowej, następnie bezpośrednie zaangażowanie limfocytów T w eliminację komórek nowotworowych	tekiistamab
Inne rodzaje leków	obniżanie aktywności układu odpornościowego (np. glikokortykosteroidy) hamowanie aktywności enzymów immunoterapia oparta na przeciwciałach anty PD1	glikokortykosteroidy: deksametazon, prednizon inhibitory enzymatyczne: panobinostat inhibitor eksportyny: selineksor przeciwciała anty PD: pembrolizumab, niwolumab
CAR-T	spersonalizowana immunoterapia - zastosowaniu genetycznie zmodyfikowanych autologicznych limfocytów T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (CAR-T, ang. chimeric antigen receptor T-cell therapy),	ciltakabtagen autoleucel i idekabtagen wikleucel

LECZENIE STANDARDOWE

Chemioterapia MM polega na wykorzystaniu klasycznych leków przeciwnowotworowych (cytotoksycznych). Podstawowym mechanizmem działania leków cytotoksycznych (uszkodzających komórki) jest zahamowanie podziałów komórkowych przez uszkodzenie nici DNA, upośledzenie syntezy kwasów nukleinowych potrzebnych do budowy nici DNA lub zahamowanie prawidłowego podziału komórkowego. Klasyczne leki cytotoksyczne działają na wszystkie szybko dzielące się komórki w ustroju (głównie komórki guza), ale również komórki prawidłowych tkanek, z tego względu większość tych leków cechuje występowanie charakterystycznych zdarzeń niepożądanych (m. in. cytopenie, nudności i wymioty) [42, 43].

Kolejnymi grupami leków dostępnymi dla pacjentów z MM są:

- leki immunomodulujące (np. talidomid, lenalidomid, pomalidomid), które hamują proliferację i indukują apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych,

- inhibitory proteasomów (np. bortezomib, karfilzomib, iksazomib), które poprzez zablokowanie proteasomów prowadzą do zmiany białek regulatorowych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B, doprowadzając w konsekwencji do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy nowotworowych komórek hematopoetycznych).

Leki z powyższych dwóch grup również obarczone są wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, najbardziej charakterystycznym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym jest występowanie polineuropatii (zespołu objawów wynikających z uszkodzenia nerwów obwodowych) [1, 42, 43].

Stosowanie kombinacji dwulekowych (np. zawierających talidomid/lenalidomid/bortezomib lub pomalidomid skojarzony z deksametazonem lub cytostatykiem) wiąże się z odpowiedziami na leczenie uzyskiwanymi wśród 41–61% pacjentów. Z kolei schematy 3- i 4-lekowe zawierające inhibitor proteasomu +/- lek immunomodulujący +/- deksametazon +/- cytostatyk pozwalają uzyskać odpowiedź na leczenie u 57–87% chorych, jednak nie ma ona charakteru odpowiedzi długotrwałych [1].

Stosunkowo nową grupą leków stosowanych w MM są przeciwciała monoklonalne anti-CD38, w tym przede wszystkim daratumumab oraz izatuksymab. Mechanizm leczenia tego typu leków oparty jest na ich połączeniu się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych MM, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatycznej. Przeciwciała anti-CD38 najczęściej stosowane są w schematach trójlekowych, ale mogą być też stosowane w monoterapii. Zastosowanie schematów opartych na anti-CD38 umożliwia osiągnięcie długich median przeżycia i wysokich odpowiedzi na leczenie [48, 49]

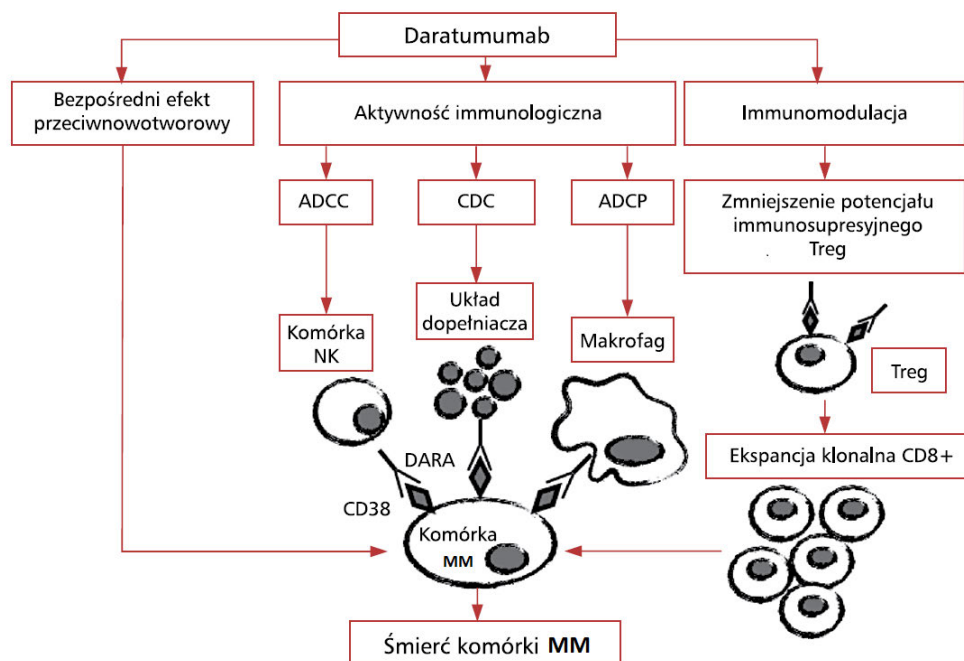
DARATUMUMAB – PRZECIWCIAŁO MONOKLONALNE ANTY-CD38

Europejska Agencja ds. Leków (EMA; ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA; ang. *Food and Drug Administration*) w 2016 roku zarejestrowały lek o nazwie daratumumab. Na początku daratumumab został zarejestrowany w schemacie DRd, jak również w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd), a wskazanie rejestracyjne obejmowało nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego [6, 7]. FDA nadała wcześniej produktowi leczniczemu Darzalex oznaczenie terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy*). Oznaczenie to ma miejsce w przypadku, gdy wstępne dowody kliniczne dowodzą, że lek może wykazywać znaczną poprawę w porównaniu z dostępną terapią w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych [8]. Z kolei EMA zarejestrowała terapię z zastosowaniem daratumumabu w ramach przyspieszonej oceny, która dotyczy leków o szczególnym potencjale do spełniania niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów [6]. W 2019 roku zarówno EMA jak i FDA rozszerzyły wskazanie daratumumabu stosowanego w schemacie DRd o pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do ASCT [9, 10].

Daratumumab to wykazujące działanie przeciwnowotworowe i immunomodulujące ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 κ , które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych MM, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach [1, 14]. W następstwie związania antygenu CD38 przez daratumumab dochodzi do indukcji układu dopełniacza (CDC, ang. *complement-dependent cytotoxicity*) i lizy komórki szpiczakowej wskutek formowania na jej powierzchni kompleksu atakującego błonę (MAC, ang. *membrane attack complex*). Jednocześnie jest aktywowany proces cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC, ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), w którym komórki efektorowe, między innymi komórki naturalnej cytotoksyczności (NK, ang. *natural killer*), indukują śmierć komórki nowotworowej na drodze wiązania z fragmentem Fc przeciwciała [14, 50].

Co ważne, aktywacja ADCC przez daratumumab odbywa się w obecności komórek podścieliska szpiku kostnego, co sugeruje, że lek ten znosi, przynajmniej częściowo, protekcyjny wpływ mikrośrodowiska nisz szpikowych na komórki MM. Poza ADCC i CDC istotną rolę w aktywności przeciwszpiczakowej daratumumabu odgrywają immunofagocytoza, w której biorą udział głównie makrofagi, jak i zdolność do bezpośredniej indukcji apoptozy komórek MM wskutek interakcji przeciwciała monoklonalnego z receptorem dla Fc (Fc γ R). Ponadto lek ten wywiera działanie immunomodulujące, między innymi poprzez wpływ na CD38-dodatnie regulatorowe komórki T, co skutkuje zmniejszeniem ich potencjału immunosupresyjnego, a w efekcie powoduje zwiększenie liczebności i nasilenie aktywności limfocytów T cytotoksycznych i pomocniczych (Rysunek 7) [14, 50].

Rysunek 7.
Mechanizm działania daratumumabu (źródło grafiki: [50])



ADCC – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*); ADCP – fagocytoza zależna od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular phagocytosis*); CDC – cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (ang. *complement-dependent cytotoxicity*); DARA – daratumumab; NK – komórka naturalnej cytotoksyczności (ang. *natural killer*); Treg – limfocyty T regulatorowe (ang. *regulatory T-cell*);

2.10. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

W ocenie skuteczności terapii MM stosuje się punkty końcowe związane z czasem informujące o momencie wystąpienia danego zdarzenia:

- OS – przeżycie całkowite pacjentów (ang. *overall survival*), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu,
- PFS – czas wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*), definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu [51, 52].

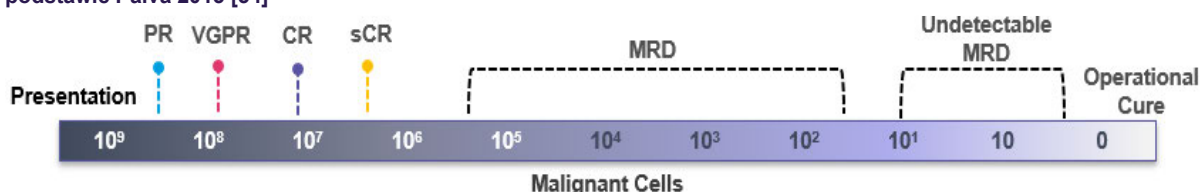
W ocenie skuteczności terapii MM stosuje się również punkty związane z odpowiedzią na leczenie:

- ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*), obejmująca CR i PR,
- CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response/remission*),
- sCR – całkowita odpowiedź na leczenie „rygorystyczna” (ang. *stringent complete response/remission*),
- VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response/remission*),
- PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response/remission*),
- SDi – choroba stabilna (ang. *stable disease*),
- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*),
- nawrót kliniczny [16, 51, 52].

Ze względu na niespotykane dotąd wysokie odsetki głębokich odpowiedzi u pacjentów z MM po zastosowaniu nowoczesnych terapii, w badaniach klinicznych w ocenie ich skuteczności wydaje się być uzasadnione uwzględnienie również kategorii minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*) [1, 16]. MRD u pacjenta z rozpoznaniem MM definiuje się jako populację nowotworowych komórek plazmatycznych, która pozostała w organizmie chorego po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej (CR) (Rysunek 8) [53].

Rysunek 8.

Głębokość i rodzaj odpowiedzi na leczenie oraz poziom występowania komórek nowotworowych (opracowanie na podstawie Paiva 2015 [54])



Obecnie w ocenie skuteczności leczenia MM stosuje się kryteria odpowiedzi na leczenie IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*) z 2016 roku, uwzględniające również kategorie nawrotu MM, które zaprezentowano w Aneksie (Tabela 27, Tabela 28) [1, 16]. Zakres badań wykonywanych podczas monitorowania leczenia MM opisano powyżej (Rozdz. 2.5, Tabela 7).

Ocena bezpieczeństwa terapii MM najczęściej obejmuje:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*), które definiuje się jako wystąpienie wszelkiego niepożądanego zdarzenia natury medycznej lub zdarzenia pojawiającego się po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, będące przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzące do powstania wady lub choroby wrodzonej,
- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*), które definiuje się jako wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowaniem u pacjenta leczeniem [55, 56].

Zdarzenia niepożądane raportowane są według kryteriów NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które obok właściwego nazewnictwa zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem jednolitej terminologii, kategoryzują je do odpowiednich grup (stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 (łagodne) do 5 (zgon z powodu zdarzenia niepożądanego). Najnowsza, opublikowana wersja CTCAE to wersja 5.0. Od jesieni 2022 roku będzie dostępna wersja 6.0 [57]. W opisie bezpieczeństwa nazewnictwo konkretnych zdarzeń niepożądanych stosowane jest zgodnie ze słownikiem MedDRA (ang. *the Medical Dictionary for Regulatory Activities*) [58].

Z uwagi na znaczący wpływ choroby nowotworowej na życie pacjentów w badaniach wykorzystuje się kwestionariusze umożliwiające ocenę ich jakości życia. Podstawowym ogólnym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia w przypadku chorób nowotworowych jest zwalidowany EORTC QLQ-C30. Dostępny w wielu wersjach językowych EORTC QLQ-C30 może być stosowany w dowolnej populacji pacjentów onkologicznych, tj. niezależnie od umiejscowienia nowotworu. Kwestionariusz ten zawiera 30 pytań składających się na trzy domeny:

- • skala czynnościowa,
- • skala objawowa,
- • skala ogólnej jakości życia [59].

Kwestionariuszem stosowanym w ocenie jakości życia osób z nowotworem jest również europejski kwestionariusz Euro-Quality of Life (EQ-5D). Początkowo był on wykorzystywany jako kwestionariusz uzupełniający inne kwestionariusze oceny jakości życia, obecnie stanowi osobne narzędzie oceny jakości życia. Kwestionariusz składa się z dwóch części. W pierwszej opisuje stan zdrowia według 5 kategorii (EQ-5D-5L),:

- poruszanie się,
- samoobsługa,
- zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek),
- ból / dyskomfort
- niepokój / przygnębienie [60].

Druga część kwestionariusza zawiera skalę wartościowania (EQ-5D VAS), na której pacjent zaznacza ogólną ocenę swojego zdrowia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analogue scale*) [60].

W ramach oceny jakości życia pacjentów z MM stosuje się również uzupełniający do kwestionariusza EORTC QL-C30 kwestionariusz EORTC-QLQ-MY2. Kwestionariusz obejmuje 20 pytań dotyczących 4 domen jakości życia specyficznych dla MM:

- objawy choroby,
- zdarzenia niepożądane,
- perspektywy na przyszłość,
- wygląd ciała [61].

