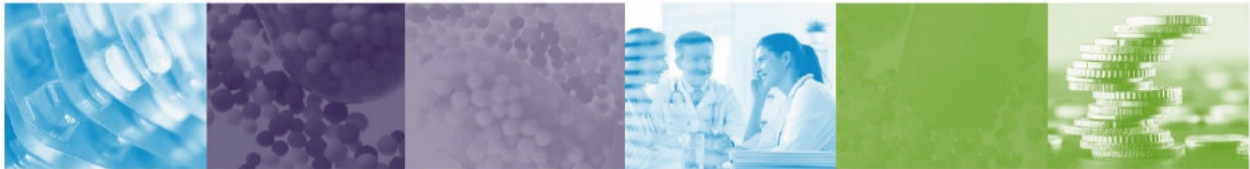


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



TEKLISTAMAB (TECVAYLI) W TERAPII NAWROTOWEGO I OPORNEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 31 października 2023 roku (wersja 2.0)

Wersja 1.0 analizy została zamknięta w marcu 2023 roku. Wersja 2.0 analizy została zaktualizowana i dostosowana do zarejestrowanego w sierpniu 2023 roku przez EMA nowego schematu dawkowania produktu leczniczego Tecvayli.

W dniu 12 grudnia 2023 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.34.2023.2.TG dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

[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 problemu decyzyjnego	8
1.2. Uzasadnienie celu analizy	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	11
2.1. Definicja i klasyfikacja.....	11
2.2. Epidemiologia.....	12
2.2.1. Świat i Europa.....	12
2.2.2. Polska	13
2.3. Etiologia, patogenezę oraz czynniki ryzyka rozwoju choroby	14
2.4. Rozpoznanie.....	15
2.4.1. Diagnostyka	15
2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania	17
2.5. Obraz kliniczny i przebieg choroby	18
2.6. Rokowanie.....	21
2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	23
2.8. Metody postępowania terapeutycznego	26
2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii.....	30
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ.....	33
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH.....	36
4.1. Status refundacyjny w Polsce.....	36
4.2. Rekomendacje finansowe	39
.....	
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	43
5.1. Program lekowy.....	43
.....	
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO	46
6.1. Populacja.....	46
6.2. Interwencja	46
6.3. Komparator.....	46
6.4. Punkty końcowe	47
6.5. Metodyka badań.....	47

7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI.....	48
7.1. Teklistamab	48
8. CHARAKTERYSTYKA KOMPparatorÓW	52
8.1. Daratumumab.....	52
8.1.1. Daratumumab – roztwór do infuzji	54
8.1.2. Daratumumab – roztwór do wstrzykiwań podskórnych	56
8.2. Elotuzumab.....	58
8.3. Izatuksymab	61
8.4. Pomalidomid.....	64
8.5. Iksazomib	67
8.6. Karfilzomib.....	71
8.7. Lenalidomid	73
8.8. Bortezomib	78
8.9. Bendamustyna.....	82
8.10. Deksametazon.....	86
8.11. Prednizon	90
9. BIBLIOGRAFIA	96
10. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	101
ANEKS A. OCENA ODPOWIEDZI NA LECZENIE	104

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (<i>Autologous stem cell transplantation</i>)
BCMA	Antygen dojrzewania komórek B (<i>B cell maturation antigen</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAR-T	Komórka T z chimerycznymi receptorami antygenowymi (<i>Chimeric Antigen Receptor T-Cell</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRAB	Objawy związane z zaburzeniami stężenia wapnia, niewydolnością nerek, niedokrwistością i zmianami kostnymi (<i>calcium, renal insufficiency, anemia, bones</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</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>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
IMiD	Leki immunomodulujące (<i>Immunomodulatory drugs</i>)
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (<i>International Myeloma Working Group</i>)

IP	Inhibitory proteasomu
ISS/R-ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna / Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (<i>International Staging System</i>) / (<i>Revised International Staging System</i>)
MM	Szpiczak plazmocytowy / Szpiczak mnogi (<i>Multiple myeloma</i>)
MGUS	Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (<i>Monoclonal gammopathy of undetermined significance</i>)
NCCN	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w USA (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PBAC	Australijska agencja HTA
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PL	Program lekowy
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 rezonansie magnetycznym) (<i>Sixty, Light chains, Magnetic resonance</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA
TEC	Teklistamab (<i>Teclistamab</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Tabela 1.
Skróty stosowane dla poszczególnych schematów stosowanych w terapii MM

Skrót schematu	Skład schematu
BP	bendamustyna + prednizon
DRd	daratumumab + lenalidomid +deksametazon
DVd	daratumumab + bortezomib +deksametazon
DVTd	daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon
EloPd	elotuzumab + pomalidomid + deksametazon
IRd	iksazomib + lenalidomid + deksametazon
IsaPd	izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
Kd	karfilzomib + deksametazon,
KRd	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
Pd	pomalidomid + deksametazon,
PCd	pomalidomid + cyklofosamid + deksametazon
PVd	pomalidomid+ bortezomib + deksametazon
Rd	lenalidomid + deksametazon

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie teklistamabu (Tecvayli; TEC) w terapii dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (MM, ang. *multiple myeloma*).

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 TEC oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania TEC 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 TEC ze środków publicznych.

Teklistamab (produkt leczniczy Tecvayli) został zarejestrowany przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA; ang. *European Medicines Agency*) 23 sierpnia 2022 roku. Zarejestrowane wówczas dawkowanie obejmowało podawanie dawek startowych, a następnie cotygodniowe podawanie dawki podtrzymującej (1,5 mg/kg sc) teklistamabu. W dniu 16 sierpnia 2023 roku Komisja Europejska zatwierdziła zmianę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) umożliwiającą zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg sc. co dwa tygodnie u pacjentów, którzy mieli pełną odpowiedź lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy. W związku z powyższym w niniejszej analizie dokonano odpowiedniej aktualizacji i dostosowania do obowiązujących zapisów w ChPL Tecvayli [1].

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Szpiczak plazmocytoowy to złośliwy nowotwór hematologiczny wywodzący się z komórek linii B w końcowym etapie różnicowania, którego charakterystyczną cechą jest niekontrolowana proliferacja monoklonalnych plazmocytoów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty, które powodują uszkodzenia narządowe [2, 3]. Choroba jest wieloetapowa i nieuleczalna. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2021 roku w Polsce na szpiczaka plazmocytoowego chorowało ponad 11 tys. osób, natomiast każdego roku diagnozę choroby

potwierdza się u około 2,6 tys. polskich pacjentów [4, 5]. Co istotne, na szpiczaka plazmocytoowego najczęściej chorują osoby starsze – średnia wieku chorych w chwili rozpoznania wynosi 63 lata. W kontekście starzejącego się społeczeństwa Polski można więc zakładać, że szpiczak plazmocytowy będzie nowotworem coraz częściej występującym [6].

Od momentu rozpoznania objawowego szpiczaka plazmocytoowego przeżycie chorego bez zastosowania żadnego leczenia nie przekracza roku [7]. Szpiczak plazmocytowy jest chorobą nieuleczalną, ale można go kontrolować. Celem leczenia szpiczaka plazmocytoowego jest uzyskiwanie dłuższych remisji choroby, regresja objawów i kontrola choroby, dzięki czemu chorzy mogą przeżyć wiele lat w dobrej kondycji [2, 6]. Leczenie 1. linii opiera się głównie na schematach opartych na bortezomibie i lenalidomidzie a także – w zależności od stanu pacjenta – na przeprowadzeniu procedury autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*). Od stycznia 2023 roku pacjenci wcześniej nieleczeni kwalifikujący się do ASCT mają także możliwość leczenia opartego na przeciwciele monoklonalnym anti-CD38 – daratumumabie. Stosowanie leczenia szpiczaka plazmocytoowego pozwala na uzyskanie remisji choroby u większości chorych [2, 8].

Pomimo dostępnych obecnie w Polsce licznych schematów leczenia, w tym schematów z lekami immunomodulującymi (IMiD, ang. *immunomodulatory drugs*), inhibitorami proteasomu (IP, ang. *proteasome inhibitors*) oraz przeciwciałem anti-CD38 (daratumumabu w schemacie z talidomidem bortezomibem i deksametazonem, z bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem) u każdego pacjenta ze szpiczakiem plazmocytowym prędzej czy później dochodzi do nawrotu, a u części pacjentów także do oporności na poprzednio stosowane leczenie. Pacjenci wykazują po każdym kolejnym nawrocie wyraźne skrócenie przeżycia wolnego od progresji choroby, a w konsekwencji pogorszenie rokowania odnośnie przeżycia całkowitego i jakości życia. Dane z badań obserwacyjnych wskazują, że mediana przeżycia całkowitego ulega skróceniu – z ponad 48 miesięcy w 1. linii leczenia do niespełna 6 miesięcy w 5. linii leczenia [8].

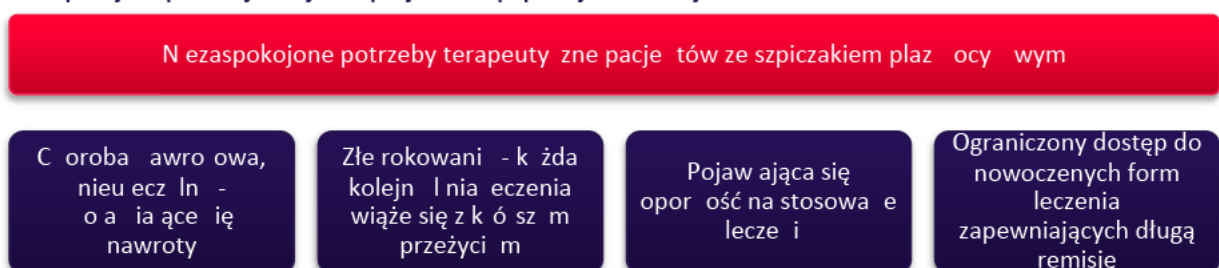
Grupą pacjentów o szczególnie złym rokowaniu są pacjenci z nawrotem i/lub opornością po co najmniej 3 liniach leczenia z zastosowaniem 3 różnych klas leków tj. IMiD, IP i przeciwciała anti-CD38. W praktyce klinicznej nie ma żadnego „złotego standardu” leczenia ww. grupy chorych. Pacjenci w Polsce otrzymują dostępne w ramach programu lekowego B.54 różne schematy leczenia oparte na IMiD i IP, przy czym o ile w 4. linii pacjenci mają dostęp do 9 schematów leczenia to w 5. i kolejnych liniach program lekowy zapewnia dostęp już tylko do 4 schematów leczenia. Poza programem lekowym dostępna jest także chemioterapia (w tym np. bendamustyna). Stosowanie powyższych opcji terapeutycznych pozwala na uzyskiwanie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącej około 6 miesięcy i mediany przeżycia całkowitego sięgającej do kilkunastu miesięcy. Tak więc obecnie w Polsce pacjenci oporni lub nawracający po leczeniu 3 klasami leków aktualnie nie mają dostępu do skutecznego leczenia przeciwnowotworowego stwarzającego szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie i poprawę rokowania.

Zarejestrowany 23 sierpnia 2022 roku przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA; ang. *European Medicines Agency*) teklistamab (TEC; Tecvayli) to pierwsze **przeciwciało bispecyficzne** przeznaczone do stosowania u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym. Wskazanie rejestracyjne TEC objęło pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytoowym którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym IMiD, IP i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. Rejestracja TEC wspierana była programem Priority Medicines (PRIME) EMA, który dotyczy produktów o wysokim potencjale do spełniania niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów. W październiku 2022 roku TEC został także zarejestrowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA; ang. *Food and Drug Administration*). Co warto podkreślić amerykańska agencja nadała wcześniej terapii TEC oznaczenie terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy*) [9].

Skuteczność teklistamabu potwierdzono w nierandomizowanym badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej MajesTEC-1, dla którego dostępne są wyniki obejmujące blisko 23-miesięczną medianę okresu obserwacji. Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało blisko 2/3 pacjentów leczonych TEC (63%). Uzyskiwane odpowiedzi miały głęboki i długotrwały charakter – mediana czasu trwania odpowiedzi na terapię przy okresie obserwacji wynoszącym 14,1 miesiąca nie została osiągnięta, a przy prawie 2-letniej medianie okresu obserwacji wyniosła 21,6 mies. Dla porównania dowody z badań klinicznych wskazują, że przy dostępnych danych dla zbliżonych do 1 roku medianach okresu obserwacji mediana czasu odpowiedzi na leczenie takimi schematami jak pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PvD) czy pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) wynoszą jedynie od 7 do 8 miesięcy [10, 11]. Z kolei w badaniu MajesTEC-1 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 12,5 miesiąca, a przeżycie całkowite pacjentów 21,9 miesiąca, a więc było zbliżone do czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Profil bezpieczeństwa TEC był akceptowalny i adekwatny do mechanizmu działania leku – najczęściej występowały możliwe do kontrolowania i wyleczenia zdarzenia hematologiczne i zespół uwalniania cytokin (CRS; ang. *Cytokine release syndrome*). W czasie trwania badania zaobserwowano klinicznie istotną poprawę w zakresie jakości życia, w tym m.in. w globalnej ocenie jakości życia. **Wyniki leczenia z zastosowaniem teklistamabu wskazują, że jest to opcja leczenia właściwie odpowiadająca na niezaspokojone terapeutyczne potrzeby pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy wcześniej leczeni byli nieskutecznie 3 klasami leków tj. IMiD, IP i przeciwciałem anti-CD38.**

Rysunek 1.

Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z populacji docelowej analiz HTA

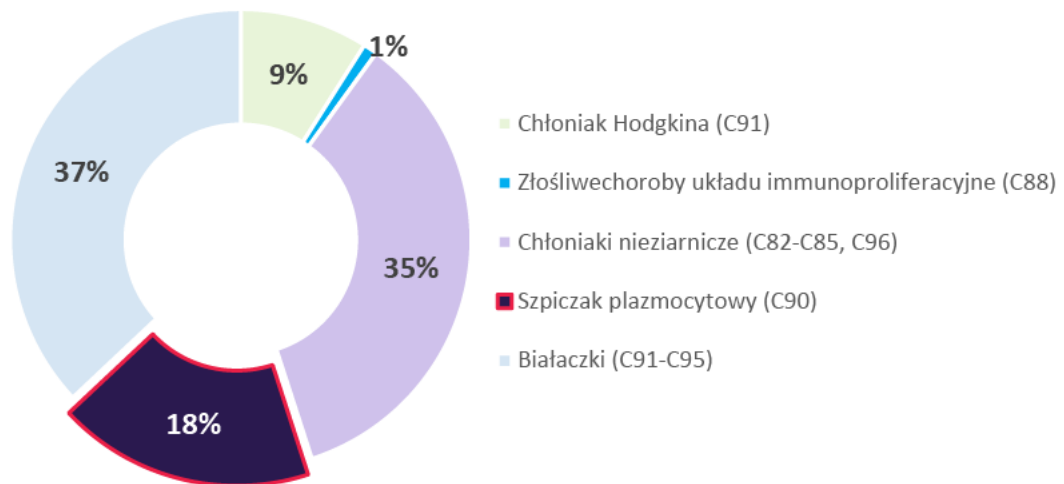


2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Zachorowania na nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego stanowiły w 2020 roku 5% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce. Najczęstszymi nowotworami tego typu diagnozowanymi w Polsce były białaczki (37% zachorowań). Niewiele mniejszy udział w zachorowaniach na nowotwory miały chłoniaki nieziarnicze (35%) i trzeci w kolejności **szpiczak plazmocytowy** (18%; Wykres 1) [3].

Wykres 1.
Częstość występowania zachorowań na poszczególne typy nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego w Polsce w 2020 roku (opracowanie własne na podstawie danych KRN [3])



Szpiczak plazmocytowy nazywany także szpiczakiem mnogim (**MM**, ang. *multiple myeloma / plasma cell myeloma*) jest wieloetapową chorobą nowotworową wywodzącą się z komórek plazmatycznych. Charakterystyczną cechą szpiczaka plazmocytoowego jest niekontrolowana, wielogniskowa proliferacja monoklonalnych plazmacytów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe [7].