Udzielane odpowiedzi mają zakres od 1 do 4. Punktacja jest uśredniana i przekształcona na punktację od 0 do 100. Wysoka punktacja dla objawów choroby oraz działań niepożądanych oznacza wysoki poziom objawów lub problemów, natomiast wysoka punktacja w domenach dotyczących perspektyw na przyszłość oraz obrazu ciała świadczy o lepszych wynikach [61].

Opis i interpretację kwestionariuszy jakości życia przedstawiono w Aneksie (Tabela 29) [59, 60].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnych zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu nowo zdiagnozowanego MM zidentyfikowano 6 opublikowanych opracowań. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji i wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla MM

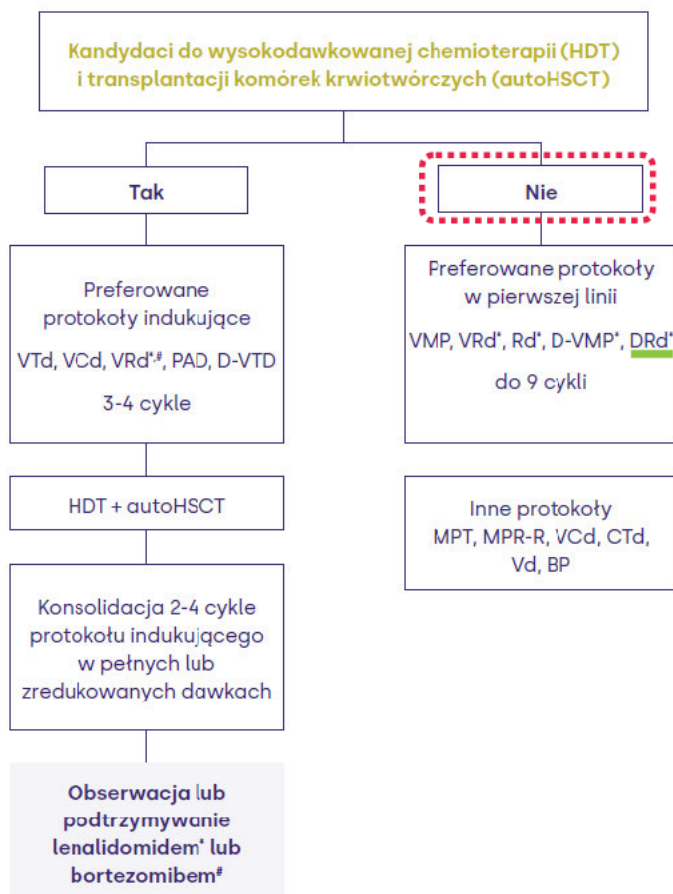
Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Wytyczne polskie			
Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz)	Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia MM	2021	[1]
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2020	[33]
Wytyczne zagraniczne			
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2021	[62]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2016 (2018)	[63]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2022	[64]
International Myeloma Working Group (IMWG)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2021	[65]

MM jest przewlekłą, ale i śmiertelną chorobą, która bardzo wpływa na jakość życia pacjentów. Stąd duże znaczenie w terapii MM mają leki, które poprawiają zarówno przeżywalność chorych jak i jakość ich życia. Autorzy wytycznych klinicznych zwrócili uwagę na fakt, że MM jest chorobą o zróżnicowanym przebiegu, a przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii ważny jest m.in. poziom toksyczności terapii, stąd bardzo istotne jest posiadanie dostępu do wielu opcji terapeutycznych o różnych mechanizmach działania [1, 33, 62–65].

Strategia leczenia pacjentów z nowo rozpoznanym MM uzależniona jest od kwalifikacji pacjentów do procedury przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT). W przypadku braku kwalifikacji do ASCT, która najczęściej dotyczy pacjentów powyżej 70 r.ż. lub pacjentów młodszych z chorobami współistniejącymi, zalecanym i preferowanym przez ESMO i NCCN są schematy DRd i VRd [62, 64]. Poza wspomnianymi schematami Polska Grupa Szpiczakowa wskazuje także na protokoły oparte na melfalanie (VMP, D-VMP) oraz Rd (Rysunek 9) [1]. Pozostałymi wskazywanymi przez wytyczne praktyki klinicznej schematami możliwymi do stosowania u pacjentów z nowo

rozpoznanym MM niekwalifikującym się do ASCT są schematy: Vd, VCd, KRd i RCd. W polskich wytycznych opcjonalnie wymieniane są także schematy chemioterapii takie jak BP, MPT, MPR-R (Rysunek 10).

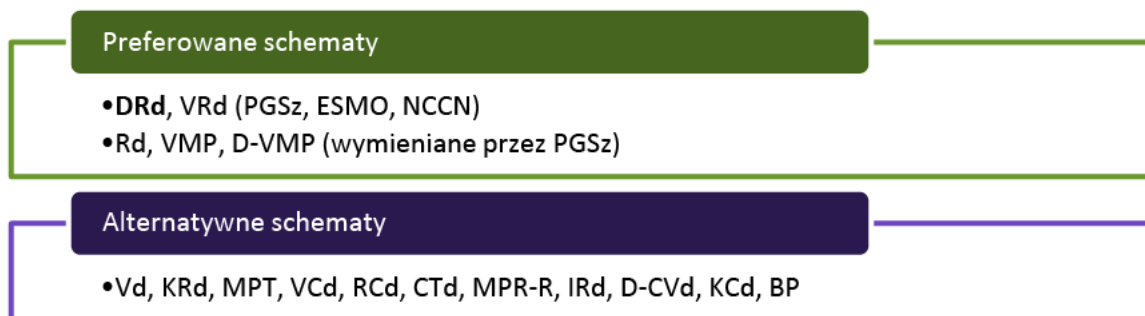
Rysunek 9. Algorytm postępowania leczniczego u pacjentów z nowo rozpoznanym MM (PGSz [1])



Źródło grafiki: Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej [1]

BP – bendamustyna + prednizon; CTd – cyklofosfamid + talidomid + deksametazon; D CVd – daratumumab + cyklofosfamid + bortezomib + deksametazon; D-VMP – daratumumab + bortezomib+ melfalan + prednizon; MPR-R – melfalan, prednizon, lenalidomid; MPT – malfalan + prednizon + talidomid; PAD – bortezomib + antracyklina + deksametazon; RCd – lenalidomid + cyklofosfamid + deksametazon; VCd – bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon; VMP – bortezomib + melfalan + prednizon;

Rysunek 10. Schematy zalecane w terapii nowo rozpoznanego MM u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT [1, 33, 62–65]



BP – bendamustyna + prednizon; CTd – cyklofosfamid + talidomid + deksametazon; D-CVd – daratumumab + cyklofosfamid + bortezomib + deksametazon; D-VMP – daratumumab + bortezomib+ melfalan + prednizon; KCd – karfilizomib + cyklofosfamid + deksametazon; MPR-R – melfalan, prednizon, lenalidomid; MPT – malfalan + prednizon + talidomid; RCd – lenalidomid + cyklofosfamid + deksametazon; VCd – bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon; VMP – bortezomib + melfalan + prednizon;

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce leki stosowane w terapii nowo rozpoznanego MM finansowane są ze środków publicznych w ramach:

- programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”,
- katalogu chemioterapii,
- katalogu aptecznego,
- katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia) [5, 66].

PROGRAM LEKOWY B.54 „LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD-10 C90.0)”

W Polsce ramach programu lekowego B.54 refundowane są:

- lenalidomid (w schemacie Rd) w 1. linii leczenia, 2. linii leczenia (z ograniczeniami) oraz od 3. linii leczenia,
- lenalidomid i bortezomib (w schemacie VRd) w 1. linii leczenia,
- daratumumab (w schemacie z bortezomibem – DVd) w 2. linii leczenia (z ograniczeniami) oraz w 3–4. linii leczenia,
- pomalidomid (w schemacie Pd) od 3. linii leczenia,
- pomalidomid i bortezomib (w schemacie PVd) w 2–4. linii leczenia,
- karfilzomib i lenalidomid (w schemacie KRd) w 2–4. linii leczenia (z ograniczeniami),
- karfilzomib (w schemacie Kd) w 2–4. linii leczenia,
- iksazomib i lenalidomid (w schemacie IRd) od 3. linii leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym [5].

Do leczenia 1. linii z zastosowaniem schematu Rd lub VRd włączani są dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT). Do leczenia schematem Rd w 1. linii terapii nie kwalifikują się pacjenci z obecnością zaburzeń chromosomalnych del(17p), t(4; 14), t(4; 16) [5].

Szczegóły dotyczące kryteriów kwalifikacji do leczenia ww. schematami w ramach programu lekowego B.54 przedstawiono w Aneksie (Aneks B, Tabela 12).

LEKI AKTUALNIE REFUNDOWANE W POLSCE WE WSKAZANIU SZPICZAK MNOGI (ICD-10: C90.0) W RAMACH KATALOGU CHEMIOTERAPII (KAT. C) ORAZ ZGODNIE Z ZAREJESTROWANYM WSKAZANIEM W RAMACH KATALOGU OTWARTEGO (KAT. A)

Wykaz leków refundowanych ujętych w katalogu chemioterapii we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) przedstawiono poniżej (Tabela 12) [5]. Jest to m.in. bortezomib i melfalan.

Leki z grupy glikokortykoidów stosowane w MM zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem ujęte w katalogu otwartym zaprezentowano poniżej (Tabela 13) [5]. Jest to m.in. deksametazon i prednizon stanowiące składową schematów leczenia MM w Polsce.

REFUNDACJA W RAMACH KATALOGU ŚWIADCZEŃ DODATKOWYCH W POLSCE – LECZENIE SZPITALNE (CHEMIOTERAPIA)

Talidomid refundowany jest w Polsce zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 roku (180/2019/DGL) w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia), jako substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski (Tabela 14) [66].

Tabela 12.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii wskazane dla kodu ICD-10: C90.0 szpiczak mnogi [5, 67]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
Bendamustyna^a	Bendamustine Accord, Bendamustine Glenmark, , Bendamustine Zentiva,	B	Rp
	Bortezomib Adamed (3,5 mg, 1 mg)	B	Lz
Bortezomib^b	Bortezomib Accord, Bortezomib Adamed (2,5 mg), Bortezomib Glenmark, Bortezomib SUN, Bortezomib Zentiva, Bortezomib medac, Bortezomib Aurovitas, Bortezomib Fresenius Kabi	B	Rpz
	Bleomycyna	Bleomedac	B
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	B	Rpz
	Cisplatinum Accord	B	Rp
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu)	B	Lz
	Endoxan (tabletki)	B	Rp
Cytarabina	Alexan,	B	Lz
Dakarbazyne	Detimedac	B	Rp
Dokсорubicyna	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	B	Lz
	Doxorubicin-Ebewe	B	Rp
Dokсорubicyna liposomalna pegylowana	Caelyx	B	Rpz
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord	B	Lz
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	B	Rp
	Etopozyd Accord	B	Lz
Ifosfamid	Holoxan	B	Lz
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	B	Lz
	Carboplatin-Ebewe	B	Rp
Melfalan	Alkeran	B	Rp

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
Pleryksafor	Mozobil	B	Rp
Winkrystyna	Vincristine Teva	B	Rp

B – bezpłatne dla pacjenta; LZ – stosowanie wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

a) W drugiej i następnych liniach leczenia.

b) Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej.

Tabela 13.

Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu MM [5, 67]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	Zakres wskazań objętych refundacją (zgodny z ChPL)	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	OD.	Kat. dost.
Prednizon	Encorton	Nowotwory złośliwe	ND	B do limitu	Rp
Deksametazon	Dexamethasone Krka	Objawowy MM w terapii skojarzonej z innymi lekami	<ul style="list-style-type: none"> nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające (w przypadkach innych niż określone w ChPL) nowotwory złośliwe – premedykacja (w przypadkach innych niż określone w ChPL) 	R	Rp
	Pabi-Dexamethason Demezoon	Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami			

B – bezpłatne dla pacjenta; ND – nie dotyczy; OD – odpłatność; R – ryczałt; Rp – wydawane z przepisu lekarza;

Tabela 14.

Refundacja w ramach świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne (chemioterapia) [66]

Substancja czynna	Rodzaj świadczenia	Tryb podania leku
Talidomid	Katalog świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia (substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP)	Tryb ambulatoryjny, Tryb jednodniowy, Hospitalizacja

B – bezpłatne dla pacjenta; LZ – stosowanie wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; ND – nie dotyczy; OD – odpłatność; R – ryczałt; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

4.2. Rekomendacje agencji HTA

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania schematu DRd w 1. linii leczenia MM u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz poza jej granicami, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Niemczech (IQWiG), Francji (HAS) i w Kanadzie (CADTH).

Odnaleziono łącznie 4 dokumenty dotyczące finansowania schematu DRd w 1. linii leczenia MM u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT, w tym:

- 3 dokumenty zawierające pozytywne rekomendacje (HAS, IQWiG, CADTH) [68–70],
- 1 dokument zawierający negatywną rekomendację (SMC) [71],

Natomiast polska agencja AOTMiT oraz PBAC nie wydały rekomendacji finansowych dla DRd w omawianym wskazaniu, a NICE jest w toku oceny zasadności finansowania (Tabela 15).

W 2020 roku agencja HAS po raz pierwszy wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania schematu DRd w 1. linii leczenia MM u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Po dwóch latach od wydania dokumentu agencja dokonała rewaluacji wcześniejszej oceny. W dokumencie z 2022 roku agencja HAS podtrzymała wydaną decyzję. Komitet oceniający wskazał, że schemat DRd zapewnia umiarkowaną kliniczną wartość dodaną [68].

Agencja CADTH w 2020 roku wydała pozytywną rekomendację finansową, pod warunkiem spełnienia kryteriów efektywności kosztowej [69].

W 2020 roku agencja IQWiG wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania schematu DRd w leczeniu nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT [70]. Pozytywna ocena została podtrzymana w 2022 roku. Niemiecka agencja zasugerowała, że schemat DRd charakteryzuje się znaczną korzyścią kliniczną w populacji pacjentów z MM leczonych w ramach 1. linii, którzy nie kwalifikują się do ASCT [72].

Z kolei agencja SMC w 2020 roku wydała negatywną rekomendację dla schematu DRd. Decyzja ta wynikała jednak z niezłożenia przez posiadacza pozwolenia do obrotu wniosku dotyczącego finansowania w 1. linii leczenia MM u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT [71].

Brytyjska agencja NICE jest obecnie w toku prowadzenia oceny schematu DRd w 1. linii leczenia pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT, a wydanie rekomendacji planowane jest na marzec 2023 roku [73].

Tabela 15.
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania schematu DRd w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany MM niekwalifikujących się do ASCT

Schemat terapii	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	IQWiG	CADTH	PBAC
DRd	BR	W toku [73]	NR [71] – brak złożonego wniosku	PR [68]	PR [70]	PR[69]	BR

BR – brak rekomendacji; PR – pozytywna rekomendacja; NR – negatywna rekomendacja

5. Aktualna praktyka kliniczna

5.1. Program lekowy

Zgodnie z danymi z opublikowanej w 2022 roku przez AOTMiT analizy weryfikacyjnej (AWA) dla elotuzumabu, w programie lekowym B.54 w 2021 roku leczonych było prawie 2,7 tys. pacjentów [3].

W ramach 1. linii leczenia MM w programie lekowym dostępne są 2 schematy leczenia tj. Rd oraz VRd. Oba schematy są refundowane w powyższym wskazaniu dopiero od marca 2022 roku [5]. Dane dotyczące stosowania lenalidomidu i bortezomibu z lat 2018–2021 dotyczą zatem wyłącznie wskazania nawrotowego i opornego MM. Dane dotyczące okresu refundacji bortezomibu w nowo rozpoznanym MM nie są dostępne. Natomiast w przypadku lenalidomidu, dane uwzględniające jego stosowanie w nowo rozpoznanym MM dostępne są jedynie dla I półrocza 2022 roku, przy czym są to dane obejmujące łącznie wszystkie wskazania, niezależnie od linii leczenia MM (Tabela 17).

Tabela 16.
Liczba pacjentów biorących udział w programie lekowym B.54 (dane na podstawie AWA Empliciti) [3]

Parametr	2018	2019	2020	2021
Liczba pacjentów w programie lekowym B.54	1 662	2 213	2 481	2692

Tabela 17.
Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.54 oraz leczonych bortezomibem w ramach katalogu chemioterapii [29, 74]

Lek/schemat	2018	2019	2020	2021	I poł. 2022
Lenalidomid (Rd 1L ^a , VRd 1L ^a , Rd 2L+, KRd 2L+, IRd 3L+)	1 633	1 950	2032	2 126	1879
Pomalidomid (Pd 3L+)	65 ^b	411	427	381	246
Daratumumab (DVd 2L ASCT, 3-4L)	ND ^c	97 ^c	296	403	343
Karfilzomib (KRd 2L+, Kd 2-4L)	ND ^c	59 ^c	157	286 ^c	319
Iksazomib (IRd 3L+)	ND ^d	ND ^d	ND ^d	30 ^d	34 ^d
Bortezomib (w ramach katalogu chemioterapii)*	2 761	2 872	2 839	I poł. 1 775	bd

*Dane dotyczące bortezomibu pochodzą z AWA Darzalex [29, 74]

ND – nie dotyczy; L – linia leczenia

a) Finansowanie leczenia z wykorzystaniem lenalidomidu w 1. Linii (schemat Rd) i schematu VRd w ramach PL B.54 obowiązuje od marca 2022 roku.

b) Finansowanie leczenia z wykorzystaniem pomalidomidu (schemat Pd) w ramach PL B.54 obowiązuje od listopada 2018 roku.

c) Finansowanie leczenia daratumumabu (schemat DVd) oraz karfilzomibu (schemat KRd) w ramach PL B.54 obowiązuje od lipca 2019 roku.

d) Finansowanie karfilzomibu (Kd) i iksazomibu (IRd) w ramach PL B.54 obowiązuje od maja 2021 roku.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I

[REDACTED]

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja

- Dorośli (≥ 18 lat) pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym o stanie sprawności wg ECOG 0–2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT).

Wnioskowana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla daratumumabu [14] i obejmuje pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Jest to grupa chorych cechująca się wysoką niezaspokojoną potrzebą medyczną wynikającą z ograniczonych możliwości skutecznego leczenia. Obecnie w Polsce dla wnioskowanej populacji pacjentów, finansowane są tylko 2 schematy leczenia (Rd i VRd) oraz leki ramach katalogu chemioterapii i otwartego katalogu Obwieszczenia Ministra Zdrowia (Rozdz. 1.2).

6.2. Interwencja

- Daratumumab, lenalidomid i deksametazon (DRd)².

6.3. Komparator

- Lenalidomid i deksametazon (Rd)³,
- bortezomib, lenalidomid i deksametazon (VRd).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w 1. linii leczenia MM wybór postępowania terapeutycznego zależy od kwalifikacji lub braku możliwości przebycia ASCT. Pacjentom z tej drugiej grupy, stanowiącej populację docelową niniejszych analiz HTA zaleca się stosowanie terapii trójlekowej DRd, a także schemat trójlekowy VRd. Pozostałe opcje terapeutyczne obejmują schemat dwulekowy Rd, a w przypadku braku możliwości zastosowania lenalidomidu inne schematy chemioterapeutyczne z bortezomibem, melfalanem czy talidomidem jak VMP, MPT i CTd.

² Wniosek o refundację oraz raport HTA obejmuje podanie podskórne daratumumabu.

³ Zgodnie z zapisami aktualnego (stan na 7 grudnia 2022 roku) programu lekowego B.54 kryterium wykluczającym zastosowanie schematu Rd u pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym jest obecność zaburzeń chromosomalnych: del (17p), t (4;14), t (14;16). Schemat Rd stanowi więc komparator dla schematu DRd w populacji docelowej z wykluczeniem pacjentów z obecnością powyżej wymienionych zaburzeń molekularnych [5].

Aktualnie w Polsce w 1. linii leczenia MM niekwalifikującego się do ASCT refundacją w ramach programu lekowego B.54 objęte są dwa schematy zawierające lenalidomid – Rd² i VRd. Ponadto w ramach katalogu chemioterapii refundowane są substancje stanowiące składowe schematów wymienianych przez wytyczne jako możliwe do zastosowania, np. VMP, MPT, CTd czy Vd.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim opcja terapeutyczna, która będzie zastępowana przez ocenianą interwencję. Stąd to obie terapie refundowane w ramach programu lekowego B.54 – schematy VRd i Rd – stanowią komparator dla schematu DRd. [REDACTED]

[REDACTED]

6.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite.
- Progresja choroby.
- Odpowiedź na leczenie i czas jej trwania.
- Minimalna choroba resztkowa.
- Bezpieczeństwo terapii.
- Jakość życia pacjentów.

6.5. Metodyka badań

- Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.
- Badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej).
- Przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji

7.1. Daratumumab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC24 [14].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna [14].

Daratumumab wykazał w warunkach *in vivo* silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, skutkując immunologiczną śmiercią komórek nowotworowych. Te badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszała liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+T_{regs}) i komórek B (CD38+B_{regs}). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną [14].

Daratumumab indukował apoptozę w warunkach *in vitro* po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto, daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cyklazy i stymulując aktywność hydrolazy. Znaczenie tych działań *in vitro* nie jest do końca poznane w warunkach klinicznych ani nie wiadomo jakie są ich implikacje na rozwój komórek nowotworowych [14].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór jest bezbarwny do koloru żółtego [14]. Każda fiolka 5 ml zawiera 100 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu w 1 ml). Każda fiolka 20 ml zawiera 400 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu w 1 ml) [14]. Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każda fiolka 5 ml i 20 ml produktu leczniczego DARZALEX zawiera odpowiednio 0,4 mmol i 1,6 mmol (9,3 mg i 37,3 mg) sodu [14].

DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań. Każda fiolka 15 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1800 mg daratumumabu (120 mg daratumumabu w 1ml). Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każda fiolka 15 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 735,1 mg sorbitolu (E420) [14].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany:

- **w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z 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 bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy 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 [14].

STATUS REJESTRACYJNY

Daratumumab w postaci roztworu do wlewu dożylnego (produkt leczniczy DARZALEX, podmiot odpowiedzialny Janssen-Cilag International N.V.) otrzymał w dniu 20 maja 2016 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 24 kwietnia 2017 roku [14]. Natomiast daratumumab w formie roztworu do wstrzykiwań podskórnych uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej w dniu 3 czerwca 2020 roku [76].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 roku, produkt leczniczy DARZALEX® (schemat DVd) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego: B.54: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępny preparat daratumumabu jest DARZALEX®, którego wytwórcą jest Janssen Biologics B.V. (podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International N.V.) [14, 77].

7.1.1. Daratumumab – roztwór do wstrzykiwań podskórnych

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, w dawkach zalecanych dla tej drogi podawania [78].

Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji [78].

Ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek, aby upewnić się, że pacjentowi zostanie podana odpowiednia postać (dożylna lub podskórna) i właściwa, zalecana dla danej postaci dawka. W przypadku pacjentów otrzymujących obecnie daratumumab w postaci dożylniej, DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może być stosowany jako alternatywa dożylniej postaci daratumumabu, począwszy od następnej zaplanowanej dawki. Przed i po infuzji daratumumabu należy podać produkty lecznicze w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. *Infusion-related reactions*, IRR) [78].

Dawkowanie

Schemat dawkowania w skojarzeniu z lenalidomidem (schemat cyklu 4-tygodniowego) i w monoterapii):

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w monoterapii i w skojarzeniu z lenalidomidem (schemat cyklu 4-tygodniowego) [78]

Tygodnie	Schemat
Tygodnie 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)

Tygodnie	Schemat
Tygodnie 9. do 24. ^a	co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby ^b	co 4 tygodnie

a) Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu.

b) Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu.

W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych, patrz punkt 5.1 ChPL i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Sposób podawania

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

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

Należy wstrzykiwać 15 ml roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych do tkanki podskórnej brzucha w odległości około 7,5 cm w prawo lub lewo od pępka przez około 3-5 minut. Nie wstrzykiwać roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych w inne miejsca ciała, ponieważ nie ma dostępnych danych. Miejsca wstrzyknięć należy zamieniać naprzemiennie przy kolejnych wstrzyknięciach [78].

Roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych nigdy nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest zaczerwieniona, zasiniona, wrażliwa, stwardniała lub w miejsca, gdzie występują blizny.

Należy wstrzymać lub spowolnić szybkość podawania, jeśli pacjent odczuwa ból. W przypadku, gdy ból nie zmniejsza się po spowolnieniu wstrzyknięcia, można wybrać drugie miejsce wstrzyknięcia po przeciwnej stronie brzucha, aby podać resztę dawki.

Podczas terapii produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie należy podawać innych produktów leczniczych do stosowania podskórnego w to samo miejsce, co DARZALEX [78].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z infuzją (Infusion-related reactions, IRR)

DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może powodować ciężkie i (lub) poważne IRR, w tym reakcje anafilaktyczne. W badaniach klinicznych, około 11% (52/490) pacjentów doświadczyło IRR. Większość IRR wystąpiło po pierwszym wstrzyknięciu i były one stopnia 1-2. IRR występujące przy kolejnych wstrzyknięciach stwierdzano u mniej niż 1% pacjentów (patrz punkt 4.8 ChPL).

Mediana czasu do wystąpienia IRR po wstrzyknięciu produktu DARZALEX wyniosła 3,7 godziny (zakres 0,15–83 godzin). Większość IRR wystąpiła w dniu leczenia. Późniejsze IRR wystąpiły u mniej niż 1% pacjentów [78].

Objawy przedmiotowe i podmiotowe IRR mogą obejmować objawy ze strony układu oddechowego, takie jak: przekrwienie błony śluzowej nosa, kaszel, podrażnienie gardła, alergiczny nieżyt nosa, świszczący oddech, a także gorączkę, ból w klatce piersiowej, świąd, dreszcze, wymioty, nudności i niedociśnienie. Wystąpiły ciężkie reakcje, w tym: skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadciśnienie i tachykardia (patrz punkt 4.8 ChPL) [78].

Należy premedykować pacjentów z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów a także obserwować i konsultować pod kątem IRR, szczególnie podczas pierwszego i drugiego wstrzyknięcia. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji (stopnia 4.), należy natychmiast wdrożyć odpowiednie działania. Należy natychmiast i trwale przerwać leczenie produktem leczniczym DARZALEX (patrz punkty 4.2 i 4.3).

By zmniejszyć ryzyko późnych IRR, należy po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX podawać wszystkim pacjentom doustne kortykosteroidy (patrz punkt 4.2). Pacjenci z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie mogą po wstrzyknięciu wymagać podania dodatkowych produktów leczniczych, aby zapobiec powikłaniom oddechowym. U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc należy rozważyć zastosowanie po wstrzyknięciu produktów leczniczych (np. krótko i długo działających leków rozszerzających oskrzela i wziewnych kortykosteroidów) (patrz punkt 4.2) [78].

Neutropenia/Trombocytopenia

DARZALEX może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii (patrz punkt 4.8).

Należy okresowo w trakcie terapii badać całkowitą liczbę krwinek, zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych stosowanych w schemacie podstawowym. Należy obserwować pacjentów z neutropenią, czy nie występują objawy zakażenia. Może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego DARZALEX, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. U pacjentów z mniejszą masą ciała otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, obserwowano większy odsetek neutropenii; nie wiązało się to jednak z większym odsetkiem ciężkich

infekcji. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. Można rozważyć leczenie wspomagające z zastosowaniem przetoczeń krwi lub podaniem czynników wzrostu [78].

Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (test pośredni Coombs'a)

Daratumumab wiąże się z CD38, występującym w małych ilościach na erytrocytach (ang. red blood cells, RBCs), co może skutkować dodatnim wynikiem pośredniego testu Coombs'a. Ten dodatni wynik może utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy od ostatniego podania daratumumabu. Należy wspomnieć, że daratumumab, związany z RBCs, może maskować wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy pacjenta. Oznaczanie grupy krwi pacjenta – AB0 i Rh nie jest zaburzone.

Przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem należy przeprowadzić typowanie i skryning pacjentów. Można rozważyć badanie fenotypu przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z lokalną praktyką. Daratumumab nie wpływa na wyniki badań genotypu erytrocytów, więc można je wykonać w dowolnym czasie.

W razie planowanego przetoczenia krwi, należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych (patrz punkt 4.5). W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty AB0/RhD - zgodnie z lokalną praktyką.

Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (SPE) oraz immunofiksacji (IFE), stosowanych w monitorowaniu klinicznym endogennej M-proteiny (patrz punkt 4.5). Ta interakcja może wpływać na ocenę odpowiedzi całkowitej i progresji choroby u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa.

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów leczonych produktem DARZALEX stwierdzano reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach zakończoną zgonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem DARZALEX, należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV. U pacjentów z pozytywnymi wynikami badań serologicznych na obecność HBV należy monitorować kliniczne i laboratoryjne objawy reaktywacji HBV, w trakcie i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem DARZALEX. Należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi a w razie potrzeby klinicznej rozważyć konsultację ze specjalistą z dziedziny chorób wątroby. U pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja HBV podczas stosowania produktu leczniczego DARZALEX, należy wstrzymać leczenie produktem DARZALEX i wdrożyć odpowiednie leczenie. Wznowienie leczenia produktem DARZALEX u pacjentów, u których reaktywacja HBV jest odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarzami posiadającymi doświadczenie w leczeniu WZW B [78].

Masa ciała (> 120 kg)

Istnieje możliwość zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych u pacjentów o masie ciała > 120 kg (patrz punkty 4.2 i 5.2) [78].

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego (patrz punkt 2) [78].

Ten produkt leczniczy zawiera również mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu” [78].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w pkt 6.1. [78].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Z wyjątkiem IRR, profil bezpieczeństwa produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych (oceniany odpowiednio u 260 i 258 pacjentów leczonych postaciami podskórną i dożylną) z badania fazy 3 MMY3012 był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa postaci dożyłej. Neutropenia jest jedynym działaniem niepożądanym zgłaszanym z częstością $\geq 5\%$ większą dla produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w porównaniu do dożylnego daratumumabu (stopnia 3 lub 4: odpowiednio 13% vs 8%) [78].

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu (produkt leczniczy DARZALEX) przedstawiono poniżej (Tabela 20) [78].

Tabela 20.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu* (produkt leczniczy DARZALEX) u pacjentów z MM [78]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
zapalenie płuc ^a , zakażenie górnych dróg oddechowych ^a , zapalenie oskrzeli ^a , neutropenia ^a , trombocytopenia ^a , niedokrwistość ^a , limfopenia ^a , leukopenia ^a , zmniejszony apetyt, bezsenność, obwodowa czuciowa neuropatia, ból głowy, nadciśnienie tętnicze ^a , kaszel ^a , duszność ^a , biegunka, zaparcia, nudności, wymioty, ból pleców, skurcze mięśni, wysypka, ból stawów, zmęczenie, obrzęki obwodowe ^a , gorączka, astenia, reakcje związane z infuzją (daratumumab podawany dożylnie)	zakażenie dróg moczowych, posocznica, grypa, hiperglikemia, hipokalcemia, odwodnienie, zawroty głowy, parestezje, migotanie przedsionków, obrzęk płuc ^a , zapalenie trzustki ^a , świąd, hipogammaglobulinemia, mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej, dreszcze, rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (daratumumab podawany podskórnie)

a) Wskazuje zbiorczy termin.

8. Charakterystyka komparatorów

8.1. Lenalidomid

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki o działaniu immunosupresyjnym, kod ATC: L04AX04 [79].

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 śródbłonka 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 [79].

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 [79].

Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. *deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1*), 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 ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym [79].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde: Niebiesko-zielone/białe kapsułki, rozmiar 4, 14,3 mm, oznaczone symbolem „REV 2.5 mg”. Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu [79].

Revlimid 5 mg kapsułki twarde: Białe kapsułki, rozmiar 2, 18,0 mm, oznaczone symbolem „REV 5 mg”. Każda kapsułka zawiera 5 mg lenalidomidu [79].

Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde: Jasnożółte/białe kapsułki, rozmiar 2, 18,0 mm, oznaczone symbolem „REV 7.5 mg”. Każda kapsułka zawiera 7,5 mg lenalidomidu [79].

Revlimid 10 mg kapsułki twarde: Niebiesko-zielone/jasnożółte kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 10 mg”. Każda kapsułka zawiera 10 mg lenalidomidu [79].

Revlimid 15 mg kapsułki twarde: Jasnoniebieskie/białe kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 15 mg”. Każda kapsułka zawiera 15 mg lenalidomidu [79].

Revlimid 20 mg kapsułki twarde: Niebiesko-zielone/jasnoniebieskie kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 20 mg”. Każda kapsułka zawiera 20 mg lenalidomidu [79].

Revlimid 25 mg kapsułki twarde: Białe kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 25 mg”. Każda kapsułka zawiera 25 mg lenalidomidu [79].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Szpiczak mnogi

Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych [79].

Produkt Revlimid w terapii skojarzonej z deksametazonem, z bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu [79].

Produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia [79].

Zespoły mielodysplastyczne

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 [79].

Chłoniak z komórek płaszczka

Produkt Revlimid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka [79].

Chłoniak grudkowy

Produkt Revlimid w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (ang. FL – *follicular lymphoma*) (stopnia 1–3a) [79].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie produktem Revlimid powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych [79].

We wszystkich wskazaniach:

- dawkowanie modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych,
- 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,
- w przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu,
- 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 [79].

Dawkowanie

Szpiczak mnogi u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$ lub $< 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne [79].

Zalecana dawka

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 [79].

Szczegóły dotyczące etapów zmniejszania dawki oraz zaleceń w przypadku trombocytopenii i neutropenii zaprezentowano w CHPL [79].

Sposób podawania

Podanie doustne . 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 [79].

W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia [79].

PRZECIWWSKAZANIA

Lenalidomid jest przeciwwskazany:

- w nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- u kobiet ciężarnych,
- u kobiet mogących zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu
- zapobiegania ciąży [79].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu (produkt leczniczy Revlimid przedstawiono poniżej [79].

Tabela 21.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu* (produkt leczniczy Revlimid) w terapii skojarzonej u pacjentów z MM [79]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Ogółem	
zapalenie płuc ^{a,b} , zakażenie górnych dróg oddechowych ^a , zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) ^a , zapalenie jamy nosowogardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli ^a , zapalenie błony śluzowej nosa, neutropenia ^{a,b,c} , trombocytopenia ^{a,b,c} , niedokrwistość ^a , zaburzenia krwotoczne ^c , leukopenia, limfopenia, hipokaliemia ^{a,b} , hiperglikemia, hipoglikemia, hipokalcemia ^a , hiponatremia ^a , odwodnienie ^b , zmniejszone łaknienie ^b , zmniejszenie masy ciała, depresja, bezsenność, neuropatie obwodowe ^b , parestezja, zawroty głowy ^b , drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy, zaćmy, niewyraźne widzenie, epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej ^c , głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej ^{a,b,c} , niedociśnienie tętnicze ^b , duszność ^{a,b} , krwawienie z nosa ^a , kaszel, biegunka ^{a,b} , zaparcie ^a , ból brzucha ^b , nudności, wymioty ^b , niestrawność, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, zwiększona aktywność, aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, wysypki ^b , świąd, osłabienie mięśni ^b , kurcze mięśni, ból kości ^a , ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (włączając ból pleców ^{a,b}), ból kończyny, ból mięśni, ból stawów ^a , niewydolność nerek (włączając ostre przypadki) ^{a,b} , zmęczenie ^{a,b} , obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka ^{a,b} , astenia, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, dreszcze), zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej we krwi	posocznica ^{a,b} , zapalenie błony śluzowej nosa zakażenie płuc ^b , zakażenie układu moczowego ^b , zapalenie zatok ^a , gorączka neutropeniczna ^{a,c} , pancytopenia ^a , niedoczynność tarczycy, hipomagnezemia, hiperurykemia, hiperkalcemia ^d , ataksja, zaburzenia równowagi, omdlenia ^b , neuralgia, dyzestezja, zmniejszona ostrość widzenia, migotanie przedsionków ^{a,b} , bradykardia, nadciśnienie tętnicze, wybroczyny ^c , zaburzenia głosu, krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł) ^{b,c} , utrudnione połykanie, uszkodzenie komórek wątroby ^b , nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby ^a , hiperbilirubinemia, pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, nadmierna pigmentacja skóry, egzema, rumień, obrzęki stawów, krwiomocz ^c , zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, zaburzenia wzroku, ból w klatce piersiowej ^{a,b} , letarg, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, upadki, stłuczenia ^{eh}
3.–4. stopnia	
neutropenia ^{a,b,c} , trombocytopenia ^{a,b,c} , niedokrwistość ^a , leukopenia, limfopenia, neuropatie obwodowe ^b , epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej ^c , głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej ^{a,b,c} , zmęczenie ^{a,b}	zapalenie płuc ^{a,b} , zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) ^a , zapalenie tkanki łącznej ^a , posocznica ^{a,b} , zakażenie płuc ^b , zapalenie oskrzeli ^a , zakażenie układu oddechowego ^b , zakażenie układu moczowego ^b , zakażenie zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, ostra białaczka szpikowa ^a , zespół mielodysplastyczny ^a , rak płaskonabłonkowy skóry ^{a,c,e} , gorączka neutropeniczna ^{a,c} , pancytopenia ^a , niedokrwistość hemolityczna, hipokaliemia ^{a,b} , hiperglikemia, hipokalcemia ^a , cukrzyca ^a , hipofosfatemia, hiponatremia ^a , hiperurykemia, dna moczanowa, odwodnienie ^b , zmniejszone łaknienie ^b , zmniejszenie masy ciała, depresja, bezsenność, epizody mózgowo-naczyniowe ^a , zawroty głowy ^b , omdlenia ^b , neuralgia, zaćma, zawał mięśnia sercowego (włączając ostre przypadki) ^{a,c} , migotanie przedsionków ^{a,b} , zastoinowa niewydolność serca ^a , tachykardia, niewydolność serca ^{a,b} , choroba niedokrwienności serca ^a , zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze ^b , nadciśnienie tętnicze, ostre wyczerpanie oddechowe ^a , duszność ^{a,b} , ból opłucnowy ^b , hipoksja ^b , krwawienie z przewodu pokarmowego ^{a,b,c} , niedrożność jelita cienkiego ^b , biegunka ^b , ból brzucha ^b , zaparcie ^a , nudności, wymioty ^b , zastój żółci ^a , hepatotoksyczność, uszkodzenie komórek wątroby ^b , zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby ^a , wysypki ^b , osłabienie mięśni ^b , ból kości ^a , ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (włączając ból pleców ^{a,b}), obrzęk obwodowy, gorączka ^{a,b} , astenia

Rd – lenalidomid, deksametazon; RMP – lenalidomid, melfalan, prednizon; VRd – bortezomib, lenalidomid, deksametazon; *Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Revlimid w schemacie Rd, RMP, VRd. a) Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, lub z melfalanem i prednizonem.

b) Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów z NDMM, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. c) Szczegóły w ChPL w sekcji Opis wybranych działań niepożądanych.

d) Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku. e) W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem/deksametazonem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

Tabela 22.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu (produkt leczniczy Revlimid) zgłoszone w okresie po wprowadzaniu leku do obrotu

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
brak	nadczynność tarczycy

STATUS REJESTRACYJNY

Lenalidomid (produkt leczniczy Revlimid, podmiot odpowiedzialny Celgene Europe B.V.) otrzymał w dniu 14 czerwca 2007 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 16 lutego 2017 roku [79].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 roku, produkty lecznicze: Revlimid®, Polalid, Linorion, Lenalidomide Pharmascience, Lenalidomide Accord, Lenalidomide Aurovitas, Lenalidomide Glenmark, Lenalidomide Grindeks, Lenalidomide Medical Valley, Lenalidomide Krka, Lenalidomide Mylan, Lenalidomide Sandoz, Lenalidomide Teva, Lenalidomide Zentiva (schemat Rd) są dostępne bezpłatnie w ramach programu lekowego: B.54: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępne w Polsce preparaty lenalidomidu przedstawiono poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.

Preparaty lenalidomidu dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce RPL oraz ich wytwórcy [80]

Preparat	Wytwórca
Revlimid	Celgene Europe B.V.* Celgene Europe Limited** Celgene Distribution B.V.**
Lenalidomide Accord	Accord Healthcare Limited** Pharmadox Healthcare Ltd.**
Kleder	Stada Arzneimittel AG*
Lenalidomide Aurivitas	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.*
Lenalidomide Fresenius Kabi	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.*
Lenalidomide Gedeon Richter	Gedeon Richter Plc.*
Lenalidomide G.L.*	G.L. Pharma GmbH
Lenalidomide Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Lenalidomide Grindeks	AS Grindeks*
Lenalidomide Krka	Krka, d.d., Novo mesto d.o.o.*

Preparat	Wytwórca
Lenalidomide Medical Valley	Medical Valley Invest AB*
Lenalidomide Mylan	Mylan Ireland Limited*
Lenalidomide Pharmascience	Pharmascience International Limited*
Lenalidomide Sandoz	Sandoz GmbH
Lenalidomide Teva	Teva B.V.*
Lenalidomide Zentiva	Zentiva, k.s.*
Linorion	Orion Corporation*
Polalid	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.*

*Podmiot odpowiedzialny.

**Wytwórca.

8.2. Bortezomib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XX32 [81, 82]

MECHANIZM DZIAŁANIA

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna–proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci [81, 82].