Nowotwory wywodzące się z komórek plazmatycznych obejmują trzy większe grupy chorób:

- **szpiczak plazmocytowy,**
- izolowany guz plazmatyczno-komórkowy
- zespoły związane z odkładaniem się immunoglobulin w tkankach [2].

MM jest przypisany w ramach Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD 10; ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) do kodu ICD-10 C.90.0 [12]. Według opracowanej w 2018 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO; ang. *World Health Organization*) i obowiązującej od 2022 roku nowej klasyfikacji tj. klasyfikacji ICD-11 MM jest przypisany do kodu 2A83.1 [13].

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Świat i Europa

Większość przypadków MM (90%) występuje powyżej 50 r.ż., a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi ok. 70 lat. Nieco częściej chorują mężczyźni (M/K = 1,21) [2].

Szacuje się, że na całym świecie MM odpowiada za 1% chorób nowotworowych i od 15% do 20% wszystkich nowotworów hematologicznych [14]. Dane epidemiologiczne zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN wskazują, że w 2020 roku odnotowano ponad 176 tys. nowych przypadków zachorowań na MM, w tym przeszło 50 tys. rozpoznano w Europie. Częściej nowe zachorowania odnotowywano wśród mężczyzn. MM był w 2020 roku przyczyną ponad 117 tys. zgonów na świecie (Tabela 2). Pięcioletnie rozpowszechnienie MM na świecie wyniosło w 2020 roku ponad 450 tys., a w Europie ponad 138 tys. przypadków (Tabela 3) [15, 16].

Tabela 2.
Zachorowania i zgony na MM na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2020 [15, 16]

Obszar	Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.
Zachorowania						
Świat	77 791	1,5	98 613	2,2	176 404	1,8
Europa	23 085	2,4	27 833	3,7	50 918	2,9
Zgony						
Świat	51 880	0,93	65 197	1,4	117 077	1,1
Europa	15 391	1,3	17 104	2,0	32 495	1,6

ASR - współczynnik standaryzowany wiekiem (ang. *Age-standardized ratio*)

Tabela 3.
Rozpowszechnienie MM na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2020 [15, 16]

Obszar	Rozpowszechnienie					
	1-roczone		3-letnie		5-letnie	
	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.
Świat	131 518	1,7	325 729	4,2	450 579	5,8
Europa	40 442	5,4	99 964	13,3	138 083	18,4

2.2.2. Polska

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2020 roku w Polsce odnotowano ponad 1,4 tys. nowych zachorowań na MM i nowotwory z komórek plazmatycznych. Nieco więcej przypadków zachorowania odnotowywano u kobiet niż u mężczyzn, ale współczynnik standaryzowany był wyższy u mężczyzn. Liczba zgonów z powodu MM w 2020 roku była zbliżona do liczby nowych zachorowań i również wyniosła ponad 1,4 tys. (Tabela 4). W opracowanym w 2019 roku raporcie NFZ przedstawiono wyniki analizy świadczeń udzielanych w latach 2016–2018 pacjentom z rozpoznaniem MM. Zgodnie z zaprezentowanymi w raporcie danymi, w 2016 roku odnotowano około 2,6 tys. nowych zachorowań na MM. Nieco więcej przypadków zachorowań odnotowywano wśród kobiet. Większość nowych rozpoznań MM odnotowano wśród osób powyżej 65 roku życia (Tabela 5) [4].

Tabela 4.
Zachorowania i zgony z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90) w Polsce w 2020 roku (KRN) [3]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Liczba zachorowań	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]*	Liczba zgonów	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]*
Kobiety	730	3,5	770	3,7
Mężczyźni	714	4,6	680	4,8
Ogółem	1444	bd	1450	bd

*Standaryzacja na populację europejską.

Tabela 5.
Nowe zachorowania oraz struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów z MM w Polsce w latach 2014–2016 (NFZ) [17]

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%

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 i/lub współistniejące, dostępne w analizie weryfikacyjnej dla pomalidomidu (Imnovid), opublikowanej w kwietniu 2021 roku przez AOTMiT [18],
- określonym jako rozpoznanie główne lub współistniejące, dostępne w analizie weryfikacyjnej dla daratumumabu (Darzalex), opublikowanej w marcu 2022 roku przez AOTMiT [19],
- określonym jako rozpoznanie główne i/lub współistniejące, dostępne w analizie weryfikacyjnej dla elotuzumabu (Empliciti), opublikowanej w sierpniu 2022 roku przez AOTMiT [20]

- określonym jako rozpoznanie główne i/lub współistniejące, dostępne w analizie weryfikacyjnej dla izatuksymabu (Sarclisa), opublikowanej w grudniu 2022 roku przez AOTMiT[21],
- • określonym jako rozpoznanie główne i/lub współistniejące, dostępne w analizie weryfikacyjnej dla karfilzomibu (Kyprolis), opublikowanej w styczniu 2023 roku przez AOTMiT [5].

Zgodnie z tymi danymi pacjentów z rozpoznaniem MM (ICD-10:C90.0) było od prawie 10,5 tys. w 2018 roku do nieco ponad 11 tys. w roku 2021. Podkreślić należy, że przedstawione dane obejmują jednak wszystkich pacjentów bez względu na rodzaj stosowanej terapii, jak również linię leczenia (Tabela 6) [5, 18–21].

Tabela 6.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem MM (ICD-10: C90.0 lub ICD: C90, AOTMiT, NFZ)

Źródło (rok publikacji)	MM jako rozpoznanie	2018	2019	2020	2021
AWA Imnovid (2021) [18]	Główne i/lub współistniejące	10 452	10 980	8877*	–
AWA Darzalex (2022) [19]	Główne lub współistniejące	12 666	13 183	12 902	10 681**
AWA Empliciti (2022) [20]	Główne i/lub współistniejące	10 452	10 980	10 841	11 100
AWA Sarclisa (2022) [21]	Główne i/lub współistniejące	10 452	10 980	10 841	11 100
AWA Kyprolis (2023) [5]	Główne i/lub współistniejące	10 452	10 980	10 841	11 100

AWA – analiza weryfikacyjna

*Dane za rok 2020 obejmują tylko pierwsze półrocze tj. od początku stycznia do końca czerwca.

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

2.3. Etiologia, patogeneza oraz czynniki ryzyka rozwoju choroby

MM powstaje w wyniku onkogennej transformacji pojedynczej komórki plazmatycznej, co skutkuje jej nadmierną proliferacją i późniejszą ekspansją klonalną. Etiologia MM nie jest jasna, a czynnikami ryzyka mogą być zarówno ekspozycje środowiskowe jak i zdarzenia genetyczne [22]. Ryzyko zachorowania na MM u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest około 4-krotnie większe niż u pozostałych osób. Wpływ na powstanie 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 [7, 23].

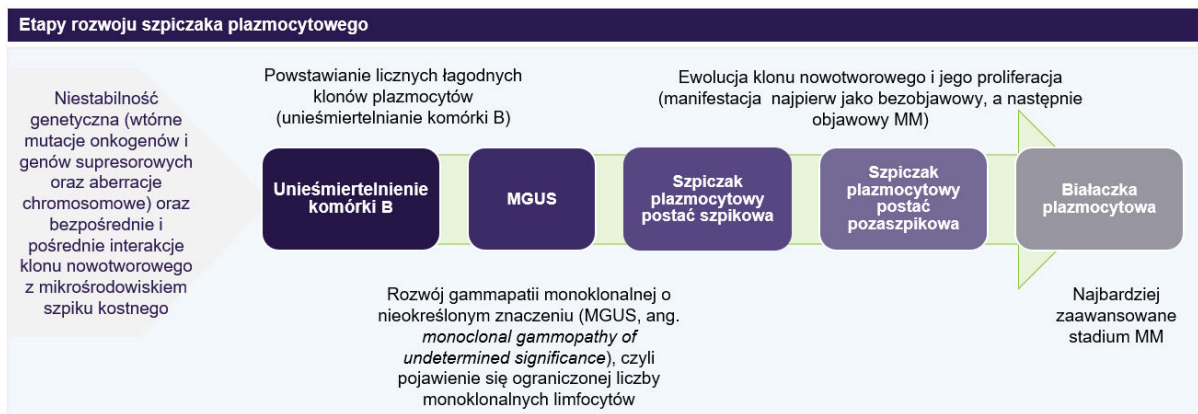
Jak zaznaczono w definicji choroby, MM jest chorobą przebiegającą wieloetapowo (Rysunek 2):

1. Początkowy etap choroby polega na powstawianiu licznych łagodnych klonów plazmocytoów (unieśmiertelnianie komórki B) i jest najprawdopodobniej konsekwencją ciągłej stymulacji antygenowej związanej z zakażeniami, chorobami przewlekłymi lub też ekspozycją na karcynogeny chemiczne oraz promieniowanie.
2. Kolejno, dochodzi do rozwoju gammopatii 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. 0,5–1%) dochodzi do dalszej ewolucji klonu nowotworowego i jego proliferacji, co manifestuje się najpierw jako bezobjawowy, a kolejno objawowy MM [2].
- Komórki MM wywodzą się więc 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 plazmocytozów. 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 plazmocytozowej [7, 23].

Rysunek 2.
Etapy rozwoju MM (opracowanie własne na podstawie [7, 23])



2.4. Rozpoznanie

2.4.1. Diagnostyka

Kryterium rozpoznania MM jest potwierdzenie obecności klonalnych plazmocytozów za pomocą badania immunofenotypowego szpiku lub badania immunohistochemicznego trepanobiopsji, bądź biopsji tkankowej pozaszpikowego guza plazmocytozowego. Istotą oceny klonalności jest wykazanie zaburzonej proporcji plazmocytozów kappa dodatnich do plazmocytozów lambda dodatnich [2].

Obecność białka monoklonalnego (białka M) nie jest niezbędna do rozpoznania MM. 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 [2].

Badania w kierunku wykrycia objawów narządowych są niezbędne w celu podjęcia decyzji o wdrożeniu leczenia. Definicje uszkodzenia narządowego związanego z MM według zmodyfikowanych kryteriów rozpoznania IMWG z 2014 roku (SLiM CRAB) zaprezentowano poniżej (Tabela 7) [2].

Zgodnie z kryteriami rozpoznania IMWG, MM objawowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności klonalnego nacieku patologicznych plazmocytozów w szpiku kostnym (>10%) oraz co najmniej jednego z objawów narządowych zależnych od choroby – tj. objawu, który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytozów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą (objawy CRAB i SLiM). MM bezobjawowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności klonalnego nacieku patologicznych plazmocytozów 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) [2].

Tabela 7.
Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytozowym (SLiM CRAB) [25]

Kryterium	Opis
C (Calcium – wapń)	Stężenie wapnia w surowicy $> 0,25$ mmol/l (> 1 m g/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub $> 2,75$ mmol/l (> 11 m g/dl)
R (Renal insufficiency – niewydolność nerek)	Stężenie kreatyniny w surowicy > 177 μ mol/l (> 2 m g/dl) lub klirens kreatyniny < 40 ml/min (mierzony lub wyliczony)
A (Anemia – niedokrwistość)	Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub < 10 g/dl
B (Bones – kości)	Jedno lub więcej ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (CT) lub badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT)
S (Sixty – 60)	Odsetek klonalnych plazmocytozów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%
Li (Light Chains – łańcuchy lekkie)	Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (ang. involved/uninvolved) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego przy pomocy metody opartej o przeciwciała poliklonalne (Binding Site, UK) co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy (ang. involved) wynosi co najmniej 100 mg/l
M (Magnetic Resonance – tomografia rezonansu magnetycznego)	Obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca (Whole Body STIR) o wymiarze co najmniej 5 mm każdy

Nieodzownym elementem racjonalnej diagnostyki MM służącym także określeniu czynników prognostycznych choroby są badania cytogenetyczne. Na podstawie wieloletnich doświadczeń zidentyfikowano określone aberracje w plazmocytozach szpiku wpływające na rozwój choroby. Do wykrywania specyficznych zmian w chromosomach komórek MM stosuje się fluorescencyjną hybrydyzację in situ (FISH; ang. *Fluorescence in situ hybridization*). [2, 26].

2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania

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

Aktualnie do oceny zaawansowania MM najczęściej stosuje się skale, które mają również znaczenie rokownicze i są to:

- Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ISS, ang. *International Staging System*; Tabela 8, Tabela 9),
- Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (R-ISS, ang. *Revised International Staging System* [2]).

Tabela 8.
Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [2]

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 [2]

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).

Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku pozwala na zaklasyfikowanie pacjentów do dwóch grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie) i małego (standardowe) (Tabela 10) [2].

Tabela 10.
Grupy ryzyka cytogenetycznego w MM wg MayoClinic i IMWG [2]

Duże/Wysokie ryzyko cytogenetyczne	Małe/Standardowe ryzyko genetyczne
Grupy ryzyka wg MayoClinic (mSMART 3.0)	
Występowanie następujących aberracji:	
<ul style="list-style-type: none"> • t(4;14), • t(14; 16) • t(14;20) • Del 17p, • Mutacja TP53, • Amp 1q • RISS-3, • wysoki indeks proliferacyjny – komórki plazmatyczne w fazie S, • niekorzystna sygnatura w met. GEP • „double hit”: dowolne 2 anomalie wysokiego ryzyka, • „triple hit”: dowolne 3 lub więcej anomalie genetyczne wysokiego ryzyka 	<p style="text-align: center;">Występowanie wszystkich innych aberracji niż w przypadku wysokiego ryzyka, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trisokariotyp niehiperdiploidalnymie, • t(11; 14) • t(6; 14)
Grupy ryzyka według IMWG	
<ul style="list-style-type: none"> • niekorzystna sygnatura w met GEP, • cytogenetyka: del(13p) • kariotyp niehiperdiploidalny 	<ul style="list-style-type: none"> • inne zmiany, w tym t(6;14),t(11;14)

GEP – badanie profilu ekspresji genów;

W toku diagnozowania i oceny zaawansowania MM przeprowadzana jest ocena stanu sprawności pacjenta, wykorzystując do tego skalę ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) nazywaną też skalą WHO-Zubroda. W ramach skali ECOG określa stan sprawności o stopniu 0 do 5, gdzie 0 oznacza prawidłową sprawność, a 5 oznacza zgon chorego (Tabela 9) [28].

Tabela 11.
Skala ECOG (inaczej nazywana WHO-Zubroda) do oceny stanu sprawności pacjenta chorego na nowotwór [28]

Stopień sprawności	Charakterystyka
0	Prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu więcej niż połowy dnia
4	Konieczność stałej opieki osoby drugiej z powodu choroby, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu całego dnia
5	Zgon

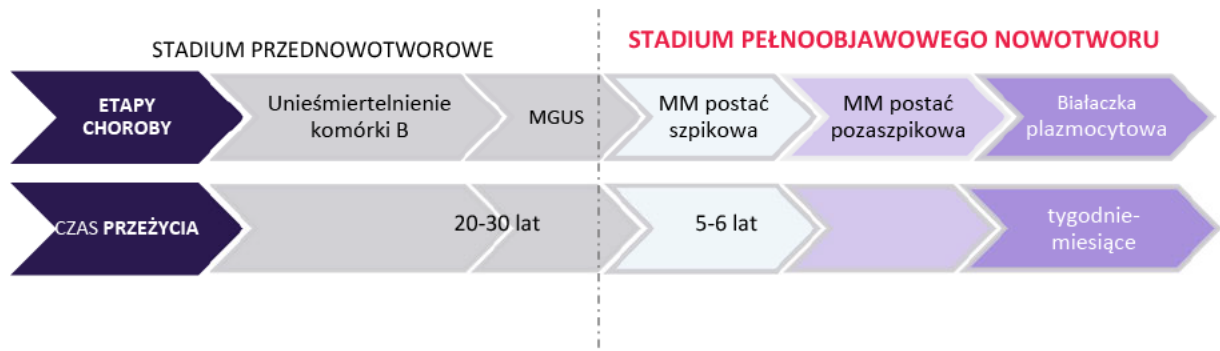
2.5. Obraz kliniczny i przebieg choroby

MM stanowi przebiegającą wieloetapowo chorobę nowotworową wywodzącą się z komórek linii B w końcowym etapie różnicowania, dla której charakterystyczna jest niekontrolowana, wieloogniskowa

prolifracja monoklonalnych plazmocytoów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę, bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe [2, 7].