Bortezomib jest wysoce selektywnym związkiem dla proteasomu. W stężeniach 10 moli bortezomib nie hamuje żadnego z wielu różnych receptorów i badanych proteaz. Jest jednocześnie ponad 1500razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano in vitro. Wykazano, że bortezomib rozłącza się z połączenia z proteasomem w czasie okresu półtrwania $t_{1/2}$ wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest odwracalne. Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych, kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B (ang. nuclear factor kappa B [NF-kB]). Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-kB jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływania między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego

oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku. Z doświadczeń wynika, że bortezomib działa cytotoksycznie na wiele różnych typów komórek nowotworowych. Ponadto, komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na prowadzące do apoptozy działanie spowodowane hamowaniem proteasomu niż komórki zdrowe. Bortezomib in vivo powoduje spowolnienie wzrostu nowotworu w licznych nieklinicznych modelach nowotworów, w tym w szpiczaku mnogim. Dane dotyczące bortezomibu pochodzące z badań in vitro i ex vivo oraz modeli zwierzęcych sugerują, że zwiększa on różnicowanie i czynność osteoblastów oraz hamuje czynność osteoklastów. Efekty te stwierdzano u pacjentów ze szpiczakiem mnogim z zaawansowaną chorobą osteolityczną i leczonych bortezomibem [81, 82].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Biały lub białawy liofilizowany proszek bądź zbrylony proszek [81, 82].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Bortezomib jest wskazany w:

- monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego,
- w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych
- w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych [81, 82].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Skojarzona terapia z deksametazonem: Bortezomib podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Pomędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12.

cyklu leczenia. Pacjenci uzyskujący odpowiedź lub stabilizację choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej, mogą kontynuować to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle [81, 82].

Sposób podania

Bortezomib Accord 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny wyłącznie do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych [81, 82].

Velcade, Bortezomib Accord 3,5 mg i Bortezomib SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych [81–83].

Bortezomibu nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem [81, 82].

Wstrzyknięcie dożylne

Rozcieńczony roztwór produktu należy podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia w formie bolusa, trwającego od 3 do 5 sekund, do żył obwodowych lub przez centralny dostęp żylny, po którym wkłucie powinno zostać przepłukane roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Między kolejnymi dawkami powinny upłynąć co najmniej 72 godziny [81, 82].

Wstrzyknięcie podskórne

Rozcieńczony roztwór bortezomibu należy podawać w postaci podskórnego wstrzyknięcia w udo (prawe lub lewe) lub brzuch (po prawej lub lewej stronie). Roztwór należy wstrzykiwać podskórnie, pod kątem 45-90°. Należy zmieniać strony podczas kolejnych wstrzyknięć. W razie wystąpienia miejscowej reakcji po wstrzyknięciu podskórnym produktu leczniczego, zaleca się podawać podskórnie roztwór bortezomibu o mniejszym stężeniu (lub zmianę na podawanie dożylne. Gdy bortezomib podaje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z zaleceniami podawania w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych [81, 82].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania bortezomibu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy przed rozpoczęciem leczenia sprawdzić specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania tych produktów, ujęte w ich ChPL. W przypadku stosowania talidomidu należy wykluczyć ciążę u pacjentki i zalecić jej stosowanie metod zapobiegania ciąży [81, 82].

Podanie dooponowe

Stwierdzano zgony po przypadkowym podaniu produktu bortezomibu dooponowo. Bortezomib jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych. Nie wolno podawać bortezomibu dooponowo [81, 82].

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

Podczas leczenia bortezomibem bardzo często występują objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w tym: nudności, biegunka, wymioty i zaparcia. Obserwowano niezbyt częste przypadki niedrożności jelit ;z tego względu pacjenci z zaparciami powinni być uważnie monitorowani [81, 82].

Toksyczność hematologiczna

Bardzo często leczeniu bortezomibem towarzyszy toksyczność hematologiczna (małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość). W badaniach u pacjentów z nawracającym szpiczakiem mnogim leczonych bortezomibem oraz u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, leczonych bortezomibem w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzR-CAP), jedną z najczęstszych toksyczności hematologicznych była przemijająca trombocytopenia. Liczba płytek była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu bortezomibu i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości. Najmniejsze stwierdzone liczby płytek krwi wynosiły średnio 40% wartości początkowej w badaniach monoterapii szpiczaka mnogiego oraz 50% w badaniu MCL. U pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim nasilenie małopłytkowości było związane z liczbą płytek krwi występującą przed leczeniem: jeżeli początkowe wartości były mniejsze niż 75 000/ μ l, u 90% spośród 21 pacjentów podczas badania stwierdzano liczbę płytek krwi \leq 25 000/ μ l, w tym u 14% pacjentów liczba płytek krwi była poniżej 10 000/ μ l. Natomiast, gdy początkowe wartości liczby płytek krwi były większe niż 75 000/ μ l, tylko u 14% spośród 309 pacjentów stwierdzono w trakcie badania liczbę płytek krwi \leq 25000/ μ l. U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002), częściej stwierdzano (56,7% vs. 5,8%) trombocytopenię stopnia \geq 3 w grupie leczonej bortezomibem (BzR-CAP) w porównaniu z grupą nie leczoną bortezomibem (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon [R-CHOP]). Obie grupy nie różniły się w zakresie całkowitej częstości zdarzeń krwotocznych (6,3% w grupie BzR-CAP a 5,0% w grupie R-CHOP), a także zdarzeń krwotocznych stopnia 3 i wyższych (BzR-CAP: 4 pacjentów [1,7%]; R-CHOP: 3 pacjentów [1,2%]). W Grupie BzR-CAP, 22,5% pacjentów miało przetoczenia płytek krwi w porównaniu z 2,9% pacjentów w grupie R-CHOP. Podczas leczenia bortezomibem stwierdzano krwawienia żołądkowo-jelitowe i śródmózgowe. Dlatego należy badać liczbę płytek krwi przed każdym podaniem bortezomibu. Należy wstrzymać leczenie bortezomibem w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej 25 000/ μ l, jak również w razie skojarzenia z melfalanem i prednizonem, jeśli liczba płytek krwi wynosi \leq 30 000/ μ l. Należy starannie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia. Podczas leczenia bortezomibem należy często wykonywać pełną morfologię krwi z różnicowaniem, w tym liczbę płytek krwi. W celu leczenia trombocytopenii, jeśli jest to klinicznie wskazane, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi (patrz punkt 4.2). U pacjentów z MCL stwierdzano przemijającą neutropenię odwracalną między cyklami, bez dowodów na skumulowaną neutropenię. Liczba neutrofilów była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu bortezomibu i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. W badaniu LYM-3002, czynniki stymulujące kolonie stosowało 78% pacjentów w ramieniu BzR-CAP i 61% pacjentów w ramieniu R-CHOP. Ponieważ pacjenci z neutropenią mają zwiększone ryzyko zakażeń, należy

obserwować ich w celu wykrycia objawów zakażeń i niezwłocznie leczyć. Zgodnie z lokalnymi standardami, w celu leczenia toksyczności hematologicznych, można stosować czynniki stymulujące kolonie granulocytów. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów w przypadku powtarzających się opóźnień w podaniu cyklu [81, 82].

Uczynnienie wirusa półpaśca

U pacjentów przyjmujących bortezomib zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, całkowita częstość reaktywacji wirusa półpaśca była częstsza w grupie pacjentów leczonych bortezomib+melfalan+prednizon w porównaniu ze skojarzoną terapią melfalan + prednizon (odpowiednio 14% w porównaniu z 4%). U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002) częstość zakażenia wirusem półpaśca wyniosła 6,7% w ramieniu BzR-CAP i 1,2% w ramieniu R-CHOP [81, 82].

Zakażenie i reaktywacja wirusa WZW typu B (HBV)

Gdy rytuksymab ma być stosowany w skojarzeniu z bortezomibem, należy zawsze przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie obecności HBV u pacjentów zagrożonych infekcją HBV. Nosicielei WZW B i pacjentów z WZW B w wywiadzie należy dokładnie obserwować pod kątem objawów klinicznych i wyników laboratoryjnych wskazujących na czynne zakażenie HBV w trakcie jak i po terapii skojarzonej rytuksymabem z bortezomibem. Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową [81, 82].

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

U pacjentów leczonych bortezomibem bardzo rzadko stwierdzano przypadki zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC), skutkujące PML i zgonem. Pacjenci z rozpoznaniem PML otrzymywali wcześniej towarzyszącą terapię immunosupresyjną. Większość przypadków PML rozpoznano w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki bortezomibu. Jako część diagnozy różnicowej zaburzeń OUN należy regularnie badać pacjentów, czy nie występują u nich nowe objawy neurologiczne lub pogorszenie obecnych, lub objawy wskazujące na PML. W razie podejrzenia PML należy skierować pacjentów do specjalisty w leczeniu PML oraz rozpocząć odpowiednią diagnostykę PML. Należy odstawić bortezomib w razie rozpoznania PML [81, 82].

Neuropatia obwodowa

Bardzo często leczenie bortezomibem wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Obserwowano też przypadki występowania ciężkiej neuropatii ruchowej z towarzyszącą jej lub nie, obwodową neuropatią czuciową. Zapadalność na neuropatię obwodową zwiększa się już po krótkim okresie stosowania leku, a jej największe nasilenie obserwowano w piątym cyklu leczenia. Pacjentów należy uważnie obserwować w kierunku następujących objawów neuropatii: uczucie pieczenia, hiperestezja, hipoestezja, parestezja, uczucie dyskomfortu, ból neuropatyczny lub osłabienie. W badaniu klinicznym III fazy, które porównywało podawanie bortezomibu w postaci

dożylną z podskórną, częstość występowania zdarzeń neuropatii obwodowej stopnia ≥ 2 wynosiła 24% w grupie wstrzyknięć podskórnych i 41% w grupie wstrzyknięć dożylnych ($p=0,0124$). Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 3 wystąpiła u 6% pacjentów w grupie terapii podskórnej w porównaniu z 16% w grupie terapii dożylną ($p=0,0264$). Częstość występowania wszystkich stopni neuropatii obwodowej podczas podawania dożylnie bortezomibu była niższa we wcześniejszych badaniach niż w badaniu MMY-3021. Pacjenci, u których stwierdza się wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie przebiegu już istniejącej neuropatii obwodowej, powinni zostać poddani badaniu neurologicznemu. Może być wymagana zmiana dawki, schematu stosowania lub drogi podania na podskórną. Stosowano różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie objawowe. Należy rozważyć wczesną i regularną obserwację objawów i ocenę neurologiczną neuropatii polekowej u pacjentów otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z produktami leczniczymi związanymi z wystąpieniem neuropatii (np. talidomid). Należy także rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Poza neuropatią obwodową, także neuropatia autonomicznego układu nerwowego może przyczyniać się do występowania niektórych działań niepożądanych, takich jak: zależne od pozycji ciała niedociśnienie i ciężkie zaparcia z niedrożnością jelit. Dane dotyczące neuropatii autonomicznego układu nerwowego i jej wpływu na wyżej wymienione działania niepożądane są ograniczone [81, 82].

Drgawki

Drgawki zgłaszano niezbyt często u pacjentów, u których w wywiadzie nie stwierdzono drgawek ani padaczki. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju drgawek [81, 82].

Niedociśnienie

Leczeniu bortezomibem towarzyszy często hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała. Większość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia, ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których podczas leczenia bortezomibem (podawanym dożylnie) występowało niedociśnienie ortostatyczne, przed rozpoczęciem leczenia nie zgłaszali jego występowania. U większości pacjentów wymagane było leczenie niedociśnienia ortostatycznego. U nielicznych pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym występowały epizody omdlenia, hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała nie były ściśle związane z wlewem bortezomibu w bolusie. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, niemniej może być ono częściowo spowodowane neuropatią układu autonomicznego. Neuropatia układu autonomicznego może być związana z podawaniem bortezomibu albo bortezomib może nasilać już istniejące schorzenie, takie jak: neuropatia cukrzycowa lub amyloidowa. Należy zachować ostrożność lecząc pacjentów z omdleniami w wywiadzie otrzymujących leki mogące powodować niedociśnienie lub odwodnionych wskutek nawracających biegunek lub wymiotów. W leczeniu hipotonii ortostatycznej/niedociśnienia zależnego od pozycji ciała może być wymagane dostosowanie dawek leków przeciwnadciśnieniowych, ponowne nawodnienie, podanie mineralokortykosteroidów i (lub) sympatykomimetyków. Pacjentów należy poinstruować, by zasięgnęli porady lekarza, gdy zaobserwują u siebie następujące objawy: zawroty głowy, zamroczenie i okresowo występujące omdlenia [81, 82].

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)
Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu PRES u pacjentów leczonych bortezomibem. Zespół PRES jest rzadkim, często odwracalnym, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, który może dawać następujące objawy: napady drgawkowe, nadciśnienie, bóle głowy, letarg, splątanie, ślepotę i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne. Rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu ze wskazaniem na magnetyczny rezonans jądrowy (ang. Magnetic Resonance Imaging, MRI). U osób, u których wystąpił PRES zaleca się odstawienie bortezomibu [81, 82].

Niewydolność serca

Podczas leczenia bortezomibem zaobserwowano ostry rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca i (lub) wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Zatrzymanie płynów może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca. Pacjenci, u których występuje choroba serca lub u których są obecne czynniki ryzyka jej wystąpienia, powinni być ściśle monitorowani [81, 82].

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

W badaniach klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego [81, 82].

Choroby płuc

Wśród pacjentów otrzymujących bortezomib w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznannej etiologii, takich jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. acute respiratory distress syndrome, ARDS). Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem pacjentów. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia, w celu określenia stanu wyjściowego do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu. W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (np. kaszel, duszność) należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i wdrożyć właściwe leczenie. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem terapii bortezomibem. W badaniu klinicznym dwóch pacjentów (z dwóch), otrzymujących dużą dawkę cytarabiny (2 g/m² na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny równocześnie z daunorubicyną i bortezomibem z powodu nawrotu ostrej białaczki szpikowej, zmarło w wyniku ARDS we wczesnym etapie terapii, a badanie zostało zakończone. Dlatego też nie jest zalecane takie leczenie w skojarzeniu z dużą dawką cytarabiny (2 g/m² na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny [81, 82].

Zaburzenia czynności nerek

Powikłania dotyczące nerek są częste wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie obserwować [81, 82].

Zaburzenia czynności wątroby

Bortezomib jest metabolizowany przy udziale enzymów wątrobowych. Całkowite narażenie na bortezomib zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; tym pacjentom należy podawać zmniejszone dawki bortezomibu i uważnie obserwować czy nie występują objawy toksyczności [81, 82].

Reakcje wątroby

U pacjentów otrzymujących bortezomib i towarzyszące produkty lecznicze z powodu poważnych zaburzeń medycznych, w rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie niewydolności wątroby. Inne obserwowane zaburzenia czynności wątroby obejmują zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię oraz zapalenie wątroby. Zmiany te mogą być odwracalne po odstawieniu bortezomibu [81, 82].

Zespół rozpadu guza

Ponieważ bortezomib jest produktem cytotoksycznym i może gwałtownie zabijać nowotworowe komórki plazmatyczne i komórki MCL, mogą pojawić się powikłania w postaci zespołu rozpadu guza. Dużym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza obarczeni są pacjenci, u których przed leczeniem masa nowotworu była duża. Pacjentów tych należy uważnie monitorować i podjąć odpowiednie środki ostrożności [81, 82].

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych

Należy ściśle obserwować pacjentów, którym bortezomib podaje się w skojarzeniu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania bortezomibu w skojarzeniu z substratami CYP3A4 lub CYP2C19. U pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne leki hipoglikemizujące należy potwierdzić prawidłowe parametry czynności wątroby i zachować ostrożność [81, 82].

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcje typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z towarzyszącą wysypką oraz proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek, obserwowano niezbyt często. W razie pojawienia się poważnych reakcji bortezomib należy odstawić [81, 82].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia,
- w przypadku stosowania bortezomibu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy sprawdzić przeciwwskazania wymienione w ChPL tych produktów [81, 82].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem bortezomibu (przedstawiono poniżej (Tabela 24) [81, 82].

Tabela 24.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem bortezomibu u pacjentów z MM [81, 82]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość*, zmniejszenie apetytu, neuropatie*, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból, nudności i wymioty*, biegunka*, zaparcia, ból mięśniowo-kostny, gorączka*, zmęczenie, astenia,	półpasiec (włącznie z postacią rozsianą i oczną), zapalenie płuc*, opryszczka zwykła*, zakażenie grzybicze, leukopenia*, limfopenia, odwodnienie, hipokaliemia*, hiponatremia*, nieprawidłowa glikemia*, hipokalcemia*, nieprawidłowe wyniki badań enzymów*, zaburzenia nastroju*, zaburzenia lękowe*, zaburzenia snu*, neuropatia ruchowa*, utrata świadomości (w tym omdlenie), zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, letarg, ból głowy, obrzęk oka*, nieprawidłowe widzenie*, zapalenie spojówek*, zawroty głowy, niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie, krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy)*, niestrawność, zapalenie jamy ustnej*, rozdęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła*, ból brzucha (w tym ból żołądka i jelit oraz śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej*, wzdęcia, nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych*, wysypka*, świąd*, rumień, suchość skóry, kurcze mięśni*, ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia czynności nerek, obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból*, złe samopoczucie*, zmniejszenie masy ciała

STATUS REJESTRACYJNY

Bortezomib (produkt leczniczy Velcade), otrzymał w dniu 26 kwietnia 2004 roku pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało ostatnio przedłużone 10 stycznia 2014 roku [83].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 roku finansowaniu ze środków publicznych podlegają produkty lecznicze Bortezomib Accord, Bortezomib Aurovitas, Bortezomib Fresenius Kabi, Bortezomib Glenmark, Bortezomib SUN, Bortezomib Zentiva i Bortezomib Adamed, Bortezomib medac [5]. Bortezomib w schemacie VRd w 1. linii leczenia MM jest są dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego: B.54: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) [5].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępne w Polsce preparaty bortezomibu przedstawiono poniżej (Tabela 26) [77].

Tabela 25.
Preparaty bortezomibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy

Preparat	Wytwórca
Bortezom b Accord	Accord Healthcare S.L.U.* Accord Healthcare Ltd.** Wessling Hungary Kft.** Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.**
Bortezomib Actavis	Actavis Group PTC ehf.* S.C. Sindan-Pharma S.R.L.**

Preparat	Wytwórca
Bortezomib Adamed	Adamed Pharma S.A.* Synthon Hispania S.L.** Synthon s.r.o.** Adamed Pharma S.A.**
Bortezomib Fresenius Kabi	Fresenius Kabi Deutschland GmbH** Fresenius Kabi Oncology Plc.**
Bortezomib Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.* Synthon Hispania S.L.** Synthon s.r.o.**
Bortezomib Hetero	Hetero Europe S.L.* Pharmadox Healthcare Ltd.**
Bortezomib Hospira	Pfizer Europe MA EEIG* Pfizer Service Company BVBA** Hospira UK Limited**
Bortezomib Krka	Krka, d.d., Novo mesto**
Bortezomib medac	Medac GmbH* Synthon Hispania S.L.** Synthon s.r.o.**
Bortezomib MSN	Vivanta Generics s.r.o.* Wessling Hungary Kft.**
Bortezomib Mylan	Mylan S.A.S.* Synthon Hispania S.L.** Synthon, s.r.o.**
Bortezomib Polpharma	Polpharma S.A.* Synthon, s.r.o.** Synthon Hispania S.L.**
Bortezomib Sandoz	Sandoz GmbH** Synthon Hispania S.L.** Synthon, s.r.o.** Salutas Pharma GmbH**
Bortezom b Stada	STADA Arzneimittel AG** STADAPHARM GmbH**
Bortezom b SUN	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.***
Bortezomib Zentiva	Zentiva, k.s.* Synthon Hispania S.L.** Synthon s.r.o.**
Vortemyl	Alvogen IPCo S.a.r.l.* Synthon Hispania S.L.** Synthon s.r.o.**

*Podmiot odpowiedzialny.

**Wytwórca.

8.3. Deksametazon

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy. Kod ATC: H02AB02 [85–87].

MECHANIZM DZIAŁANIA

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 [85, 87].

Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż predyzolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne [85, 87].

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 [85, 87].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

0,5 mg, 1 mg tabletki: Tabletki koloru białego, z odcieniem słabo żółtawym, okrągłe, obustronnie płaskie, obustronnie grawerowane; po jednej stronie „Dx”, a po drugiej stronie linia podziału [86].

4 mg tabletki: Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki ze ściętymi krawędziami, z linią podziału po jednej stronie (grubość: 2,5–3,5 mm; średnica: 5,7–6,3 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki. Każda tabletka zawiera 4 mg deksametazonu [85].

8 mg tabletki: Białe lub prawie białe, owalne tabletki z linią podziału po jednej stronie (grubość: 3,5–5,5 mm; długość: 8,7–9,3 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki. Każda tabletka zawiera 8 mg deksametazonu [85].

20 mg tabletki: Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki ze ściętymi krawędziami, z linią podziału i wygrawerowanym napisem 20 na jednej stronie (grubość: 4,0–6,0 mm; średnica: 10,7–11,3 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki [87].

40 mg tabletki: Białe lub prawie białe, owalne tabletki z linią podziału po obu stronach (grubość: 6,0–8,0 mm; długość: 18,7–19,3 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki [87].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami. Pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu [86].

Choroby neurologiczne

Obrzęk mózgu (wyłącznie z objawami zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego potwierdzonego badaniem przy użyciu tomografii komputerowej) wywołany guzem mózgu, interwencją neurochirurgiczną, ropniem mózgu [85].

Choroby płuc i dróg oddechowych

Zaostrzenie objawów astmy w przypadkach, w których właściwe jest użycie kortykosteroidów doustnych (OCS – ang. *oral corticosteroids*), krup [85].

Choroby dermatologiczne

Początkowy etap leczenia rozległych, poważnych, ostrych chorób skóry wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów, np. erythrodermia (złuszczające zapalenie skóry), pęcherzyca zwykła [85, 87].

Zaburzenia autoimmunologiczne i choroby reumatyczne

Początkowy etap leczenia chorób autoimmunologicznych, takich jak układowy toczeń rumieniowaty. Fazy aktywne układowych zapaleń naczyń, takich jak guzkowe zapalenie tętnic (czas trwania terapii powinien być ograniczony do dwóch tygodni w przypadkach współtowarzyszącego pozytywnego wyniku badania serologicznego wirusowego zapalenia wątroby typu B) [85]

Poważny postępujący przebieg aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów np. szybko postępujące destrukcyjne formy choroby i (lub) objawy pozastawowe [85].

Poważny układowy przebieg młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (choroba Still'a) [85].

Zapalenie mięśni [87].

Choroby hematologiczne

Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych [85].

Choroby zakaźne

Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wyłącznie w połączeniu z terapią przeciwnieinfekcyjną [85].

Choroby onkologiczne

Opieka paliatywna w chorobach nowotworowych [85].

Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi [85, 87].

Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarnicznego, w połączeniu z innymi lekami [85, 87].

Przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego [87].

Inne choroby

Profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych, w ramach terapii przeciwwymiotnej [85].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

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 [85–87].

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, wskazane jest stosowanie następujących dawek: 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 [85, 87].

Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami: zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg lub 20 mg raz na dobę. 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 [85, 87].

Sposób podawania

Deksametazon należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego. Należy unikać spożywania napojów zawierających alkohol lub kofeinę [85, 87].

Dexamethasone Krka występuje w postaci tabletek 4 mg, 8 mg, 20 mg i 40 mg. Tabletki można podzielić na połowy co zapewnia dodatkową moc 2 mg i 10 mg i pozwala pacjentowi łatwiej połknąć tabletkę [85, 87].

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 [85, 87].

PRZECIWWSKAZANIA

Deksametazon jest przeciwwskazany:

- w nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- w przypadku zakażeń układowych, chyba że zostanie zastosowana specyficzna terapia przeciwinfekcyjna,
- w przypadku owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy,
- wykonywanie szczepień z użyciem szczepionek żywych jest przeciwwskazane w trakcie leczenia dużymi terapeutycznymi dawkami deksametazonu (i innych kortykosteroidów) ze względu na możliwość wystąpienia infekcji wirusowej [85–87].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Częstość występowania przewidywanych skutków ubocznych jest skorelowana ze względną mocą substancji, dawką, porą podania i czasem trwania terapii. Podczas krótkiej kuracji, zgodnej z zalecanym dawkowaniem i połączonej z dokładną obserwacją pacjentów, ryzyko wystąpienia skutków ubocznych jest niskie [85–87]. Zwykle występujące skutki uboczne krótkotrwałej kuracji deksametazonem (dni/tygodnie) obejmują przyrost masy ciała, zaburzenia psychologiczne, nietolerancję glukozy oraz przejściową niedoczynność kory nadnerczy. Długotrwałe leczenie deksametazonem (miesiące/lata) zwykle powoduje otyłość brzuszną, wrażliwość skórą, atrofię mięśni, osteoporozę, zahamowanie wzrostu i długotrwałą niewydolność nadnerczy (szczegóły przedstawiono powyżej w sekcji – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) [85–87]. W ChPL dla deksametazonu (Dexamethasone Krka, Pabi-Dexamethason) nie raportowano zdarzeń niepożądanych występujących z częstością: bardzo często (>1/10), często (>1/100, <1/10). Częstość wystąpienia wszystkich raportowanych zdarzeń niepożądanych dla deksametazonu określono jako nieznaną, ze względu na fakt, że częstość zdarzeń niepożądanych nie mogła zostać określona na podstawie dostępnych danych [86].

STATUS REJESTRACYJNY

Deksametazon (produkt leczniczy Pabi-Dexamethason, podmiot odpowiedzialny Adamed Pharma S.A.) otrzymał w dniu 20 grudnia 1972 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 2 lutego 2015 roku [86].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku, deksametazon (produkty lecznicze Dexamethasone Krka®, Demezón, Pabi-Dexamethason®) jest dostępny z odpłatnością ryczałtową w ramach katalogu otwartego [88].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępne w Polsce preparaty deksametazonu przedstawiono poniżej (Tabela 26) [77].

Tabela 26.
Preparaty deksametazonu^a dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [77]

Preparat	Wytwórca
Demezón	Sun-Farm Sp.z.o.o.* Formula Pharmazeutische und chemische Entwicklungs GmbH**
Neofordex	Laboratoires CTRS* Amatsi Laboratoires CTRS**
Dexamethasone Krka (0,5 mg, 4 mg, 8 mg, 20 mg, 40 mg)	Krka, d.d.***, Novo mesto***, TAD Pharma GmbH**
Pabi-Dexamethason (0,5 mg, 1 mg)	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.***


*Podmiot odpowiedzialny. **Wytwórca. a) Zaprezentowano jedynie preparaty deksametazonu w podaniu doustnym, czyli takim jakie jest wskazane w terapii MM.