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 6) [7].

Rysunek 3.
Etapy przebiegu MM oraz czas przeżycia chorych [7]



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

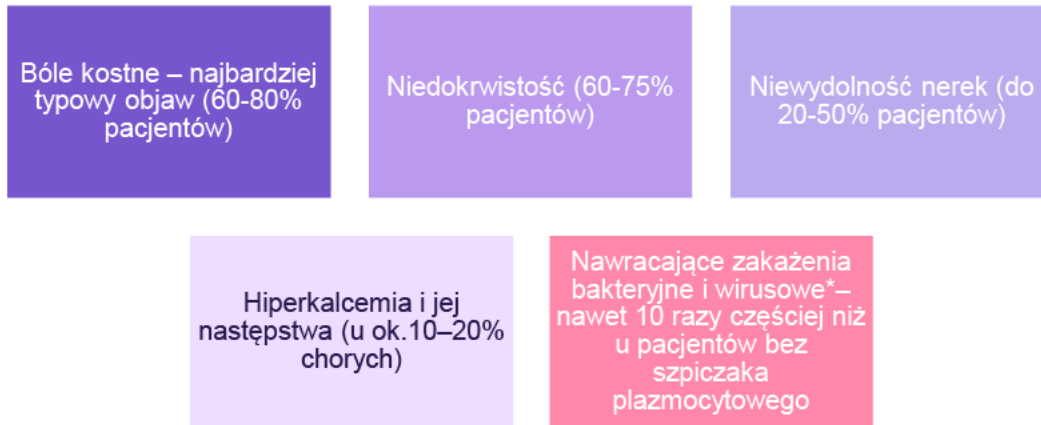
Objawy MM są wynikiem:

- 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 [7, 23].

Najbardziej typową manifestacją kliniczną MM są **bóle kostne dotykające nawet 80% chorych** w czasie rozpoznania, wywołane przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości (np. kompresyjne złamania kręgosłupa). Bóle kostne najczęściej zlokalizowane są w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa, rzadziej w czaszce i kościach długich. Choroba kostna jest przyczyną hiperkalcemii (zbyt duże stężenie wapnia we krwi), która objawia się występowaniem anoreksji, nudności, bólów brzucha, zaparc, senności, nadmiernym pragnieniem, zaburzeniem rytmu serca. U ¼ chorych na MM występuje niedokrwistość. Jej występowanie objawia się zmęczeniem, osłabieniem, spadkiem tolerancji wysiłku fizycznego, tachykardią, niewydolnością serca, objawami

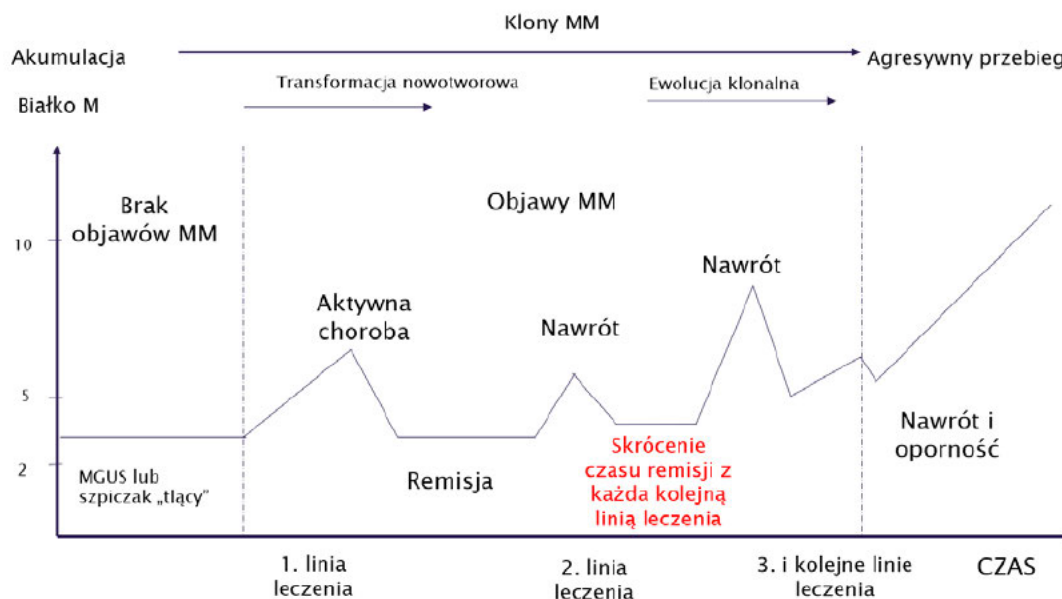
wieńcowymi oraz problemami z koncentracją. Częstym objawem MM jest też niewydolność nerek – w zależności od źródeł może pojawiać się u 20–50% chorych (Rysunek 4). Niespecyficzność objawów klinicznych jest przyczyną częstych rozpoznań MM w bardzo zaawansowanym stadium [6, 7].

Rysunek 4.
Najczęstsze objawy MM [6, 7]



Pomimo rozwoju nowych metod leczenia, MM ma charakter progresywny. U większości pacjentów prędzej czy później dochodzi do nawrotu choroby, skracania czasu remisji i ostatecznie do oporności na stosowane do tej pory schematy leczenia (Rysunek 5). Wobec braku możliwości całkowitego wyleczenia MM obecne wysiłki terapeutyczne klinicystów koncentrują się na poprawie parametrów takich jak długość przeżycia całkowitego, przeżyciu wolnym od progresji choroby oraz jakości życia chorych. Duże zainteresowanie pacjentów jak i lekarzy budzi wydłużenie okresów nie wymagających leczenia i przekształcenie MM w chorobę o charakterze przewlekłym [6, 29].

Rysunek 5.
Przebieg MM z uwzględnieniem nawrotów i czasu remisji choroby (opracowanie własne na podstawie Kurtin 2013 [29])



2.6. Rokowanie

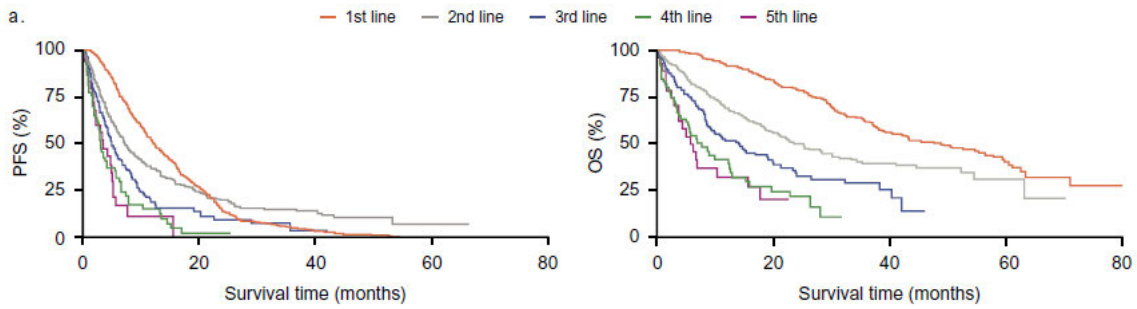
Przeżycie pacjentów z objawowym MM od momentu diagnozy bez leczenia wynosi nie więcej niż 1 rok. Zastosowanie leczenia umożliwia uzyskanie remisji choroby, wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego u większości chorych z MM. **Niemniej jednak wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu choroby są gorsze, a MM pozostaje nadal nawrotową i nieuleczalną chorobą** [2, 6, 7].

Dane z badania przekrojowego i w części z analizy retrospektywnej obejmujące dane pacjentów z MM pochodzących z 7 europejskich krajów wskazują, że okres remisji choroby ulega skróceniu po każdej kolejnej linii leczenia. Do 4. linii leczenia przystępuje zaledwie 15%, a do 5. linii zaledwie 1% zdiagnozowanych pacjentów z MM (Rysunek 6). Potwierdzeniem coraz gorszego rokowania u pacjentów leczonych w kolejnych liniach są także wyniki amerykańskiego retrospektywnego badania opartego na danych dla ponad 1600 pacjentów leczonych w 1. i kolejnych liniach MM. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych w 1. linii wyniosła 12 miesięcy i ulegała skróceniu do 3–3,5 miesiąca u pacjentów leczonych w 4. i 5. linii. Wysokiemu skróceniu ulegała także mediana przeżycia całkowitego – z ponad 48 miesięcy w 1. linii leczenia do niespełna 8 i 6 miesięcy u pacjentów leczonych odpowiednio w 4. i w 5. linii (Wykres 2) [30].

Rysunek 6.
Czas trwania leczenia i czasu bez leczenia w poszczególnych liniach leczenia pacjentów z MM w Europie



Źródło grafiki: Yong 2016

Wykres 2.**Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite w zależności od linii leczenia MM**

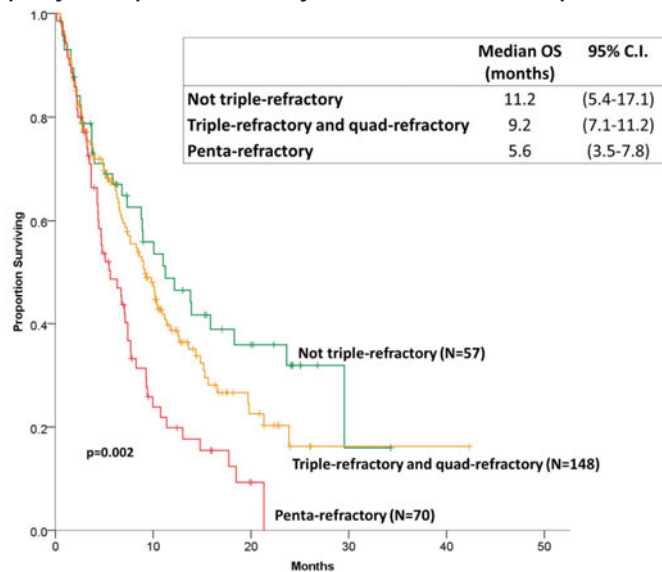
Źródło grafiki: Bruno 2020 [30].

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. Niestety część chorych z MM nie odpowiada na nowe leki (oporność na leczenie) stosowane na przestrzeni ostatnich lat, a ci, którzy odpowiedzieli na to leczenie, doświadczają nawrotów choroby. Odpowiedź na leczenie I linii MM u większości chorych utrzymuje się nie więcej niż 3 lata, a czas jej trwania skraca się z każdym kolejnym nawrotem [2, 6, 30].

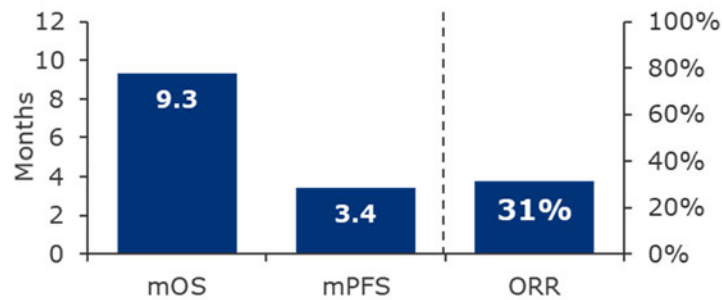
Rokowanie pacjentów z MM w znacznym stopniu zależne jest od stadium zaawansowania choroby oraz występowania niekorzystnych zmian cytogenetycznych określanych mianem zmian dużego ryzyka według ISS lub R-ISS (Rozdz.2.4.2, Tabela 8, Tabela 9) [25, 27].

Pacjenci z MM, którzy wcześniej stosowali 3 różne klasy leków tj. lek z grupy IP, IMiD i przeciwciało anti-CD38, u których wystąpiła oporność na tego typu leczenie (tzw. pacjenci „triple class refractory”) charakteryzują się wyjątkowo niekorzystnym rokowaniem w porównaniu z pacjentami, u których ta oporność nie występuje.

U pacjentów uwzględnionych w amerykańskiej bazie MAMMOTH, u których nie stwierdzono oporności na 3 klasy leków odnotowano medianę przeżycia wynoszącą 11,2 miesiąca, natomiast u pacjentów „triple class refractory” mediana ta wyniosła około 9,2 miesiąca. Najgorszym rokowaniem z medianą przeżycia wynoszącą jedynie 5,6 miesiąca charakteryzowali się natomiast pacjenci z „penta” opornością tj. pacjenci, u których doszło do oporności na leczenie z zastosowaniem jednego leku grupy przeciwciał anti-CD38 oraz 2 leków z grupy IMiD i z grupy IP (Wykres 3). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z opornością na 3 klasy leków wyniosła natomiast zaledwie 3,4 miesiąca, a odpowiedź na stosowane standardowe leczenie wystąpiła tylko u około 1/3 pacjentów (Wykres 4) [31].

Wykres 3.**Przeżycie pacjentów z MM opornych na przeciwciało anti-CD38 w zależności od oporności na IP i IMiD**

Źródło grafiki: Gandhi 2019 [31].

Wykres 4.**Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz odpowiedź na leczenie u pacjentów z MM opornych na 3 klasy leków („triple refractory”)**

Źródło grafiki: Gandhi 2019 [31].

2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Zachorowanie na MM przyczynia się do powstawania kosztów społecznych i ekonomicznych, wśród których należy wymienić zarówno koszty bezpośrednie (np. koszty leków i hospitalizacji) jak i koszty pośrednie (np. absencja zawodowa pacjentów oraz ich opiekunów, wczesna umieralność) [32, 33].

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 nawrotowym lub opornym MM. Z 263 zapytanych za pośrednictwem personelu medycznego pacjentów tylko 11% aktualnie pracowało zawodowo. Blisko połowa (48%) nie pracowała ze względu na obecność choroby, a prawie 1/3 (32%) pacjentów przeszła na wcześniejszą emeryturę z powodu choroby (Tabela 12). Wyniki przytoczonego badania wykazały, że MM prowadzi

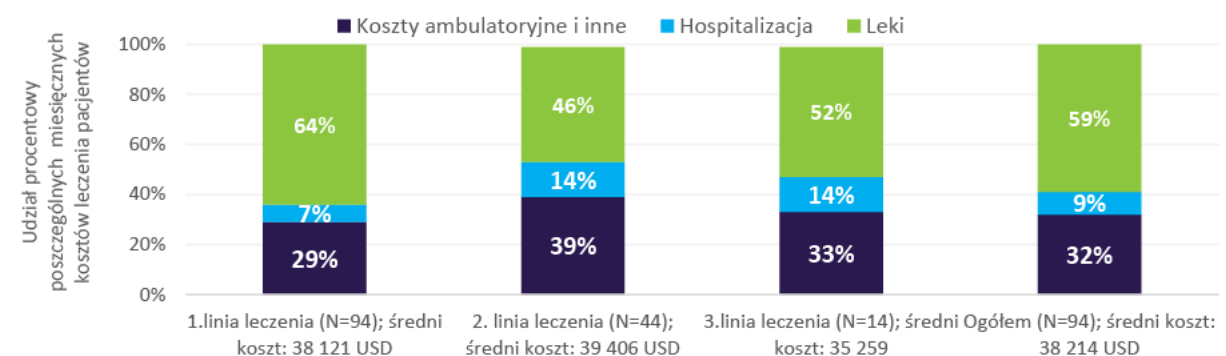
do ograniczenia życia zawodowego pacjenta, w tym również zmusza do przejścia na świadczenia takie jak emerytura lub renta [34].

Tabela 12.
Charakterystyka zawodowa pacjentów z MM (którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia) poddanych badaniu ankietowemu Robinson 2017 [34]

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%)

W analizie uwzględniającej dane z amerykańskiej bazy Optum przedstawiono średnie koszty leczenia 94 pacjentów z nawrotowym i/lub opornym MM, którzy wcześniej stosowali IP, IMiD i przeciwciała anti-CD38. Średni miesięczny koszt leczenia pacjenta po uprzedniej ekspozycji na wskazane trzy różne klasy leków wyniósł około 38 tys. USD. Wśród poszczególnych składników miesięcznych kosztów leczenia, największy udział niezależnie od linii leczenia miały koszty leków – 64% w 1. linii leczenia po uprzedniej ekspozycji na trzy różne klasy leków i 59% niezależnie od linii leczenia (Wykres 5) [35].

Wykres 5.
Udział procentowy miesięcznych kosztów związanych z leczeniem pacjentów z nawrotowym i/lub opornym MM którzy wcześniej stosowali IP, IMiD i przeciwciała anti-CD38 [35]



USD – dolar amerykański (ang. *United States dolar*)

Zachorowanie na MM ma wpływ na życie zawodowe pacjentów oraz koszty pośrednie związane ze świadczeniami społecznymi jak m.in. renty. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w Polsce w 2022 roku MM, a konkretniej wskazanie ICD-10: C90 było powodem wydania ponad 2,6 tys. zaświadczeń o zwolnieniu lekarskim co przełożyło się ponad 53 tys. dni absencji chorobowej. Z powodu MM wydano w 2022 roku 148 pierwszorazowych orzeczeń rentowych. ponowne orzeczenia rentowe z tytułu niezdolności do pracy w latach 2019–2022 były wydawane u 312–379 chorych na MM (Tabela 13) [36].

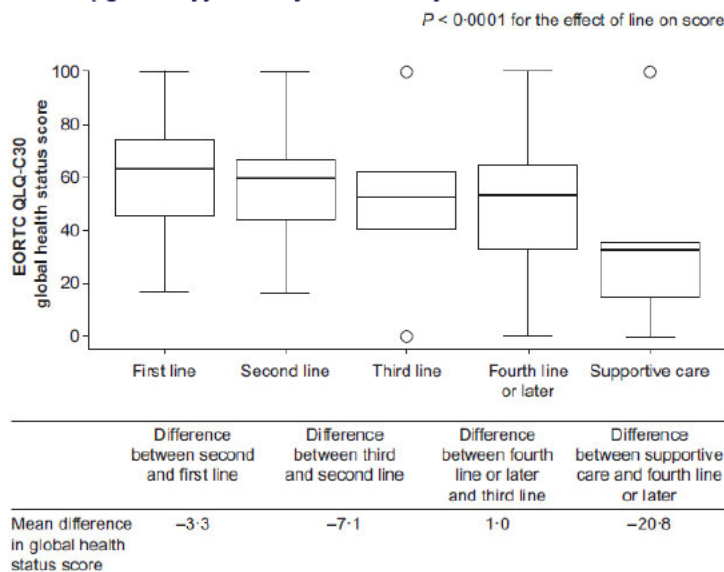
Tabela 13.
Świadczenia ZUS wydane w latach 2019–2022 z powodu MM (ICD-10: C.90) [36]

Rodzaj świadczenia ZUS		Liczba wydanych zaświadczeń			
		2019 rok	2020 rok	2021 rok	2022 rok
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	2673	2567	2565	2605
	Liczba dni absencji chorobowej	55137	58348	54955	53 532
Orzeczenie rentowe (pierwszorazowe)		136	162	148	148
Orzeczenie rentowe (ponowne)		312	379	355	371

Zachorowanie na MM i objawy związane z nowotworem wpływają na obniżenie jakości życia. W amerykańskim badaniu przekrojowym Kamal 2020 przeprowadzonym na próbie 184 pacjentów z MM (w tym 141 pacjentów z chorobą nawrotową i oporną oraz 43 z nowo rozpoznaną chorobą) wykazano, że objawy związane z chorobą i leczeniem przyczyniają się do znamiennej statystycznie wyższej redukcji radości z życia w grupie pacjentów z opornym i nawrotowym MM w porównaniu z pacjentami z noworozpoznanym nowotworem ($p = 0,0335$). Pacjenci z opornym i nawrotowym MM zgłaszali bardziej nasilone objawy zmęczenia, drętwienia/mrowienia, bólu, bólu kości, senności, osłabienia mięśni i zaburzenia snu niż pacjenci z noworozpoznanym MM [37].

We francuskim badaniu obserwacyjnym uwzględniającym 445 pacjentów z MM wykazano, że jakość życia ulega istotnemu statystycznie pogorszeniu w kolejnych liniach leczenia. Najwyższa redukcja poziomu jakości życia obserwowana była pomiędzy 2. i 3. linią leczenia oraz pomiędzy 4 i kolejnymi liniami, a linią leczenia, w której pacjenci otrzymywali leczenie o charakterze paliatywnym (Wykres 6) [38].

Wykres 6.
Wpływ linii leczenia na zmianę globalnej jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 [38]



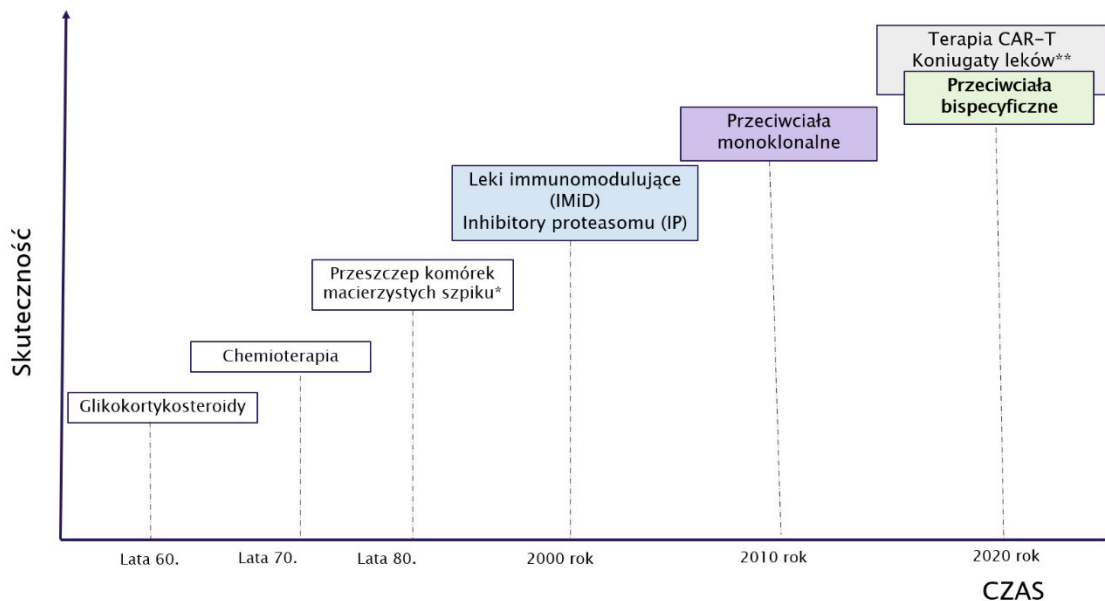
EORTC QLQ-C30 – zwalidowany kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z nowotworem (ang. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*)

Źródło grafiki: Despiegel 2018 [38].

2.8. Metody postępowania terapeutycznego

Jeszcze przed 2000 rokiem leczenie MM ograniczało się do zastosowania kortykosteroidów, chemioterapii oraz przeszczepu komórek macierzystych szpiku (Rysunek 7). Pojawienie się w późniejszym okresie kolejnych grup leków znacznie poszerzyło opcje terapeutyczne i skuteczność leczenia nawrotowego i opornego MM. Pierwszą grupą nowych leków stosowanych w terapii MM były leki immunomodulujące (IMiD), oraz leki należące do grupy inhibitorów proteasomu (IP). Następnym przełomem w leczeniu MM było zarejestrowanie pierwszego przeciwciała monoklonalnego – daratumumabu, ukierunkowanego na antygen CD38. W kolejnych latach powstawały nowsze generacje leków należących do wyżej wymienionych grup jak również innowacyjne terapie jak spersonalizowana immunoterapia (CAR-T; ang. *chimeric antigen receptor T-cell therapy*), koniugaty leków czy wreszcie przeciwciała bispecyficzne. Każdy z powyżej wymienionych typów leczenia MM różni mechanizm działania (Tabela 14).

Rysunek 7.
Poszczególne metody leczenia MM (opracowanie własne na podstawie [39])



*Przeszczep autologiczny lub allogeniczny.

**Np. koniugat przeciwciała-cytostatyk.

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 co ważne, również na komórki prawidłowych tkanek, z tego względu większość tych leków cechuje występowanie charakterystycznych zdarzeń niepożądanych (m. in. cytopenie, nudności i wymioty) [40, 41].

Działanie leków immunomodulujących (np. talidomidu, lenalidomidu, pomalidomidu) polega na proliferacji i indukcji apoptozy nowotworowych komórek hematopoetycznych, Inhibitory proteasomów (np. bortezomib, karfilzomib, icksazomib), 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) [27, 42, 43].

Stosunkowo nową grupą leków stosowanych w MM są przeciwciała monoklonalne anti-CD38, w tym przede wszystkim daratumumab oraz isatuzumab. Mechanizm działania 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, prawie 3-letnich median przeżycia i wysokich odpowiedzi na leczenie, ale również w przypadku tego rodzaju leczenia dochodzi do oporności na terapię bądź utraty odpowiedzi i progresji choroby [31, 44].

W przypadku występowania niepowodzenia leczenia MM po co najmniej 3 liniach z zastosowaniem 3 klas leków tj. leków IMiD, IP i przeciwciała anti-CD38 możliwości terapeutyczne dla pacjentów są ograniczone. Opcją leczenia ww. pacjentów jest spersonalizowana immunoterapia z zastosowaniem własnych limfocytów pacjenta (CAR-T; ang. *Chimeric Antigen Receptor T Cell*). Ideą terapii jest poddanie genetycznej modyfikacji tych limfocytów tak, aby były one w stanie dobrego rozpoznawania i niszczenia komórek nowotworowych. Zastosowanie terapii CAR T u pacjenta obejmuje kilka etapów, w tym pobranie limfocytów od pacjenta, modyfikację limfocytów, wytłumienie oporności pacjenta i infuzję zmodyfikowanych limfocytów do organizmu pacjenta. Całość procedury może trwać około 1 miesiąca [45, 46].

Inną, nową opcją leczenia pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenia 3 klasami leków MM są przeciwciała bispecyficzne. Leki te są zaprojektowane tak, aby mogły łączyć się z antygenem znajdującym się na komórce nowotworowej oraz z antygenem znajdującym się na komórce efektorowej (np. limfocytom T). Efektem tego połączenia jest stworzenie synapsy immunologicznej, która prowadzi do aktywacji komórek efektorowych, których zadaniem jest niszczenie komórek nowotworowych [47].

Tabela 14.
Rodzaje terapii stosowanej w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego [25, 27, 48–51]

Rodzaj leczenia	Mechanizm działania	Przykłady terapii
Przeciwciała bispecyficzne (biklonalne)	związanie ze sobą fragmentu komórki nowotworowej i komórki efektorowej (np. limfocytowej), następnie bezpośrednie zaangażowanie komórek efektorowych w eliminację komórek nowotworowych	teklistamab
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
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	bortezomib, 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 (koniuat przeciwciała i leku przeciwnowotworowego)
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

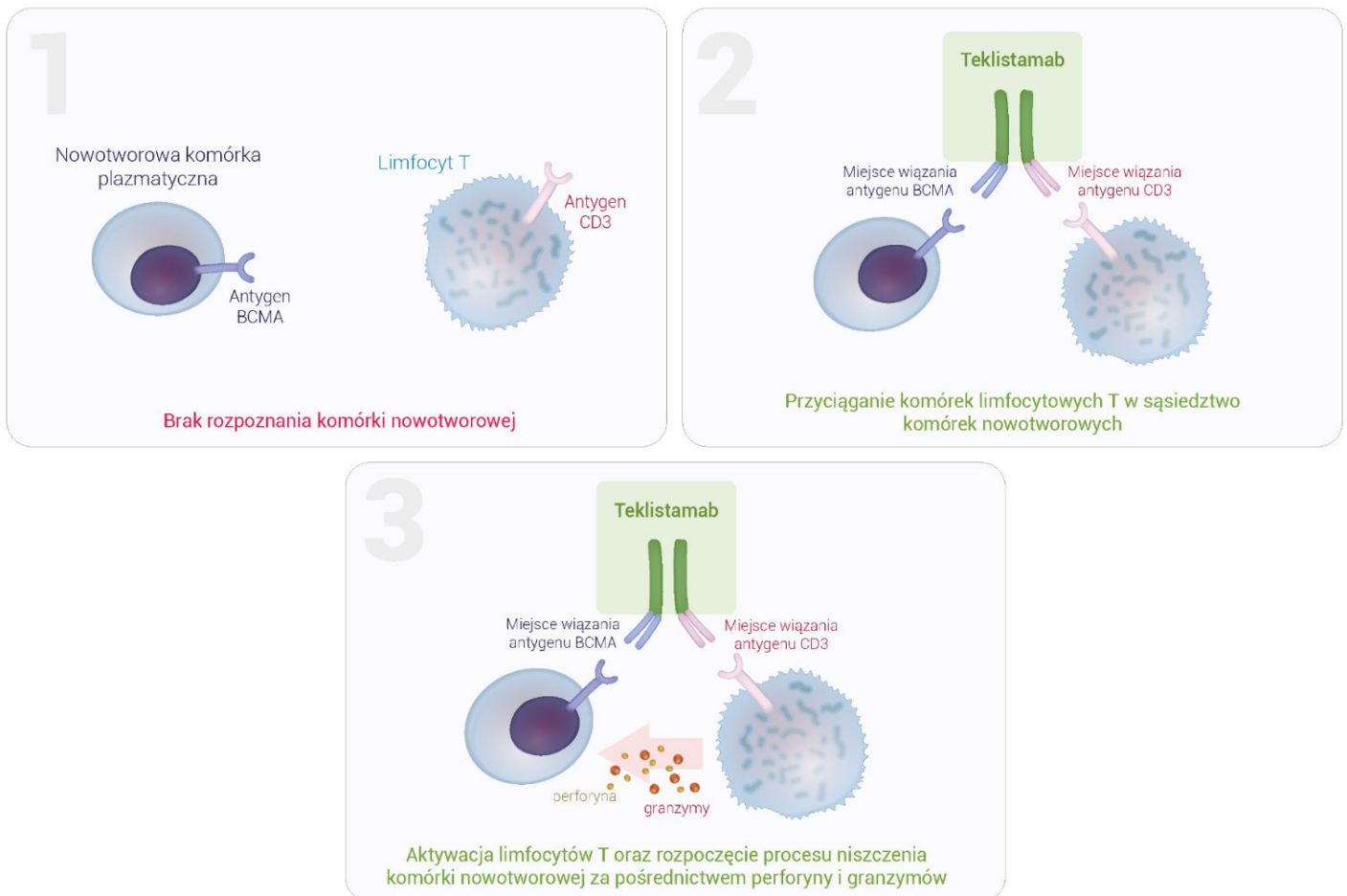
Teklistamab jest pierwszym lekiem należącym do klasy przeciwciał bispecyficznych zarejestrowanym przez EMA (sierpień 2022 roku) i FDA (październik 2022 roku) we wskazaniu obejmującym chorych z MM. Populacją docelową teklistamabu określoną we wskazaniu rejestracyjnym są pacjenci po co najmniej 3 wcześniejszych liniach leczenia, w ramach których stosowali lek z grupy IMiD, IP oraz przeciwciało anty-CD38. Celem molekularnym teklistamabu jest z jednej strony antygen dojrzewania komórek B (BCMA; ang. *B cell maturation antigen*) znajdujący się na nowotworowej komórce plazmocytozowej, a z drugiej receptor CD3 znajdujący się na komórce limfocytu T. Mechanizm działania teklistamabu polega na przekierowaniu limfocytów T z ekspresją CD3 do komórek plazmocytozowych wykazujących ekspresję BCMA w celu indukowania działania perforyn i granzyn, które powodują niszczenie komórek nowotworowych. Teklistamab jest podawany podskórnie w cotygodniowej dawce 1,5 mg/kg [26].