9. Bibliografia

1. Polska Grupa Szpiczakowa. (2021) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2021. Dostęp: <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf> (27.7.2021).
2. Gajewski P. [red.], *Interna Szczeklika Dostęp przez aplikację eMPendium (rdz. 5.2. Szpiczak plazmocytowy)*. 2022.
3. AOTMiT. (2022) Wniosek o objęcie refundacją leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/044/AWA/2022%2008%2003%20AWA%20OT.4231.28.2022%20Empliciti%20BIP.pdf.
4. NFZ. (2019) Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Dostęp: https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytowy.pdf.
5. Minister Zdrowia. (2022) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/9fcf962a-2045-4ee8-b1ae-01737e99e750>.
6. EMA. (2018) New treatment for patients with multiple myeloma. Text, Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-treatment-patients-multiple-myeloma> (1.12.2022).
7. FDA C for DE and. (2019) Daratumumab (DARZALEX). FDA.
8. FDA O of the. (2018) Breakthrough Therapy. FDA.
9. Research C for DE and. (2019) FDA approves daratumumab for multiple myeloma ineligible for autologous stem cell transplant. FDA.
10. EMA. (2019) Assessment report. Darzalex. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0029-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
11. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2021) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22(11):1582–1596.
12. Hulin C, Hansen T, Heron L, Pughe R, Streetly M, Plate A, Perkins S, Morgan K, Tinel A, Rodrigues F, Ramasamy K. (2017) Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res* 59:75–84.
13. FDA C for DE and. (2020) FDA approves daratumumab and hyaluronidase-fihj for multiple myeloma. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-daratumumab-and-hyaluronidase-fihj-multiple-myeloma> (19.11.2020).
14. CHPL Darzalex (daratumumab). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200603148292/anx_148292_pl.pdf.
15. Usmani SZ, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis NJ, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2022) Final analysis of the phase III non-inferiority COLUMBA study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 107(10):2408–2417.
16. Dmoszyńska A. Nowotwory limfoproliferacyjne. Gammapatie monoklonalne. Szpiczak plazmocytowy, w: *Interna Szczeklika 2019* Kraków 2019.
17. Jamroziak K. (2013) Wytyczne PTOK. Nowotwory z komórek plazmatycznych. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_20_Nowotwory_z_komorek_plazmatycznych_20130301.pdf.
18. WHO. (2008) CSIOZ: Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Dostęp: https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf.
19. WHO. ICD-11 codes. Dostęp: <https://icd.who.int/> (21.10.2019).
20. Kazandjian D. (2016) Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin. Oncol.* 43(6):676–681.
21. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, Caetano dos Santos F, Michałek I. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2019.pdf.

22. Fundacja Oncocafe. (2022) Raport dotyczący sytuacji pacjentów hematologicznych w Polsce. Dostęp: https://hematoonkologia.pl/upload/artykuly/Raport_dotyczaczy_sytuacji_pacjentow_hematoonkologicznych_w_Polsce.pdf.
23. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów: Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (21.10.2019).
24. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Joanna Didkowska. (2018) KRN. NOWOTWORY ZŁOŚLIWE W POLSCE W 2016 ROKU. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf.
25. KRN. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komorek-plazmatycznych/#nm>.
26. AOTMiT. (2018) 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)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf (21.10.2019).
27. AOTMiT. (2019) 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)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/AWA/166_awa_ot.4331.41.2019_kyprolis_bip.pdf.
28. AOTMiT. (2019) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/AWA/ot.4331.33.2019_ninlaro_awa_bip.pdf (21.10.2019).
29. AOTMiT. (2022) Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać podskórna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/AWA/180_AWA_OT.4231.65.2021_Darzalex_S_C_BIP_REOPTR.pdf.
30. AOTMiT. (2021) Sarclisa (izatuksymab) we wskazaniu: dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. Pracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_020.pdf.
31. Robinson D, Orlowski RZ, Stokes M. Economic burden of relapsed or refractory multiple myeloma: Results from an international trial. -. *Eur J Haematol* 99(2):119–132.
32. Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl> (18.7.2022).
33. Jamroziak K. (2020) Wytyczne PTOK. Szpiczak plazmocytowy. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf.
34. NCCN guidelines_version_4_2021. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
35. Kurtin S. (2013) Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Adv Pract Oncol* 4(Suppl1):5–14.
36. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, Kyriakou C, Williams CD, Peters S, Davies FE. (2014) Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer* 22(2):417–426.
37. Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. (2009) Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. *Eur J Haematol* 83(2):139–148.
38. Rizzo M, Xu Y, Panjabi S, Iheanacho I. (2014) A Systematic Literature Review of the Humanistic Burden of Multiple Myeloma. *Value Health* 17(7):A537.
39. Delforge M, Moreau P, Einsele H, Stefano VD, Lindsey-Hill J, Vincent L, Mangiacavalli S, Perrot A, Ocio E, Seldam S ten, Groen-Damen E in 't, Semerjian M, Strulev V, Schechter JM, Rocca T, i in. (2022) Health-related quality of life (HRQoL) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study. *Journal of Clinical Oncology*.
40. Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, Aljurf M, Alsharif F. (2017) The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Adv Hematol* 2017:.
41. Bustoros M, Mouhieddine TH, Detappe A, Ghobrial IM. (2017) Established and Novel Prognostic Biomarkers in Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* (37):548–560.
42. KRN. Leki przeciwnowotworowe. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/leki-przeciwnowotworowe/>.

43. Medycyna praktyczna. Przeciwnowotworowe leczenie systemowe. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/leczenie/84482,leczenie-systemowe>.
44. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. (2015) Multiple myeloma. *The Lancet* 385(9983):2197–2208.
45. Giebel S. (2019) Trendy w leczeniu chorób hematologicznych. *Kurier Medyczny* 1:4–5.
46. ChPL Carvykti (ciltakabtagen autoleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_pl.pdf.
47. ChPL Abecma (idebaktagen wikleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_pl.pdf.
48. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, Gupta R, Varnado W, Fiala MA, Chhabra S, Malek E, Mansour J, Paul B, Barnstead A, Kodali S, i in. (2019) Outcomes of Patients with Multiple Myeloma Refractory to CD38-Targeted Monoclonal Antibody Therapy. *Leukemia* 33(9):2266–2275.
49. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlowski RZ, Suzuki K, Plesner T, Yoon SS, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, i in. (2022) P05: DARATUMUMAB PLUS LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE VERSUS LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE ALONE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA: OVERALL SURVIVAL RESULTS FROM THE PHASE 3 POLLUX TRIAL. *HemaSphere* 6:13.
50. Perzyński AS, Jamroziak K. (2017) Rola daratumumabu w leczeniu chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. *Hematologia* 8(4):255–264.
51. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon S-S, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, i in. (2016) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 375(14):1319–1331.
52. FDA. (2018) Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
53. Sanchez-Vega B, Ayala R, Cedena T, Martinez-Lopez J. (2017) Ocena minimalnej choroby resztkowej w szpiczaku plazmocytoowym. *Hematologia* 8(3):219–227.
54. Paiva B, van Dongen JJM, Orfao A. (2015) New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 125(20):3059–3068.
55. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (24.10.2019).
56. First Clinical Research. (2012) Adverse Event Terminology. Dostęp: https://firstclinical.com/journal/2012/1207_Adverse.pdf (24.10.2019).
57. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP. Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60 (19.7.2022).
58. MedDRA. Dostęp: <https://www.meddra.org/> (24.10.2019).
59. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkowicz M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.
60. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Dostęp: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/09/EQ-5D-5L-English-User-Guide_version-3.0-Sept-2019-secured.pdf.
61. AOTMiT. (2020) Blenrep (belantamab mafodotin) we wskazaniu: szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0). Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_004.pdf.
62. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E. (2021) Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 32(3):309–322.
63. NICE. (2018) Myeloma: diagnosis and management [NG35]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35>.
64. NCCN. (2022) Multiple Myeloma. Version 2.2023. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
65. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, Voorhees P, Leleu X, Johnsen HE, Streetly M, Jurczyszyn A, Ludwig H, Mellqvist U-H, Chng W-J, Pilarski L, i in. (2016) Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 30(5):1005–1017.
66. ZARZĄDZENIE Nr 180/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-1802019dgl,7102.html>.
67. (2022) Rejestr produktów leczniczych. RPL. Dostęp: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (23.11.2022).

68. HAS. (2022) TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY. DARZALEX. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/darzalex_090322_summary_ct19454.pdf.
69. CADTH. (2020) pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC). FINAL RECOMMENDATION. DARZALEX. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10189DaratumumabNDMM_fnRec_2020-03-03_ApprovedbyChair_Post_05Mar2020_final.pdf.
70. IQWiG. (2022) Pharmaceutical Directive/Annex XII: Daratumumab (reassessment due to new scientific knowledge: multiple myeloma, newly diagnosed, patients ineligible for autologous stem cell transplant, combination with lenalidomide and dexamethasone). Dostęp: https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-744/2022-03-18_Resolution_Daratumumab_D-736_EN.pdf.
71. SMC. (2020) Advice. Daratumumab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5058/daratumumab-daralex-non-sub-final-jan-2020-for-website.pdf>.
72. IQWiG. (2022) [A22-27] Daratumumab (multiple myeloma) - Addendum to Commission A21-126. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-27.html> (28.11.2022).
73. NICE. Project information. Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for untreated multiple myeloma when stem cell transplant is unsuitable [ID4014]. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10914> (28.11.2022).
74. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (20.7.2022).
75. 
76. Decyzja z dnia 3 czerwca 2020 roku odnośnie do dopuszczenia do obrotu daratumumabu w formie preparatu do wstrzyknięć podskórnych. Komisja Europejska Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200603148292/dec_148292_pl.pdf.
77. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 9 lipca 2020 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2020/48/journal/6191.
78. ChPL Daratumumab (Darzalex). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf.
79. ChPL Revlimid (lenalidomid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf.
80. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.
81. CHPL Bortezomib Accord (bortezomib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-accord-epar-product-information_pl.pdf.
82. ChPL Bortezomib SUN (bortezomib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-sun-epar-product-information_pl.pdf.
83. (2020) ChPL Velcade (bortezomib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_pl.pdf.
84. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 5 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/44/journal/5462.
85. ChPL Dexamethasone Krka (deksametazon). 4mg, 8mg. Dostęp: <https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=33405-c>.
86. ChPL Pabi-Dexamethason (deksametazon). Dostęp: <https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=1836-c>.
87. ChPL Dexamethasone Krka (deksametazon). 20mg, 40mg. Dostęp: <https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=33407-c>.
88. MZ. (2022) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/66fcf740-3aae-4b49-8f96-3612bc39f1bb>.

10. Spis tabel i rysunków

Tabela 1.	Nowe zachorowania oraz struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów z MM w Polsce w latach 2014–2016 (NFZ) [4]	12
Tabela 2.	Zachorowania i zgony z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90) w Polsce w 2019 roku (KRN) [23]	13
Tabela 3.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem MM (ICD-10: C90.0 lub ICD: C90, AOTMiT, NFZ) [26–30]	13
Tabela 4.	Charakterystyka zawodowa pacjentów z MM (którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia) poddanych badaniu ankietowemu (Robinson 2017) [31]	14
Tabela 5.	Świadczenia ZUS wydane w latach 2019–2022* z powodu MM (ICD-10: C.90) [32]	15
Tabela 6.	Kryteria rozpoznania MM wg IMWG (2014) [16]	18
Tabela 7.	Zakres badań wykonywanych w MM wg IMWG, NCCN [16, 34]	19
Tabela 8.	Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [1, 16]	21
Tabela 9.	Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (R-ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [1, 16, 33]	21
Tabela 10.	Rodzaje terapii stosowanej w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego [1, 16, 44–47]	27
Tabela 11.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla MM	33
Tabela 12.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii wskazane dla kodu ICD-10: C90.0 szpiczak mnogi [5, 67]	36
Tabela 13.	Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu MM [5, 67]	37
Tabela 14.	Refundacja w ramach świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne (chemioterapia) [66]	37
Tabela 15.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania schematu DRd w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznanym MM niekwalifikujących się do ASCT	38
Tabela 16.	Liczba pacjentów biorących udział w programie lekowym B.54 (dane na podstawie AWA Empliciti) [3]	41
Tabela 17.	Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.54 oraz leczonych bortezomibem w ramach katalogu chemioterapii [29, 75]	41
	43
Tabela 19.	Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w monoterapii i w skojarzeniu z lenalidomidem (schemat cyklu 4-tygodniowego) [79]	48
Tabela 20.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu* (produkt leczniczy DARZALEX) u pacjentów z MM [79]	52
Tabela 21.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu* (produkt leczniczy Revlimid) w terapii skojarzonej u pacjentów z MM [80]	57
Tabela 22.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu (produkt leczniczy Revlimid) zgłoszone w okresie po wprowadzaniu leku do obrotu	58
Tabela 23.	Preparaty lenalidomidu dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce RPL oraz ich wytwórcy [81]	58
Tabela 24.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem bortezomibu u pacjentów z MM [82, 83]	67
Tabela 25.	Preparaty bortezomibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [78]	67
Tabela 26.	Preparaty deksametazonu ^a dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [78]	72
Tabela 27.	Ocena odpowiedzi na leczenie w MM wg IMWG (2016) [16]	79
Tabela 28.	Definicje oceny minimalnej choroby resztkowej – MRD w odpowiedzi na leczenie wg IMWG [1]	80
Tabela 29.	Opis i interpretacja kwestionariuszy EORTC QLQ-30, EQ-5D-5L, EQ-5D VAS	81
Tabela 31.	Kryteria kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych: lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib, iksazomib w ramach programu lekowego B.54: leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)*[5]	82

Rysunek 1. Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytoowym niekwalifikującym się do ASCT	10
Rysunek 2. Etapy rozwoju MM [16]	16
Rysunek 3. Etapy przebiegu MM oraz czas przeżycia chorych [16]	22
Rysunek 4. Najczęstsze objawy MM [16, 17]	23
Rysunek 5. Przebieg MM z uwzględnieniem nawrotów i czasu remisji choroby (opracowanie własne na podstawie Kurtin 2013 [35])	23
Rysunek 6. Sfery życia obciążone nawrotem MM (opracowanie własne na podstawie [29])	25
Rysunek 7. Mechanizm działania daratumumabu (źródło grafiki: [50])	29
Rysunek 8. Głębokość i rodzaj odpowiedzi na leczenie oraz poziom występowania komórek nowotworowych (opracowanie na podstawie Paiva 2015 [54])	30
Rysunek 9. Algorytm postępowania leczniczego u pacjentów z nowo rozpoznanym MM (PGSz [1])	34
Rysunek 10. Schematy zalecane w terapii nowo rozpoznanego MM u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT [1, 33, 62–65]	34

Aneks A. Ocena efektywności terapii

Tabela 27.
Ocena odpowiedzi na leczenie w MM wg IMWG (2016) [16]