Skuteczność teklistamabu potwierdzono w nierandomizowanym badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej MajesTEC-1, dla którego dostępne są wyniki obejmujące blisko 23-miesięczną medianę

okresu obserwacji. Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało blisko 2/3 pacjentów leczonych TEC (63%). Uzyskiwane odpowiedzi miały głęboki i długotrwały charakter – mediana czasu trwania odpowiedzi na terapię wyniosła blisko 22 miesiące [52]. Dla porównania dowody z badań klinicznych wskazują, że przy dostępnych danych dla zbliżonych do 1 roku medianach okresu obserwacji mediana czasu odpowiedzi na leczenie takimi schematami jak pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd), pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) wynoszą jedynie od 7 do 8 miesięcy [10, 11].

Z kolei w badaniu MajesTEC-1 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 12,5 miesiąca, a przeżycie całkowite pacjentów 21,9 miesiąca, a więc było zbliżone do czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Profil bezpieczeństwa TEC był akceptowalny i adekwatny do mechanizmu działania leku – najczęściej występowały możliwe do kontrolowania i wyleczenia zdarzenia hematologiczne i zespół uwalniania cytokin (CRS; ang. *Cytokine release syndrome*). W czasie trwania badania zaobserwowano klinicznie istotną poprawę w zakresie jakości życia, w tym m.in. w globalnej ocenie jakości życia [52].

Rysunek 8.
Mechanizm działania teklistamabu – opracowanie własne na podstawie [26]



2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

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

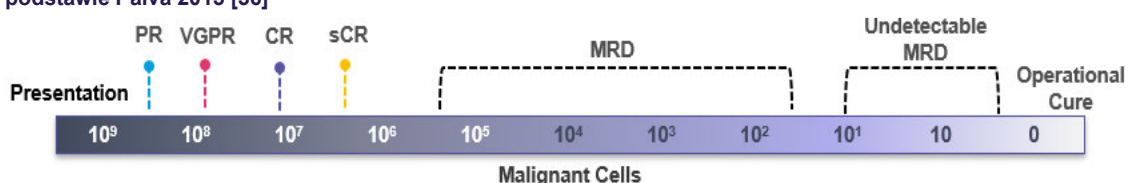
- OS – przeżycie całkowite pacjentów (ang. *overall survival*), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu,
- PFS – czas wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*), definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu,
- TTNT – czas do następnego leczenia (ang. *time to next treatment*), definiowany jako czas od daty pierwszej dawki badanego leku do rozpoczęcia następnej linii leczenia,
- TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*) definiowany jako czas między datą podania pierwszej dawki badanego leku a datą pierwszej oceny skuteczności, w której pacjent spełnił wszystkie kryteria świadczące o uzyskaniu odpowiedzi [53, 54].

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, sCR VGPR 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 – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*),
- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) [2, 54].

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*). MRD u pacjenta z rozpoznaniem MM definiuje się jako populację nowotworowych komórek plazmatycznych, która pozostała w organizmie chorego po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej (CR) W Polsce co prawda na razie wprowadzenie tych terminów ogranicza się głównie do badań klinicznych, choć zaczyna też wchodzić do praktyki klinicznej (Rysunek 9) [2, 6, 55, 56].

Rysunek 9. Głębokość i rodzaj odpowiedzi na leczenie oraz poziom występowania komórek nowotworowych (opracowanie na podstawie Paiva 2015 [56])



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 (Aneks A, Tabela 46) [2, 25].

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 zastosowanym u pacjenta leczeniem [57–59].

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 te zdarzenia 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 [60]. W badaniu dla wnioskowanej terapii (badanie MajesTEC-1) zostały zastosowane kryteria w wersji 4.03. [54]. W opisie bezpieczeństwa nazewnictwo konkretnych zdarzeń niepożądanych stosowane jest zgodnie ze słownikiem MedDRA (ang. *the Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

Z uwagi na 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 (ang. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*). 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 [61].

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 [62].

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*) [62].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnych zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu nawrotowego i opornego MM zidentyfikowano 5 opublikowanych opracowań. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji i wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla MM

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Wytyczne polskie			
PGSz (Polska Grupa Szpiczakowa)	Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia MM	2022/2023	[2]
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2020	[23]
Wytyczne zagraniczne			
ESMO (European Society for Medical Oncology)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2021	[63]
International Myeloma Working Group (IMWG)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2021	[64]
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2023	[65]

Autorzy odnalezionych wytycznych klinicznych zwrócili uwagę na fakt, że MM jest chorobą o zróżnicowanym przebiegu, a przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii ważna jest reakcja pacjenta na poprzednie leczenie oraz poziom toksyczności terapii, stąd bardzo istotne jest posiadanie dostępu do wielu opcji terapeutycznych o różnych mechanizmach działania [2, 23, 63, 64, 66]. Według zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2022/2023) głównym celem leczenia nawrotowego i opornego MM jest podobnie jak przy rozpoznaniu uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie życia pacjenta [2].

W przypadku nawrotowych bądź opornych postaci MM wprowadza się leczenie oparte na bortezomibie, lenalidomidzie, oraz lekach nowszej generacji (daratumumab, elotuzumab, pomalidomid, karfilzomib, iksazomib, izatuksymab) w skojarzeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem. Autorzy polskich zaleceń (PGSz 2022/2023, PTOK 2020) nie wskazują jednego wiodącego schematu leczenia pacjentów z nawrotowym i opornym MM. Leczenie powinno być dobrane indywidualnie do stanu pacjenta przy wzięciu pod uwagę uprzednio przebytego leczenia [2, 23].

W populacji pacjentów, przeleczonej co najmniej 3 liniami leczenia wytyczne PG Sz 2022/2023 zalecają:

- belantamab mafodotyny,
- terapię CAR-T (ciltakabtagen autoleucel lub idekabtagen wikleucel),
- **teklistamab**,
- oraz udział w badaniach klinicznych [2].

Autorzy amerykańskich wytycznych (NCCN 2023) zalecają stosowanie ww. terapii u pacjentów po co najmniej 4 uprzednich terapiach, w tym po lekach z grupy IMiD, IP i anty-CD38. Dodatkowo wymieniane są 2 inne przeciwciała bispecyficzne tj. talkwetamab i elranatamab. Ponadto u pacjentów po co najmniej 4 liniach leczenia, w tym dwóch lekach z grupy IMiD, dwóch lekach IP i anty-CD38 autorzy wytycznych NCCN zalecają selineksor z deksametazonem [65]. W wytycznych IMWG zaleca się selineksor, panobinostat w skojarzeniu z IP oraz schemat VdT-PACE, a także alternatywne opcje terapeutyczne oceniane w badaniach klinicznych takie jak melflufen, wenetoklaks, terapie CAR-T oraz terapie lekami bispecyficznymi (przykładem takiego leku jest teklistamab).

Ponadto autorzy polskich wytycznych (PG Sz 2022/2023, PTOK 2020) opracowali zalecenia postępowania terapeutycznego dla pacjentów będących po co najmniej 2 uprzednich liniach leczenia MM, a więc populacji częściowo zawierającej populację, w której zarejestrowano teklistamab. W tej grupie chorych zaleca się stosowanie:

- schematów zawierających pomalidomid (Pd), optymalnie w skojarzeniu trójlekowym (EloPd, IsaPd lub opcjonalnie PVD lub PCD),
- schematów dwulekowych zawierających karfilzomib (Kd), bortezomib (Vd),
- schematu trójlekowego z daratumumabem (DVd),
- daratumumabu w monoterapii,
- bendamustynę,
- allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych szpiku (u pacjentów wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym),
- schematu DT-PACE (deksametazon + talidomid + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd) w celu osiągnięcia krótkotrwałej kontroli choroby przed następującym później autologicznym lub allogenicznym przeszczepem komórek macierzystych szpiku (Rysunek 10 [2]).

Większość odnalezionych i opisanych powyżej dokumentów została opublikowana przed rejestracją TEC w EMA (sierpień 2022 roku) i w FDA (październik 2022 roku), w związku z tym jest to prawdopodobnym powodem, dlaczego ten lek nie jest wymieniany we wszystkich zaleceniach praktyki klinicznej.

Rysunek 10.
Schematy zalecane w terapii nawrotowego lub opornego MM ([2, 23, 64, 65]

>2. linia (PGSz 2022/2023, PTOK 2020)

- schematy dwulekowe: Pd, Kd, Vd
- schematy trójlekowe: IRd, PVd, IsaPd,, DVd, EloPd, PCd,
- daratumumab w monoterapii
- schematy oparte na bendamustynie

> 3.linia (PGSz 2022/2023, NCCN 2023*)

- teklistamab**
- talkwetamab,
- elranatamab,
- CAR-T: ciltakabtagen autoleucel,
- CAR-T: idekabtagen wikleucel,
- belantamab mafodotin,
- selineksor + deksametazon

NCCN zaleca teklistamab, talkwetamab, elranatamab oraz terapie CAR-T po uprzednio zastosowanych co najmniej 4. liniach leczenia, w tym z zastosowaniem leków z grupy IMiD, IP oraz przeciwciała anti-CD38.
BP – bendamustyna + prednizon;

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce leki stosowane w terapii opornego i nawrotowego MM finansowane są ze środków publicznych w ramach:

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

PROGRAM LEKOWY B.54

W Polsce w ramach programu lekowego B.54 refundowane są następujące substancje (Rysunek 12):

- daratumumab podawany w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (schemat DVTd) w 1. linii leczenia
- pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Pd) od 3. linii leczenia,
- pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat PVd) w 2–4. linii leczenia,
- daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) w 2–4. Linii leczenia,
- daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd) w 2–4. Linii leczenia
- karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd) w 2–4. linii leczenia,
- karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd) w 2–4. linii leczenia,
- iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat IRd) od 2. linii leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym,
- elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat EloPd) od 3. linii leczenia,
- izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat IsaPd) od 3. linii leczenia [67].

Należy zaznaczyć, że pacjenci w 5. i kolejnych liniach leczenia mają bardzo ograniczone możliwości leczenia – w ramach PL B.54 w tej populacji chorych refundowane są tylko 4 schematy terapeutyczne (Tabela 16).

Tabela 16.
Schematy refundowane w ramach PL.B54 w terapii nawrotowego lub opornego MM [67]

Linia leczenia	Schemat								
	DRd	DVd	Kd	KRd	PVd	Pd	EloPd	IRd*	IsaPd
2.	√	√	√	√	√	×	×	√	×
3.	√	√	√	√	√	√	√	√	√
4.	√	√	√	√	√	√	√	√	√
5. i kolejne	×	×	×	×	×	√	√	√	√

Pomarańczową ramką zaznaczono opcje dostępne u pacjentów stosujących wcześniej co najmniej 3 linie leczenia.
*Obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka.

KATALOG CHEMIOTERAPII

Wykaz leków refundowanych ujętych w katalogu chemioterapii we wskazaniu szpiczak plazmocytoowy (ICD 10: C90.0) przedstawiono poniżej (Tabela 17). Jest to m.in. bortezomib i bendamustyna, a także lenalidomid, który wcześniej tj. do 1 stycznia 2023 roku finansowany był w ramach PL B.54 (schemat Rd i VRd) [67].

Tabela 17.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii wskazane dla kodu ICD-10: C90.0 szpiczak mnogi [67, 68]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
Bendamustyna^a	Bendamustine Accord, Bendamustine Glenmark, , Bendamustine Zentiva,	B	Rp
Bortezomib^b	Bortezomib Adamed	B	Lz/RPz ^c
	Bortezomib Accord, Bortezomib Glenmark, Bortezomib SUN, Bortezomib Aurovitas, Bortezomib Fresenius Kabi	B	Rpz
Bleomycyna	Bleomedac	B	Lz
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 100 mg, Detimedac 200 mg, Detimedac 500 mg, Detimedac 1000 mg	B	Rp
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	B	Lz
	Doxorubicin-Ebewe	B	Rp
Doksorubicyna 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

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	B	Lz
	Carboplatin-Ebewe	B	Rp
Lenalidomid ^d	Kleder, Lenalidomide Accord, Lenalidomide Aurovitas, Lenalidomide Glenmark, Lenalidomide Grindeks, Lenalidomide Krka, Lenalidomide Medical Valley, Lenalidomide Mylan, Lenalidomide Pharmascience, Lenalidomide Sandoz, Lenalidomide Teva, Lenalidomide Zentiva, Linorion, Polalid, Revlimid	B	Rpz
Melfalan	Alkeran	B	Rp
Pieryksafor	Mozobil	B	Rpz
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 kolejnych liniach leczenia.

b) Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej.

c) Bortezomib Adamed w postaci roztworu do wstrzykiwań 2,5 mg dostępny w Rpz.

d) W przypadku leczenia w skojarzeniu z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub melfalanem i prednizonem dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, albo leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia, albo monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym po przeszczepieniu autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych stosowanym po pierwszej linii leczenia.

KATALOG OTWARTY ORAZ KATALOG ŚWIADCZEŃ DODATKOWYCH – LECZENIA SZPITALNEGO (CHEMIOTERAPII)

Leki z grupy glikokortykoidów stosowane w MM zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem ujęte w katalogu otwartym zaprezentowano poniżej (Tabela 18). Jest to m.in. deksametazon i prednizon stanowiące składową schematów leczenia w Polsce [67]. Talidomid refundowany jest w Polsce zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 31 stycznia 2023 roku (19/2023/DGL) w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia), jako substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski (Tabela 19) [69].

Tabela 18.

Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu MM [70]

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	• nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające (w przypadkach innych niż określone w ChPL)	R	Rp
	Pabi-Dexamethason Demezson	Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami	• nowotwory złośliwe – premedykacja (w przypadkach innych niż określone w ChPL)		

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

Tabela 19.
Refundacja w ramach katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne (chemioterapia) [69]

Substancja czynna	Rodzaj świadczenia	Tryb podania leku
Talidomid	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 finansowe

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania TEC terapii MM. 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).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących ocenianej interwencji.

Kanadyjska agencja CADTH jest obecnie w toku opracowywania rekomendacji dla TEC [71]. Na stronie brytyjskiej agencji NICE znaleziono informację z 16 lutego 2023 roku o braku możliwości przeprowadzenia oceny finansowania TEC u pacjentów po 3 liniach leczenia MM wynikającego z braku dostarczenia przez wnioskodawcę wniosku refundacyjnego (Tabela 20) [72].

Tabela 20.
Rekomendacje finansowe dotyczące finansowania TEC

Agencja HTA	Rekomendacja	Wskazanie
AOTMiT	BR	x
NICE	BR	Brak dostarczonego wniosku o finansowanie (pacjenci po 3 liniach leczenia MM) [72]
SMC	BR	x
CADTH	W toku	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym MM po co najmniej 3 liniach leczenia, w tym z zastosowaniem IMiD, IP i przeciwciała anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej linii leczenia [71]
IQWiG	BR	
PBAC	BR	x
HAS	BR	x

BR – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja, W – rekomendacja warunkowa;

4.3.

[Redacted Section Header]

[Redacted Table Title]		
[Redacted Column 1 Title]	[Redacted Column 2 Title]	[Redacted Column 3 Title]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>
-------------------	--	-------------------

5. Aktualna praktyka kliniczna

5.1. Program lekowy

Zgodnie z danymi z opublikowanej w 2022 roku przez AOTMiT analizy weryfikacyjnej (AWA) dla karfilzomibu (produktu leczniczego Kyprolis) w programie lekowym B.54 w 2021 roku leczonych było prawie 2,7 tys. pacjentów (Tabela 21) [5]. Od 2018 do 2022 roku w ramach programu B.54 najczęściej stosowano lenalidomid. Należy zaznaczyć, że jest to lek wchodzący w skład trzech refundowanych w tym czasie schematów leczenia nawrotowego i opornego MM, natomiast od 1 stycznia 2023 roku lenalidomid refundowany jest w ramach katalogu chemioterapii. Warto także zwrócić uwagę, że w okresie od 2019 do I połowy 2023 roku wzrastała liczba pacjentów stosujących schemat z daratumumabem (Tabela 22) [19, 70].

Tabela 21.
Liczba pacjentów biorących udział w programie lekowym B.54 (dane na podstawie AWA Kyprolis 2023 [5])

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

Tabela 22.
Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.54 oraz leczonych bortezomibem w ramach katalogu chemioterapii [19, 70]

Lek/schemat	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023 roku
Lenalidomid (Rd 1L ^a , RVd1L ^a , Rd 2L+, KRd 2L+, IRd 3L+)	1 633	1 950	2032	2 126	2613	ND
Pomalidomid (Pd 3L+, PVd 2-4L)	65 ^b	411	427	381	399	362
Daratumumab (DVTd 1L, DVd, DRd 2L ASCT, 3-4L)	ND ^c	97 ^c	296	403	494	1002
Karfilzomib (KRd 2L+, Kd 2-4L)	ND ^c	59 ^c	157	286 ^c	492	326
Iksazomib (IRd 3L+)	ND ^d	ND ^d	ND ^d	30 ^d	59	74
Elotuzumab (EloPd 3L+)	ND ^e	ND ^e	ND ^e	ND ^e	ND ^e	121
Izatuksymab (IsaPd 3L+)	ND	ND	ND	ND	ND	ND ^f
Bortezomib (w ramach katalogu chemioterapii)*	2 761	2 872	2 839	I poł. 1 775	bd	bd

*Dane dotyczące bortezomibu pochodzą z AWA Darzalex [19]

ND – nie dotyczy; L – linia leczenia

a) Finansowanie leczenia z wykorzystaniem lenalidomidu w 1. linii (schemat VRd i Rd) lub kolejnych liniach (schemat Rd) w ramach PL B.54 obowiązywało do grudnia 2022 roku. Obecnie lenalidomid jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (Załącznik C84.a).

b) Finansowanie leczenia z wykorzystaniem pomalidomidu (schemat Pd) w ramach PL B.54 obowiązuje od listopada 2018 roku, a finansowanie pomalidomidu w ramach schematu PVd od marca 2022 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.

e) Finansowanie elotuzumabu w ramach PL B.54 obowiązuje od stycznia 2023 roku.

f) Finansowanie izatuksymabu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja

- Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. *multiple myeloma*), którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Populację docelową analiz stanowią pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, którzy będą leczeni w 4. i kolejnych liniach terapii MM. Populacja będąca przedmiotem wniosku o refundację w Polsce jest zgodna z populacją zarejestrowaną w Unii Europejskiej [75]. Kandydaci do terapii TEC stanowią grupę chorych o złym rokowaniu, będący po niepowodzeniu szeregu różnego rodzaju terapii, dla których nie ma obecnie terapii dającej szansę na poprawę rokowania (Rozdz. 1.2).

6.2. Interwencja

- Teklistamab (TEC) stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Tecvayli [75].

6.3. Komparator

- Terapia standardowa (ST; ang. *standard therapy*).

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – tj. opcja terapeutyczna, która ma największe szanse na bycie zastąpioną przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej, postępowanie terapeutyczne w MM powinno być dobrane indywidualnie do stanu pacjenta przy wzięciu pod uwagę rodzaju uprzednio przebytego leczenia. Ponadto w związku z dużą liczbą zarejestrowanych schematów żaden nie jest uznawany za wiodący.

Lista terapii potencjalnie zastępowanych przez TEC obejmuje terapie standardowo stosowane w leczeniu MM. Aktualnie we wnioskowanej populacji w Polsce refundowane jest leczenie w ramach programu lekowego B.54 obejmujące schematy leczenia: Pd, PVd, IRd, Kd, KRd, IsaPd, EloPd, DVd,

DRd, natomiast w ramach katalogu chemioterapii schemat Rd oraz inne schematy chemioterapeutyczne, m.in. bendamustynę i prednizon.

Komparatorem dla TEC w opornym i nawrotowym MM, obejmującym niepowodzenie terapii zawierającej przeciwciało anti-CD38 jest terapia standardowa tj. zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce (Tabela 24).

Tabela 24.
Terapia standardowa stosowana w leczeniu MM stanowiąca komparator dla wnioskowanej interwencji TEC

Nazwa schematu	Opis
Pd	Pomalidomid + deksametazon
PVd	Pomalidomid +bortezomib + deksametazon
IRd	Iksazomib + lenalidomid + deksametazon
Rd	Lenalidomid + deksametazon
Kd	Karfilzomib + deksametazon
KRd	Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
IsaPd	Izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
EloPd	Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon
DRd	Daratumumab + lenalidomid +deksametazon
DVd	Daratumumab + bortezomib + deksametazon
BP ^a	Bendamustyna + prednizon

a) Komparatorem jest chemioterapia standardowa, bendamustyna + prednizon

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

- Badania kliniczne z randomizacją i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej.
- Badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej).
- Przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji

7.1. Teklistamab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod L01FX24 [75].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Teklistamab jest pełnowymiarowym, przeciwciałem bispecyficznym IgG4-PAA, którego celem jest receptor CD3 znajdujący się na powierzchni komórek T i antygen dojrzewania komórek B (BCMA), który znajduje się na powierzchni złośliwych komórek linii B szpiczaka mnogiego, jak również komórek B i komórek plazmatycznych w późnym stadium rozwoju. Dzięki podwójnym miejscom wiązania, teklistamab jest w stanie przyciągnąć komórki T CD3+ w bliskie sąsiedztwo komórek BCMA+, powodując aktywację komórek T oraz następczą lizę i śmierć komórek BCMA+, w czym pośredniczy wydzielana perforyna i różne granzymy przechowywane w pęcherzykach wydzielniczych cytotoksycznych komórek T. Efekt ten występuje bez względu na specyficzność receptorów komórek T lub zależność od cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy 1 na powierzchni komórek prezentujących antygen [75].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) [75].

Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego, o pH 5,2 i osmolarności około 296 mOsm/l (roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml) i około 357 mOsm/l (roztwór do wstrzykiwań 90 mg/ml) [75].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt TECVAYLI jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii [75].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Produkty lecznicze stosowane w premedykacji należy podawać przed każdą dawką produktu TECVAYLI w schemacie stopniowego zwiększania dawki [75].

Schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI nie powinien być stosowany u pacjentów z czynnym zakażeniem [75].

Zalecane dawki produktu TECVAYLI to 1,5 mg/kg mc., wstrzykiwane podskórnie (s.c.) raz w tygodniu, poprzedzone kolejnymi dawkami startowymi 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg mc.

U pacjentów, którzy mieli pełną odpowiedź lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy, można rozważyć zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg sc. co dwa tygodnie [75].¹

Tabela 25.
Schemat dawkowania produktu Tecvayli [75]

Schemat dawkowania	Dzień	Dawka
Wszyscy pacjenci		
Schemat stopniowego zwiększania dawki	Dzień 1.	Dawka startowa 1: 0,06 mg/kg sc. Dawka jednorazowa
	Dzień 3.	Dawka startowa 2: 0,3 mg/kg sc. Dawka jednorazowa
	Dzień 5.	Pierwsza dawka podtrzymująca: 0,3 mg/kg sc. Dawka jednorazowa
Cotygodniowy schemat dawkowania	Jeden tydzień po pierwszej dawce podtrzymującej a następnie co tydzień	Kolejne dawki podtrzymujące: 1,5 mg/kg sc. raz w tygodniu
Pacjenci, którzy mieli pełną odpowiedź lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy		
Schemat dawkowania co dwa tygodnie	Rozważyć zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg sc. co dwa tygodnie	

Pacjenci powinni być leczeni produktem TECVAYLI do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [75].

Premedykacja

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin, na 1 do 3 godzin przed każdą dawką produktu TECVAYLI w schemacie stopniowego zwiększania dawki należy podać następujące produkty lecznicze w premedykacji [75].

- Kortykosteroid (doustny lub dożylny deksametazon w dawce 16 mg),

¹ Dawkowanie TEC co 2 tygodnie zostało zarejestrowane 23 sierpnia 2023 roku.

- Leki przeciwhistaminowe (difenhydramina doustnie lub dożylnie w dawce 50 mg lub odpowiednik),
- Leki przeciwgorączkowe (paracetamol doustnie lub dożylnie w dawce 650-1000 mg lub odpowiednik) [75].

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie ma adekwatnych zastosowań produktu leczniczego TECVAYLI u dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego [75].

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i więcej)

Nie jest konieczne dostosowanie dawki [75].

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek [75].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [75].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [75].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Tecvayli.

Tabela 26.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecvayli [75]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zapalenie płuc, COVID-19, zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenia, małopłytkowość, limfopenia, niedokrwistość, leukopenia, zespół uwalniania cytokin, hipogammaglobulinemia, hiperkalcemia, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipomagnezemia, zmniejszony apetyt, neuropatia obwodowa, ból głowy, krwotok, nadciśnienie, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból, obrzęk, zmęczenie, zwiększenie aktywności, fosfatazy alkalicznej we krwi,	Posocznica, zapalenie tkanki łącznej, gorączka neutropeniczna, hipofibrynogenemia, hiperamylazemia, hiperkaliemia, hiponatremia, hipokalcemia, hipoalbuminemia, zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego, encefalopatia, hipoksja, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, podwyższenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Tecvayli otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 23 sierpnia 2022 roku [75].

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Tecvayli otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 23 sierpnia 2022 roku [75].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku, produkt leczniczy Tecvayli nie jest obecnie refundowany w Polsce [67].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym dostępnym preparatem teklistamabu w Polsce jest Tecvayli, którego wytwórcą jest Janssen Sciences Ireland UC (podmiot odpowiedzialny Janssen Biologics B.V.) [75].

8. Charakterystyka komparatorów

Nazwa schematu	Opis
Pd	Pomalidomid + deksametazon
PVd	Pomalidomid +bortezomib + deksametazon
IRd	Iksazomib + lenalidomid + deksametazon
Rd	Lenalidomid + deksametazon
Kd	Karfilzomib + deksametazon
KRd	Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
BP ^a	Bendamustyna + prednizon
EloPd	Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon
IsaPd	Izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
DRd	Daratumumab + lenalidomid +deksametazon
DVd	Daratumumab + bortezomib + deksametazon

a) Komparatorem jest chemioterapia standardowa, bendamustyna + prednizon

8.1. Daratumumab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC24 [76].

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 [76].

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 [76].

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 [76].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór jest bezbarwny do koloru żółtego [77]. 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) [77]. 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 [77].

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) [76].

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 skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia obejmującą inhibitor proteosomu i lenalidomid i wykazali oporność na leczenie lenalidomidem, lub którzy otrzymali

co najmniej dwie wcześniejsze terapie zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i wykazali progresję choroby w trakcie lub po ostatniej terapii,

- 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,
- skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną układową amyloidozą [76].

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 [76]. 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 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023, produkt leczniczy DARZALEX® (schemat DVd) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego: B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” [67].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnym preparatem daratumumabu jest DARZALEX®, którego wytwórcą jest Janssen Biologics B.V. (podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International N.V.) [68].

8.1.1. Daratumumab – roztwór do infuzji

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji [76].

Przed i po infuzji daratumumabu należy podać leki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. *Infusion-related reactions*, IRR) [76].

Dawkowanie

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

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg masy ciała, podawana w dożylnym wlewie, zgodnie z następującym schematem dawkowania podanym poniżej (Tabela 27) [76].

Tabela 27.
Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w monoterapii i w skojarzeniu z lenalidomidem (schemat cyklu 4-tygodniowego) [76]

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

DARZALEX jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Jest podawany w dożylniej infuzji po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Szczegółowa instrukcja jak rozcieńczyć produkt leczniczy przed podaniem znajduje się w CHPL [76].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w pkt 6.1. [76].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu (produkt leczniczy DARZALEX) przedstawiono poniżej (Tabela 28) [76].

Tabela 28.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu w formie roztworu do infuzji (produkt leczniczy DARZALEX) u pacjentów z MM [76]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
zapalenie płuc ^a , zakażenie górnych dróg oddechowych ^a , neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, limfopenia, leukopenia ^a , zmniejszony apetyt, obwodowa czuciowa neuropatia, ból głowy, nadciśnienie tętnicze ^a , kaszel ^a , duszność ^a , biegunka, nudności, wymioty, skurcze mięśni, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy ^a , reakcje związane z infuzją ^b	zakażenie dróg moczowych, grypa, hiperglikemia, hipokalcemia, migotanie przedsionków, obrzęk płuc ^a , zapalenie trzustki ^a , dreszcze

a) Wskazuje zbiorczy termin.

b) Reakcje związane z infuzją obejmują określone przez badaczy terminy związane z infuzją (ciężkie reakcje związane z infuzją obejmowały skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk krtani, obrzęk płuc, niedotlenienie i nadciśnienie tętnicze; inne niepożądane reakcje, związane z infuzją, obejmowały: zatkanie nosa, kaszel, dreszcze, podrażnienie gardła, wymioty i nudności).

8.1.2. 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 [76].

Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji [76].

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) [76].

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 29).

Tabela 29.
Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w monoterapii i w skojarzeniu z lenalidomidem (schemat cyklu 4-tygodniowego) [76]

Tygodnie	Schemat
Tygodnie 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)
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 [76].

Aby uniknąć zatkania się igły, należy umieścić igłę do iniekcji podskórnej lub zestaw do infuzji podskórnej na strzykawce bezpośrednio przed wstrzyknięciem [76].

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 [76].

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 [76].

Podczas terapii produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie należy podawać innych produktów leczniczych do stosowania podskórnego w to samo miejsce, co DARZALEX [76].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w pkt 6.1. [76].

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%) [76].

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu (produkt leczniczy DARZALEX) przedstawiono poniżej (Tabela 30) [76].

Tabela 30.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu w formie podskórnej (produkt leczniczy DARZALEX) u pacjentów z MM [76]

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, ból stawów, zmęczenie, obrzęki obwodowe ^a , gorączka, astenia, reakcje związane z infuzją (daratumumab podawany podskórnie)	zakażenie dróg moczowych, grypa, hiperglikemia, hipokalcemia, odwodnienie, zawroty głowy, parestezje, migotanie przedsionków, obrzęk płuc ^a , zapalenie trzustki ^a , wysypka, świąd, mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej, dreszcze, rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia

a) Wskazuje zbiorczy termin.

8.2. Elotuzumab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, kod ATC: L01FX08 [79].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Elotuzumab jest immunostymulującym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, którego działanie jest specyficznie ukierunkowane na białko należące do rodziny cząsteczek sygnalizujących

aktywację limfocytów 7 (SLAMF7). Ekspresja białka SLAMF7 jest bardzo wysoka w komórkach szpiczaka mnogiego, niezależnie od nieprawidłowości cytogenetycznych. Ekspresja białka SLAMF7 jest obserwowana również w komórkach NK (ang. natural killer, NK), prawidłowych komórkach plazmatycznych i innych komórkach układu odpornościowego, w tym w niektórych podgrupach limfocytów T, monocytach, limfocytach B, makrofagach i pDC (plazmocytoidalne komórki dendrytyczne), lecz nie jest wykrywana w prawidłowych tkankach mięszsowych anikrwiotwórczych komórkach macierzystych. Elotuzumab bezpośrednio aktywuje komórki NK zarówno poprzez szlak SLAMF7, jak i receptory Fc, wzmacniając działanie przeciwszpiczakowe w warunkach *in vitro*. Działanie elotuzumabu jest również skierowane na białko SLAMF7 w komórkach szpiczakowych i przez interakcję z receptorami Fc na specyficznych komórkach układu immunologicznego przyczynia się do zabijania komórek szpiczakowych na drodze cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), w której pośredniczą komórki NK i na drodze fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *macrophage mediated antibody dependant cellular phagocytosis* - ADCP), w której uczestniczą makrofagi. W modelach nieklinicznych elotuzumab wykazywał działanie synergiczne, gdy był stosowany w połączeniu z lenalidomidem, pomalidomidem lub bortezomibem [79].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu). Proszek występuje jako biała lub biaława bryłka, rozdrobniona bądź w całości [79].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Empliciti w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię [79].

Produkt leczniczy Empliciti w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia [79].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie elotuzumabem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu szpiczaka mnogiego [79].