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
Remisja całkowita rygorystyczna (sCR)	<ul style="list-style-type: none"> • spełnione kryteria CR (p. niżej) i • prawidłowy stosunek SFL κ/λ, i • niestwierdzenie monoclonalnych plazmocytoów w szpiku kostnym metodą immunohistochemiczną (stosunek $\kappa/\lambda \leq 4:1$ albo $\geq 1:2$ dla łańcuchów monoclonalnych odpowiednio κ albo λ, po ocenie ≥ 100 plazmocytoów)
Remisja całkowita (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • niestwierdzenie białka M w surowicy i w moczu techniką immunofiksacji, lub • prawidłowy stosunek κ/λ w przypadku, gdy choroba może być mierzona tylko za pomocą sFLC^b i • ustąpienie wszystkich zmian pozaszpikowych (w tkankach miękkich), i • $\leq 5\%$ plazmocytoów w aspiracie szpiku kostnego
Bardzo dobra remisja częściowa (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> • niewykrywalne białko M w elektroforezie w surowicy i w moczu (wykrywalne techniką immunofiksacji, lub • zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o $\geq 90\%$ i jego wydalanie z moczem < 100 mg/d • zmniejszenie sFLC o $> 90\%$ w przypadku, gdy choroba może być mierzona tylko za pomocą sFLC^b • zmniejszenie rozmiarów ew. guzów plazmocytoowych tkanek miękkich o $> 90\%$^c
Remisja częściowa (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o $\geq 50\%$ lub jego dobowego wydalania z moczem o $\geq 90\%$ lub do < 200 mg, lub • zmniejszenie dFLC o $\geq 50\%$, w przypadku, gdy białko M nie jest mierzalne w surowicy i w moczu^b, lub • zmniejszenie odsetka plazmocytoów szpiku o $\geq 50\%$, jeśli wyjściowo wynosił $\geq 30\%$, w przypadku, gdy białko M w surowicy i w moczu oraz sFLC są niemierzalne^d • zmniejszenie rozmiarów ewentualnych guzów plazmocytoowych tkanek miękkich o $\geq 50\%$^e
Odpowiedź minimalna (MD)	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o $\geq 25\%$, ale $\leq 49\%$, i zmniejszenie jego dobowego wydalania z moczem o 50–89% oraz • zmniejszenie rozmiarów ewentualnych guzów plazmocytoowych tkanek miękkich o 25–49%^e
Choroba stabilna (SD)	<ul style="list-style-type: none"> • niezalecana jako wskaźnik odpowiedzi na leczenie; oznacza niespełnione kryteria CR, VGPR, PR, MR i progresji choroby (PD)
Progresja choroby (PD)	<p>≥ 1 z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o $> 25\%$ przy bezwzględnym zwiększeniu o ≥ 5 g/l • zwiększenie stężenia białka M w surowicy o $\geq 10\%$ przy wyjściowym stężeniu ≥ 5 g/l • zwiększenie o $\geq 25\%$ wydalania białka M z moczem przy bezwzględnym zwiększeniu o ≥ 200 g/l • zwiększenie dFLC o $\geq 25\%$ przy bezwzględnym zwiększeniu o > 100 mg/l u chorych bez mierzalnego białka M w surowicy i w moczu^b • zwiększenie odsetka plazmocytoów w szpiku o $\geq 25\%$ w stosunku do odsetka wyjściowego przy bezwzględnym zwiększeniu tego odsetka o $> 10\%$ u chorych bez mierzalnego białka M w surowicy i w moczu i bez mierzalnych sFLC^d • pojawienie się nowych lub zwiększenie wymiarów zmian kostnych lub guzów pozaszpikowych w tkankach miękkich (o $\geq 50\%$ sumy iloczynów wymiarów prostopadłych > 1 zmiany lub o $\geq 50\%$ wymiaru podłużnego zmiany, która ma > 1 cm w osi krótkiej)^e • zwiększenie o $\geq 50\%$ liczby krążących plazmocytoów (min. 200 komórek/μl), jeśli jest to jedyny sposób oceny choroby
Nawrót kliniczny	<p>≥ 1 z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kryterium uszkodzenia narządowego związanego z MM (CRAB) • pojawienie się nowych guzów plazmocytoowych tkanek miękkich lub uszkodzeń kostnych (z wyłączeniem złamań spowodowanych osteoporozą) • zwiększenie wymiaru wcześniejszych guzów plazmocytoowych lub uszkodzeń kostnych o 50% i ≥ 1 cm^e • hiperkalcemia > 11 mg/dl • zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl niezwiązane z leczeniem ani przyczynami innymi niż szpiczak • zespół nadmiernej lepkości spowodowany paraproteina w surowicy

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
	<p>Spełnienie kryteriów każdej kategorii odpowiedzi wymaga 2-krotnych kolejnych pomiarów przed wprowadzeniem nowej linii leczenia (mogą to być 2 różne próbki pobrane tego samego dnia).</p> <p>Do stwierdzenia każdego z wymienionych rodzajów odpowiedzi na leczenie konieczne jest ponadto niewystępowanie nowych ani niezwiększenie się istniejących zmian kostnych lub guzów plazmocytoowych pozaszpikowych (jeśli wykonywano badania radiologiczne).</p> <p>sFLC służą do oceny wyłącznie w przypadkach bez mierzalnego białka M zarówno w surowicy, jak i w moczu. Choroba mierzalna oznacza: białko M w surowicy ≥ 10 g/l, białko M w moczu ≥ 200 mg/24h, klonalne sFLC ≥ 100 mg/l (pod warunkiem nieprawidłowego stosunku k/λ).</p> <p>W przypadku szpiczaka IgA i IgD w celu oceny odpowiedzi preferuje się stężenie odpowiednich immunoglobulin w miejsce piku białka M w elektroforezie.</p> <p>W szpiczaku biklonalnym do oceny odpowiedzi sumuje się stężenia obu pików białka M.</p> <p>W części chorych na szpiczaka po leczeniu, zwłaszcza w CR po auto-SCT, rozwija się tzw. wtórna MGUS, tj. obecność w niewielkim stężeniu (immunofiksacja), białka monoklonalnego innego izotypu niż wyjściowo. Jest to zjawisko przejściowe (oznacza oligoklonalną rekonstrukcję układu immunologicznego), nie oznacza progresji choroby i nie wymaga leczenia.</p> <p>Stosowanie przeciwciał monoklonalnych (np. daratumumabu) może spowodować pojawienie się monoklonalnej IgG k w immunofiksacji surowicy.</p>

dFLC – różnica pomiędzy stężeniem sFLC klonalnych a sFLC niezwiązanych ze szpiczakiem (prawidłowych); sFLC – wolne łańcuchy lekkie w surowicy (ang. *serum free light chain*);

a) Dodatkowo w badaniach klinicznych ocenia się w ramach CR: minimalną chorobę resztkową (MRD; ang. *minimal residual disease*) w szpiku za pomocą cytometrii przepływowej nowej generacji (NGF, ang. *next-generation flow*) lub sekwencjonowania DNA nowej generacji (NGS, ang. *next-generation sequencing*) oraz ew. PET-TK.

b) Dotyczy szpiczaka łańcuchów lekkich i części przypadków szpiczaka niewydzielającego.

c) Guzy plazmocytoowe tkanek miękkich (pozaszpikowe) mierzy się jako sumę iloczynów wymiarów prostopadłych zmian w badaniach obrazowych (TK, PET-TK, MR) lub za pomocą linijki w przypadku zmian skórnych. Guzy po radioterapii nie są brane pod uwagę przy ocenie odpowiedzi, choć wymagają monitorowania pod kątem PD.

d) Dotyczy szpiczaka niewytwarzającego i części przypadków szpiczaka niewydzielającego.

e) Izolowany dodatki wynik immunofiksacji w przypadku wcześniejszej CR nie oznacza PD.

Tabela 28.
Definicje oceny minimalnej choroby resztkowej – MRD w odpowiedzi na leczenie wg IMWG [1]

Ocena	Kryteria
Utrzymujący się wynik MRD-ujemny (<i>Sustained MRD-negative</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Ujemny wynik MRD w szpiku kostnym (NGF lub NGS lub oba) oraz poprzez obrazowanie, potwierdzony w odstępie co najmniej 1 roku, • Późniejsze oceny można wykorzystać do dokładniejszego określenia czasu trwania negatywności (np. Negatywny wynik MRD po 5 latach)
Wynik MRD-ujemny w ocenie cytometrycznej (<i>Flow MRD-negative</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Brak fenotypowo nieprawidłowych klonalnych komórek plazmatycznych przez NGF w aspiratach szpiku kostnego przy użyciu protokołu EuroFlow lub zwalidowanej metody równoważnej z minimalną czułością 1 na 10^5 komórek jądrzastych lub wyższą
Wynik MRD-ujemny w ocenie molekularnej (<i>Sequencing MRD-negative</i>):	<ul style="list-style-type: none"> • Brak klonalnych komórek plazmatycznych w badaniu NGS w aspiracie szpiku kostnego, w którym obecność klonu jest zdefiniowana jako mniej niż dwa identyczne odczyty sekwencjonowania uzyskane po sekwencjonowaniu DNA aspiratów szpiku kostnego przy użyciu platformy LymphoSIGHT lub zwalidowanej metody równoważnej z minimalną czułością 1 w 10^5 komórkach jądrzastych lub wyższą
Wynik MRD-ujemny w metodach obrazowych (<i>Imaging plus MRD-negative</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Ujemny wynik MRD zdefiniowany przez NGF lub NGS oraz w badaniu obrazowym PET / TK – definiowany jako brak aktywności znacznika lub zmniejszenie do aktywności poniżej puli krwi śródpiersia (SUV) lub zmniejszenie do mniej niż w otaczającej normalnej tkance

NGF – wieloparametryczna ocena cytometryczna tzw. „następnej generacji” (ang. *next generation flow*); NGS — sekwencjonowanie następnej generacji (ang. *next generation sequencing*)

Tabela 29.
Opis i interpretacja kwestionariuszy EORTC QLQ-30, EQ-5D-5L, EQ-5D VAS

Kwestionariusz	EORTC QLQ-C30	EQ-5D-5L / EQ-5D VAS
Typ skali	Pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia (3 domeny)	Dwie części: 1. Pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia (5 kategorii). 2. Pomiar ogólnej jakości życia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS)
Domeny/kategorie	Skala czynnościowa: • funkcjonowanie fizyczne, • funkcjonowanie w rolach społecznych, • funkcjonowanie emocjonalne, • funkcjonowanie poznawcze, • funkcjonowanie społeczne, • ogólna jakość życia, Skala objawowa: • zmęczenie, • nudności/wymioty, • ból, Skala ogólnej jakości życia: • duszność, • zaburzenia snu, • utrata apetytu, • zaparcie, • wpływ na finanse	5 kategorii: • poruszanie się, • samoobsługa, • zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek), • ból / dyskomfort • niepokój / przygnębienie.
Punktacja i interpretacja	W większości pytań: pytania (1–28) zastosowano 4-stopniową skalę Liekerta (punkty od 1 do 4). Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których zastosowano skalę 7-stopniową (punkty od 1 do 7) Wyniki w zakresie 0–126 pkt Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.	EQ-5D-5L: zastosowano 5-stopniową skalę (punkty od 1 do 5). Niższy wynik oznacza lepszą jakość życia. EQ-5D-VAS: Skala VAS, wynik w zakresie 0–100 pkt. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Opracowane na podstawie Leppert 2014 i poradnika kwestionariusza EQ-5D [59, 60].

Aneks B. Kryteria kwalifikacji do aktualnego programu lekowego B.54 (grudzień 2022 roku)

Tabela 30.

Kryteria kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych: lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib, iksazomib w ramach programu lekowego B.54: leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) [5]

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Leczenie daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd)	
<p>Do programu kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:</p> <p>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;</p> <p>Pacjenci, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.</p>	<p>Kryteria wykluczające udział w programie</p> <p>Nadwrażliwość na daratumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>Oporność na leczenie bortezomibem lub przeciwwskazania do jego stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).</p>
Leczenie lenalidomidem (schemat Rd)	
<p>Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w wieku 18 \ lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:</p> <p>stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia;</p> <p>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;</p> <p>u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.</p>	<p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna liczba neutrofilii $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ lub $< 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; <p>ciąża;</p> <p>niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn);</p> <p>nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
Leczenie lenalidomidem (schemat VRd)	
<p>Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych</p>	<p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo</p> <p>bezwzględna liczba neutrofilii $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$ o ile nie wynika to z aktywności choroby;</p> <p>ciąża;</p> <p>niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn);</p> <p>nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Leczenie pomalidomidem (schemat Pd)	
<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym 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.</p> <p>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, określonych w kolumnie obok.</p>	<p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna liczba neutrofilii $<1 \times 10^9/l$ i/lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$; ciąża; • niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); • nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Leczenie pomalidomidem (schemat PVd)	
<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci: z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.</p>	<p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu, ze względu na bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna liczba neutrofilii $<1 \times 10^9/l$ i/lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$ o ile nie wynika to z aktywności choroby; • ciąża; • niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); • nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Leczenie karfilzomibem (schemat KRd)	
<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; • w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid); • 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; • pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. 	<p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna liczba neutrofilii $<0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $<30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $<75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z ChPL Revlimid); • ciąża i okres karmienia piersią; • niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); • nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; • nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; • niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA; • zawał mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy; • niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Leczenie karfilzomibem (schemat Kd)	
<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowano 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia (terapia indukująca, po której nastąpi przeszczep komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia); • LVEF \geq 40%; • stan sprawności ECOG 0 - 2. 	<p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</p> <p>ciąża i okres karmienia piersią;</p> <ul style="list-style-type: none"> • niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); • nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; • niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA; • zawał mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy; • niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym; • bezwzględna liczba neutrofilii $<1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$ lub $<30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne
Leczenie iksazomibem (schemat IRd)	
<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w wieku 18 lat i powyżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spełniający kryteria do leczenia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem oraz • u których występują aberracje cytogenetyczne z grupy wysokiego ryzyka, tj.: <ul style="list-style-type: none"> a) delecja w chromosomie 17 - del(17p) albo b) translokacja t (4;14) a bo c) translokacja t (14;16); oraz u których stosowano co najmniej dwa protokoły leczenia; u których stwierdzono brak oporności na lenalidomid; którzy posiadają stan sprawności ECOG 0-2. <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie...</p>	<p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna liczba neutrofilii $<1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<75 \times 10^9/l$ lub $<30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; • ciąża; • niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); • nadwrażliwość na iksazomib lub lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą

d – deksametazon;