Dawkowanie w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem

Czas trwania każdego cyklu leczenia wynosi 28 dni. Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nietolerowanych objawów toksyczności. Zalecana dawka produktu

Empliciti wynosi 10 mg/kg mc., podawana dożylnie co tydzień w 1., 8., 15. i 22. dniu przez pierwsze dwa cykle, a następnie 20 mg/kg mc. podawane w 1. dniu każdego cyklu leczenia [79].

Zalecana dawka pomalidomidu wynosi 4 mg doustnie, raz na dobę, w dniach 1. do 21. Powtarzanych 28-dniowych cykli, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu produktu Empliciti, gdy podawane są w tym samym dniu [79].

Podawanie deksametazonu u dorosłych w wieku ≤ 75 lat i w wieku > 75 lat:

- W dniach, w których podawany jest produkt Empliciti, pacjentom w wieku ≤ 75 lat należy podać deksametazon w dawce 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu produktu Empliciti oraz w dawce 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu produktu Empliciti, a w przypadku pacjentów w wieku > 75 lat należy podać deksametazon w dawce 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu produktu Empliciti oraz w dawce 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu produktu Empliciti.
- W dni, w które produkt Empliciti nie jest podawany, natomiast zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu (8., 15. i 22. dzień cyklu 3. i wszystkich kolejnych cykli), deksametazon należy podawać w dawce 40 mg doustnie pacjentom w wieku ≤ 75 lat i w dawce 20 mg doustnie pacjentom w wieku > 75 lat [79].

Sposób podawania

Produkt Empliciti przeznaczony jest tylko do stosowania dożylnego [79].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [79].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem elotuzumabu przedstawiono poniżej (Tabela 31) [79].

Tabela 31.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem elotuzumabu u pacjentów z MM [79]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
zapalenie płuc, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, limfopenia, ból głowy, zmęczenie, biegunka, gorączka, kaszel, zmniejszenie masy ciała	półpasiec, leukopenia, nadwrażliwość, zmiany nastroju, niedoczulica, zakrzepica żył głębokich, ból w jamie ustno-gardłowej, nocne poty, ból w klatce piersiowej, reakcja na wlew

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Empliciti otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 11 maja 2016 roku. Pozwolenie to zostało przedłużone 17 grudnia 2020 roku [79].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 finansowaniu ze środków publicznych podlega produkt leczniczy Empliciti w ramach programu lekowego: B.54: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0) [67].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnym preparatem elotuzumabu jest Empliciti®, którego wytwórcą jest CATALENT ANAGNI S.R.L. Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics. (podmiot odpowiedzialny: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.) [80].

8.3. Izatuksymab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC:L01 FC 02 [81].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38. CD38 jest glikoproteiną przebłonową, która ulega w wysokim stopniu ekspresji na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego [81].

W warunkach *in vitro* izatuksymab działa na mechanizmy zależne od fragmentu Fc IgG, w tym na: cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*, ADCC), fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody dependent cellular phagocytosis*, ADCP) i cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. *complement dependent cytotoxicity*, CDC). Ponadto izatuksymab może spowodować śmierć komórek nowotworowych w wyniku indukcji apoptozy w mechanizmie niezależnym od fragmentu Fc [81].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór bezbarwny do jasnożółtego, zasadniczo niezawierający widocznych cząstek stałych [81].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy SARCLISA jest wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu,
- w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia [81].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Produkt leczniczy SARCLISA powinien być podawany przez fachowy personel medyczny, z zapewnieniem dostępności sprzętu do resuscytacji.

Premedykacja

Przed wlewem produktu SARCLISA należy zastosować premedykację z użyciem następujących produktów leczniczych, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem:

- deksametazon w dawce 40 mg, doustnie lub dożylnie (lub w dawce 20 mg doustnie lub dożylnie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat): kiedy jest podawany w skojarzeniu z izatuksymabem i pomalidomidem.
- deksametazon w dawce 20 mg (dożylnie w dniach wykonywania wlewów izatuksymabu i (lub) karfilzomibu oraz doustnie w pozostałe dni): kiedy jest podawany w skojarzeniu z izatuksymabem i karfilzomibem,
- paracetamol w dawce od 650 mg do 1000 mg, doustnie (lub równoważny lek),
- difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg, dożylnie lub doustnie [lub równoważny lek (np. cetyryzyna, prometazyna, dekschlorfeniramina)]. Podczas co najmniej pierwszych 4 wlewów preferowana jest droga dożylna [81].

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego SARCLISA wynosi 10 mg/kg masy ciała, podawane we wlewie dożylnym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat leczenia IsaPd) lub w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (schemat leczenia Isa-Kd), zgodnie ze schematem (Tabela 32).

Tabela 32.

Schemat dawkowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem [81]

Cykle	Schemat dawkowania
Cykl 1	Dni 1, 8, 15 i 22 (co tydzień)
Cykl 2 i następne	Dni 1, 15 (co 2 tygodnie)

Każdy cykl leczenia jest okresem 28 dni. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności [81].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [81].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem przedstawiono poniżej (Tabela 34) [81].

Tabela 33.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem pacjentów z MM [79]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
zapalenie płuc, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, neutropenia, neutropenia z gorączką, duszność, biegunka, nudności, wymioty, reakcje związane z wlewem,	półpasiec, rak skóry, guz lity (nie będący rakiem skóry), zmniejszony apetyt, migotanie przedsionków, zmniejszenie masy ciała,

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Sarclisa otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 30 maja 2020 roku [81].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 finansowaniu ze środków publicznych podlega produkt leczniczy Sarclisa w ramach programu lekowego: B.54: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego [67].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnym preparatem elotuzumabu jest Sarclisa®, którego wytwórcą jest Sanofi Winthrop Industrie. (podmiot odpowiedzialny: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) [80].

8.4. Pomalidomid

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX06 [82].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka mnogiego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka mnogiego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linii komórkowe wrażliwe na lenalidomid, jak i na linii komórkowe odporne na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (Natural Killer) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna [82].

Pomalidomid wiąże się bezpośrednio z białkiem o nazwie cereblon (CRBN), stanowiącym część kompleksu ligazy E3, w skład którego wchodzi białko wiążące uszkodzony kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA) 1 (ang. DDB1 — Deoxyribonucleic acid Damage-Binding protein 1), kulina 4 (ang. CUL4 — Cullin 4) oraz regulator kulin-1 (Roc1), i może hamować autoubikwitynację białka CRBN w kompleksie. Ligazy ubikwitynowe E3 odpowiadają za poliubikwitynację różnorodnych białek substratowych, co może częściowo wyjaśniać plejotropowe efekty komórkowe obserwowane w przypadku leczenia pomalidomidem [82].

W obecności pomalidomidu w warunkach *in vitro* białka substratowe Aiolos i Ikaros są przeznaczane do ubikwitynacji i w konsekwencji degradacji, co prowadzi do bezpośrednich działań cytotoksycznych i immunomodulacyjnych. W warunkach *in vivo* leczenie pomalidomidem prowadziło do zmniejszenia stężenia białka Ikaros u pacjentów z nawrotowym, opornym na lenalidomid szpiczakiem mnogim [82].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Produkt leczniczy Imnovid 1 mg kapsułki twarde.

Kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 4, z ciemnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i żółtym nieprzezroczystym korpusem, z nadrukiem „POML” białym tuszem i „1 mg” czarnym tuszem [82].

Produkt leczniczy Imnovid 2 mg kapsułki twarde

Kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 2, z ciemnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i pomarańczowym nieprzezroczystym korpusem, z nadrukiem „POML 2 mg” białym tuszem [82].

Produkt leczniczy Imnovid 3 mg kapsułki twarde

Kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 2, z ciemnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i zielonym nieprzezroczystym korpusem, z nadrukiem „POML 3 mg” białym tuszem [82].

Produkt leczniczy Imnovid 4 mg kapsułki twarde

Kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 2, z ciemnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i niebieskim nieprzezroczystym korpusem, z nadrukiem „POML 4mg” białym tuszem [82].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid [82].

Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby [82].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy, którzy mają doświadczenie w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych [82].

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Imnovid to 4 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1 do 14, w powtarzanych 21-dniowych cyklach [82].

Zalecana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/m² powierzchni ciała raz na dobę, dożylnie lub podskórnie, w dniach 1., 4, 8 i 11. (cykl 1–8) oraz w dniu 1., 8. (cykl 9 i kolejne). Zalecana dawka deksametazonu to 20 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12 (cykl 1–8) oraz w dniach 1., 2. i 8., 9. (cykl 9 i kolejne) [82].

Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności [82].

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Zalecana dawka początkowa to 4 mg pomalidomidu doustnie raz na dobę w dniach od 1 do 21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności [82].

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki twarde Imnovid należy przyjmować doustnie o tej samej porze każdego dnia. Kapsulek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, razem z pokarmem lub bez pokarmu. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę pomalidomidu w dniu, kiedy powinna zostać przyjęta, powinien przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia [82].

PRZECIWWSKAZANIA

Pomalidomid 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,
- u pacjentów płci męskiej niezdolnych do przestrzegania metod antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami [82].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem przedstawiono poniżej (Tabela 34) [82].

Tabela 34.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonem oraz pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z MM [82]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem	

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych, neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, hipokaliemia, hiperglikemia, bezsenność, neuropatia obwodowa czuciowa, zawroty głowy, drżenie, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, osłabienie mięśni, ból pleców, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy	posocznica, wstrząs septyczny, zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i> , zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dolnych dróg moczowych, rak podstawnokomórkowy, gorączka neutropeniczna, limfopenia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperkaliemia, hiperkalcemia, depresja, omdlenie, neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa, parestezje, zaburzenia smaku, zaćma, migotanie przedsionków, zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zatorowość płucna, ból brzucha, ból nadbrzusza, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, rozdzienie jamy brzusznej, wysypka, ból kości, kurcze mięśni, ostre uszkodzenie nerek, zatrzymanie moczu, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, obrzęk, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zmniejszenie masy ciała, wywracanie się
Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem	
zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, zmniejszony apetyt, duszność, kaszel, biegunka, nudności, zaparcia, ból kości, kurcze mięśni, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy,	posocznica neutropeniczna, odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, półpasiec, gorączka neutropeniczna, hiperkaliemia, hiponatremia, zmniejszony poziom świadomości, neuropatia obwodowa czuciowa, zawroty głowy, drżenie, splątanie, zawroty głowy, zakrzepica żył głębokich, wymioty, krwawienie z przewodu pokarmowego, wysypka, świąd, zaburzenia czynności nerek, zatrzymanie moczu, ból w obrębie miednicy, zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba płytek krwi, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Imnovid otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 5 sierpnia 2013 roku, które zostało przedłużone 11 lipca 2018 roku [82].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 finansowaniu ze środków publicznych podlega produkt leczniczy Imnovid w ramach programu lekowego: B.54: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0) [67].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnym preparatem pomalidomidu jest Imnovid®, którego wytwórcą jest Celgene Distribution B.V. (podmiot odpowiedzialny: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIGV.) [68].

8.5. Iksazomib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XG03 [83].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Prekursor leku, cytrynian iksazomibu, to substancja ulegająca w warunkach fizjologicznych szybkiej hydrolizie do swojej biologicznie czynnej formy iksazomibu [83].

Iksazomib jest doustnym, wysoce selektywnym i odwracalnym inhibitorem proteasomów. Iksazomib wiąże się preferencyjnie z chymotrypsynopodobną aktywnością podjednostki beta 5 proteasomu 20S [83].

Badanie *in vitro* wykazało, że iksazomib pobudza aktywność szeregu komórek nowotworowych do apoptozy. Badanie *in vitro* wykazało właściwości cytotoksyczne iksazomibu w stosunku do komórek szpiczakowych u pacjentów, u których doszło do nawrotu po uprzednim zastosowaniu kilku schematów leczenia, w tym po zastosowaniu leczenia bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem. Skojarzone leczenie iksazomibem i lenalidomidem wykazało synergiczne działanie cytotoksyczne w liniach komórkowych szpiczaka mnogiego. Badanie *in vivo* wykazało działanie przeciwnowotworowe iksazomibu w różnych modelach nowotworowych ksenograftu, w tym w modelach szpiczaka mnogiego. Badanie *in vitro* wykazało, że iksazomib wpływa na aktywność komórek znajdujących się w mikrośrodowisku szpiku kostnego, w tym komórek śródbłonna naczyniowego, osteoklastów i osteoblastów [83].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

- Iksazomib 2,3 mg – twarde kapsułki żelatynowe o barwie jasnorożowej w rozmiarze 4, z czarnym nadrukiem „Takeda” na wieczku i „2.3 mg” na korpusie kapsułki.
- Iksazomib 3 mg – twarde kapsułki żelatynowe o barwie jasnoszarej w rozmiarze 4, z czarnym nadrukiem „Takeda” na wieczku i „3 mg” na korpusie kapsułki.
- Iksazomib 4 mg – twarde kapsułki żelatynowe o barwie jasnopomarańczowej w rozmiarze 3, z czarnym nadrukiem „Takeda” na wieczku i „4 mg” na korpusie kapsułki [83].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazane do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia [83].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Leczenie iksazomibem powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu szpiczaka mnogiego [83].

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa icksazomibu wynosi 4 mg doustnie i jest podawana raz w tygodniu w dniach 1., 8. i 15. 28-dniowego cyklu leczenia [83].

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg raz na dobę i jest podawana w dniach od 1. do 21. 28-dniowego cyklu leczenia [83].

Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg i jest podawana w dniach 1., 8., 15. i 22. 28-dniowego cyklu leczenia [83].

Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące lenalidomidu i deksametazonu należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL) tych leków [83].

Przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia:

- Bezwzględna liczba neutrofilów powinna wynosić $\geq 1000/\text{mm}^3$,
- Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$,
- Według oceny lekarza, objawy toksyczności niehematologicznej powinny powrócić do stanu początkowego lub zmniejszyć się co najmniej do stopnia ≤ 1 [83]].

Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności. Podstawą leczenia icksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłuższego niż 24 cykle powinna być indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności leku po upływie 24 cykli leczenia są ograniczone [84].

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze

U pacjentów leczonych icksazomibem należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w celu zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa wywołującego półpaśca. U pacjentów włączonych do badań klinicznych icksazomibem, u których zastosowano profilaktykę przeciwwirusową, częstość występowania zakażeń wirusem półpaśca była niższa w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano leczenia profilaktycznego [83].

U pacjentów leczonych icksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej, a decyzję w tej kwestii należy podjąć na podstawie oceny czynników ryzyka występujących u pacjenta i jego stanu klinicznego. W razie konieczności jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych, należy zapoznać się z informacjami podanymi w aktualnych wersjach ChPL lenalidomidu i deksametazonu [83].

Sposób podawania

Iksazomib jest przeznaczony do podawania doustnego [83].

Iksazomib należy zażywać mniej więcej o tej samej porze w 1., 8. i 15. dniu każdego cyklu leczenia, co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub co najmniej 2 godziny po posiłku. Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Nie należy jej łamać, rozgryzać ani otwierać [83].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [83].

Ponieważ iksazomib jest stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami wymienionymi w ChPL tych produktów leczniczych [83].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Tabela 35) [84].

Tabela 35.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych iksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem [84]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Ogółem	
Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, małopłytkowość, neutropenia, neuropatie obwodowe, biegunka, zaparcie, nudności, wymioty, wysypka, ból pleców, obrzęki obwodowe,	półpasiec,

STATUS REJESTRACYJNY

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 listopada 2016 roku. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 września 2022 roku [84].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku finansowaniu ze środków publicznych podlega produkt leczniczy Ninlaro, bezpłatnie w ramach programu lekowego: B.54: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C.90.0)” [70].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym dostępnym preparatem Iksazomibu w Polsce jest Ninlaro®, którego wytwórcą jest Takeda GmbH oraz Takeda Ireland Limited (podmiot odpowiedzialny Takeda Pharma A/S [68]).

8.6. Karfilzomib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XX45 [85].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Karfilzomib jest inhibitorem proteasomów z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych. Wiąże się wybiórczo i nieodwracalnie z resztą N treoniny na końcu łańcucha zawierającego aktywne miejsca proteasomu 20S, rdzeniowym kompleksem katalitycznym w obrębie proteasomu 26S, ale nie działa lub działa w niewielkim stopniu na proteazy należące do innych klas. W modelach nieklinicznych karfilzomib wykazywał właściwości antyproliferacyjne i proapoptotyczne w nowotworach układu krwiotwórczego. U zwierząt karfilzomib hamował aktywność proteasomów we krwi i w tkankach, a także tempo wzrostu guza w modelach szpiczaka mnogiego. W badaniach in vitro wykazano niewielki toksyczny wpływ karfilzomibu na układ nerwowy oraz minimalną reakcję na proteazy inne niż proteasomalne [85].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Liofilizowany proszek barwy białej lub białawej [85].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Karfilzomib (produkt leczniczy Kyprolis) w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia [85].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Pacjenci, u których pc. jest większe niż 2,2 m² powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla pc. wynoszącego 2,2 m². Zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki [85].

Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem

W przypadku użycia w skojarzeniu z deksametazonem karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dwa kolejne dni w każdym tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Karfilzomib jest podawany w dawce początkowej

wynoszącej 20 mg/m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 123 mg). Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności [85].

Podczas leczenia skojarzonego karfilzomibem z deksametazonem, deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg w 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., i 23. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni. Deksametazon należy podać w czasie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu [85].

PRZECIWWSKAZANIA

Karfilzomib jest przeciwwskazany u:

- osób z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną
- kobiet karmiących piersią [85].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karfilzomibu przedstawiono poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karfilzomibu u pacjentów z MM [86]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zapalenie płuc, zakażenie dróg oddechowych, małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, limfopenia, leukopenia, hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, bóle głowy, nadciśnienie, duszność, kaszel, wymioty, biegunka, zaparcie, ból brzucha, nudności, ból pleców, bóle stawów, ból kończyny, skurcze mięśni, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, gorączka, obrzęk obwodowy, osłabienie, zmęczenie, dreszcze	posocznica, zakażenie płuc, grypa, wirus półpaśca, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie wirusowe, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, gorączka neutropeniczna, odwodnienie, hiperkaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hiperkalcemia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, hypoalbuminemia, hiperglikemia, zaburzenie lękowe, splątanie, parestezje, niedoczulica, zaćma niewyraźne widzenie, szумы uszne, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, tachykardia, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, kołatanie serca, zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie, zaczerwienienie twarzy, zatorowość płucna, obrzęk płuc, krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła, dysfonia, świszczący oddech, nadciśnienie płucne, krwotok z przewodu pokarmowego, niestrawność, ból zęba, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylu-transferazy, hiperbilirubinemia, wysypka, świąd, rumień, nadmierna potliwość, ból kostno-mięśniowy, ból kostno-mięśniowy w obrębie klatki piersiowej, ból kości, ból mięśni, osłabienie siły mięśni, ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, zmniejszenie klirensu nerkowego kreatynin, ból w klatce piersiowej, ból, odczyn w miejscu podania infuzji, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, reakcja na infuzję

STATUS REJESTRACYJNY

Karfilzomib (produkt leczniczy Kyprolis, podmiot odpowiedzialny Amgen Europe B.V..) otrzymał w dniu 19 listopada 2015 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 25 czerwca 2020 roku [85].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku karfilzomib jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego: B.54: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C.90.0)” [67].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnym w Polsce preparatem karfilzomibu jest Kyprolis którego wytwórcą jest Amgen Europe B.V, Amgen NV i Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company (podmiot odpowiedzialny Amgen Europe B.V) [87].

8.7. Lenalidomid

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki o działaniu immunosupresyjnym, kod ATC: L04AX04 [88].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwingiogenetyczne, 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 [88].

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 [88].

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 [88].

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 [88].

Revlimid 5 mg kapsułki twarde: Białe kapsułki, rozmiar 2, 18,0 mm, oznaczone symbolem „REV 5 mg”. Każda kapsułka zawiera 5 mg lenalidomidu [88].

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 [88].

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 [88].

Revlimid 15 mg kapsułki twarde: Jasnoniebieskie/białe kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 15 mg”. Każda kapsułka zawiera 15 mg lenalidomidu [88].

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 [88].

Revlimid 25 mg kapsułki twarde: Białe kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 25 mg”. Każda kapsułka zawiera 25 mg lenalidomidu [88].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Szpiczak mnogi

Lenalidomid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych [88].

Lenalidomid 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 [88].

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia [88].

Zespoły mielodysplastyczne

Lenalidomid 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 [88].

Chłoniak z komórek płaszczca

Lenalidomid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczca [88].

Chłoniak grudkowy

Lenalidomid 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) [88].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie lenalidomidem powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych [88].

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 [88].

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 [88].

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 [88].

Szczegóły dotyczące etapów zmniejszania dawki oraz zaleceń w przypadku trombocytopenii i neutropenii zaprezentowano w CHPL [88].

Sposób podawania

Podanie doustne. Lek 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 [88].

W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia [88].

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 [88].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu (produkt leczniczy Revlimid przedstawiono poniżej [88].

Tabela 37.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu* (produkt leczniczy Revlimid) w terapii skojarzonej u pacjentów z MM [88]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zapalenie płuc ^{a,b} , zakażenie górnych dróg oddechowych ^a , zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) ^a , zapalenie jamy nosowo-gardłowej, 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 alkalicznej 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, krwimocz ^c , zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, zaburzenia wzroku, ból w klatce piersiowej ^{a,b} , letarg, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, upadki, stłuczenia ^{eh}

Rd – lenalidomid, deksametazon; RMP – lenalidomid, melfalan, prednizon; RVd – lenalidomid, bortezomib, deksametazon; *Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Revlimid w schemacie Rd, RMP, RVd. 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 rozpoznanym szpiczakiem leczonych lenalidomidem/deksametazonem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

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 [88].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku, produkty lecznicze: Kleder, Lenalidomide Accord, Lenalidomide Aurovitas, Lenalidomide Glenmark, Lenalidomide Grindeks, Lenalidomide Krka, Lenalidomide Medical Valley, Lenalidomide Mylan, Lenalidomide Pharmascience, Lenalidomide Sandoz, Lenalidomide Teva, Lenalidomide Zentiva, Linorion, Polalid, Revlimid (schemat Rd) są dostępne bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.84.a) [67].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępne w Polsce preparaty lenalidomidu przedstawiono poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
Preparaty lenalidomidu dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce RPL oraz ich wytwórcy [68]

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.*
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.

8.8. Bortezomib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XX32 [89, 90].

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 [89, 90].

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 20minut. 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 [89, 90].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Biały lub białawy liofilizowany proszek bądź zbrylony proszek [89, 90].

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 [89, 90].

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. Pomiędzy 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 [89, 90].

Sposób podania

Bortezomib Accord 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny wyłącznie do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych [89, 90].

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 [89, 90].

Bortezomibu nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem [89, 90].

Wstrzyknięcie dożylnie

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 [89, 90].

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 dożylnie. Gdy

bortezomib podaje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z zaleceniami podawania w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych [89, 90].

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 [89, 90].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem bortezomibu przedstawiono poniżej (Tabela 39) [89, 90].

Tabela 39.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem bortezomibu u pacjentów z MM [89, 90]

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 [91].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku finansowaniu ze środków publicznych podlegają produkty lecznicze Bortezomib Accord, Bortezomib Glenmark, Bortezomib SUN, Bortezomib Zentiva, Bortezomib Aurovitas, Bortezomib Fresenius Kabi i Bortezomib Adamed bezpłatnie w ramach programu lekowego: B.54: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C.90.0)” [67].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępne w Polsce preparaty bortezomibu przedstawiono poniżej (Tabela 40) [68].

Tabela 40.
Preparaty bortezomibu dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce RPL oraz ich wytwórcy [68]

Preparat	Wytwórca
Bortezomib Accord	Accord Healthcare S.L.U.* Accord Healthcare B.V.** , Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.**
Bortezomib Adamed	Adamed Pharma S.A.*
Bortezomib Aurovitas	Actavis Group PTC ehf.*
Bortezomib Fresenius Kabi	Fresenius Kabi Deutschland GmbH*
Bortezomib Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.*
Bortezomib Hospira	Pfizer Europe MA EEIG*, Pfizer Service Company BVBA**
Bortezomib Krka	Krka, d.d., Novo mesto*
Bortezomib medac	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH*
Bortezomib MSN	Vivanta Generics s.r.o.*
Bortezomib SUN	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.*,**
Bortezomib Zentiva	Zentiva k.s.*
Velcade	Janssen-Cilag International N.V.*,**
Vortemyel	Alvogen Pharma Trading Europe EOOD*

8.9. Bendamustyna

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące, kod ATC: L01A A09 [92].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Bendamustyna chlorowodorek jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA [92].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [92].

Biały, mikrokryształiczny proszek [92].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u pacjentów, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę [92].

Chłoniaki niezziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u pacjentów z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab [92].

Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) – leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib [93].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Dawkowanie

Bendamustyny chlorowodorek w dawce 120 – 150 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1. i 2., prednizon w dawce 60 mg/m² powierzchni ciała, dożylnie lub doustnie w dniach 1. do 4., co 4 tygodnie, co najmniej 3 razy [92].

Zaburzenie czynności wątroby

W oparciu o dane farmakokinetyczne, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby niewielkiego stopnia (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl). Zmniejszenie dawki o 30% jest zalecane u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy 1,2 - 3,0 mg/dl). Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl) [92].

Zaburzenie czynności nerek

Na podstawie danych farmakokinetycznych stwierdzono, że nie jest konieczna zmiana dawkowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 10 ml/min. Doświadczenie dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest ograniczone [92].

Dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność bendamustyny chlorowodoru u dzieci nie zostały jeszcze ustalone. Aktualne dostępne dane nie są wystarczające do wydania zalecenia dotyczącego dawkowania [92].

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma danych, które wskazywałyby na konieczność zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku [92].

Sposób podawania

Produkt leczniczy należy podawać we wlewie dożylnym przez 30–60 minut (patrz punkt 6.6). Podawanie produktu leczniczego musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych [92].

Upośledzenie czynności szpiku może powodować zwiększoną toksyczość hematologiczną chemioterapii. Dlatego też leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi jest mniejsza niż odpowiednio 3000/mikrolitr lub 75 000/mikrolitr [92].

Leczenie należy przerwać lub odroczyć, jeżeli liczba leukocytów i(lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio poniżej 3000/mikrolitr lub 75 000/mikrolitr. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów zwiększy się powyżej 4000/mikrolitr, a płytek krwi powyżej 100 000/mikrolitr [92].

Najmniejszą liczbę leukocytów i płytek krwi obserwuje się po 14–20 dniach. Regeneracja następuje po 3–5 tygodniach. Zaleca się ściśle kontrolowanie morfologii krwi w trakcie przerw między kolejnymi podaniami leku [92].

W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej dawka leku powinna być zmniejszona w oparciu o najwyższy zaobserwowany stopień toksyczności wg klasyfikacji CTC (ang. *Common Toxicity Criteria*) w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia toksyczności trzeciego stopnia zalecane jest zmniejszenie dawki o 50%. W przypadku wystąpienia toksyczności czwartego stopnia zalecane jest przerwanie leczenia. Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, nową obliczoną indywidualnie, zredukowaną dawkę należy zastosować zarówno w 1. jak i 2. dniu modyfikowanego cyklu leczenia [92].

PRZECIWWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Okres karmienia piersią.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy >3,0 mg/dl).
- Żółtaczka.
- Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi [zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/mikrolitr i (lub) liczby płytek krwi poniżej 75 000/mikrolitr].
- Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia.
- Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią.
- Szczepienie przeciw żółtej febrze [92].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Bendamustine Accord (Tabela 41) [92].

Tabela 41.

bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Bendamustine Accord [92]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zakażenia NOK*, w tym zakażenia oportunistyczne (np. wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B), leukopenia NOK*, trombocytopenia, limfopenia, ból głowy, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka, małe stężenie hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika	Zespół rozpadu guza, krwotok, niedokrwistość, neutropenia, reakcje nadwrażliwości NOK*, bezsenność, zawroty głowy, zaburzenia czynności serca takie jak palpacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności płuc, biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, łysienie, zaburzenia skórne NOK*, pokrzywka, zanik miesiączki, ból, dreszcze, odwodnienie, jądłowstręt, zwiększenie aktywności AspAT/A1AT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia

NOK – nieopisane w innej kategorii (= terapia skojarzona z rytuksymabem)

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Bendamustine Accord otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 5 listopada 2014 roku [92].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku finansowaniu ze środków publicznych podlegają produkty lecznicze Bendamustine Accord, Bendamustine Glenmark, Bendamustine Zentiva w ramach katalogu otwartego [67].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 42.

Preparaty bendamustyny dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce RPL oraz ich wytwórcy [68]

Preparat	Wytwórca
Bendamustine Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.*
Bendamustine Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.*
Bendamustine STADA	STADA Arzneimittel AG*
Bendamustine Zentiva	Zentiva, k.s.*
Bendamustyna medac	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH*

*Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

8.10. Deksametazon

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy. Kod ATC: H02AB02 [94–96].

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 [94, 96].

Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż predyzolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne [94, 96].

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 [94, 96].

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 [95].

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 tabletkę zawiera 4 mg deksametazonu [94].

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 tabletkę zawiera 8 mg deksametazonu [94].

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 [96].

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 [96].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami. Pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu [95].

Choroby neurologiczne

Obrzęk mózgu (wyłącznie z objawami zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego potwierdzonego badaniem przy użyciu tomografii komputerowej) wywołany guzem mózgu, interwencją neurochirurgiczną, ropniem mózgu [94].

Choroby płuc i dróg oddechowych

Zaostrzenie objawów astmy w przypadkach, w których właściwe jest użycie kortykosteroidów doustnych (OCS – ang. *oral corticosteroids*), krup [94].

Choroby dermatologiczne

Początkowy etap leczenia rozległych, poważnych, ostrych chorób skóry wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów, np. erythrodermia (złuszczające zapalenie skóry), pęcherzyca zwykła [94, 96].

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) [94]

Poważny postępujący przebieg aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów np. szybko postępujące destrukcyjne formy choroby i (lub) objawy pozastawowe [94].

Poważny układowy przebieg młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (choroba Still'a) [94].

Zapalenie mięśni [96].

Choroby hematologiczne

Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych [94].

Choroby zakaźne

Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wyłącznie w połączeniu z terapią przeciwnieinfekcyjną [94].

Choroby onkologiczne

Opieka paliatywna w chorobach nowotworowych [94].

Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi [94, 96].

Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami [94, 96].

Przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego [96].

Inne choroby

Profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych, w ramach terapii przeciwwymiotnej [94].

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 [94–96].

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 [94, 96].

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 [94, 96].

Sposób podawania

Deksametazon należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego. Należy unikać spożywania napojów zawierających alkohol lub kofeinę [94, 96].

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 [94, 96].

Gdy schemat leczenia co drugi dzień, nie jest możliwy, całą dawkę dobową glukokortykosteroidu zazwyczaj można podać rano jako dawkę pojedynczą; Jednakże, niektórzy pacjenci wymagają podzielenia dobowej dawki glikokortykosteroidów [94, 96].

PRZECIWWSKAZANIA

Deksametazon jest przeciwwskazany:

- w nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- w przypadku zakażeń układowych, chyba że zostanie zastosowana specyficzna terapia przeciwnieinfekcyjna,
- 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 [94–96].

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 [94–96]. 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 brzuszna, wrażliwość skórna, atrofię mięśni, osteoporozę, zahamowanie wzrostu i długotrwałą niewydolność nadnerczy (szczegóły przedstawiono powyżej w sekcji – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) [94–96]. 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 [95].

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 [95].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku, deksametazon (produkty lecznicze Dexamethasone Krka®, Demezón, Pabi-Dexamethason®) jest dostępny z odpłatnością ryczałtową w ramach katalogu otwartego [67].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępne w Polsce preparaty deksametazonu przedstawiono poniżej (Tabela 43) [68].

Tabela 43.
Preparaty deksametazonu* dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [68]

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.

8.11. Prednizon

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy. Kod ATC : H02 AB 07 [97].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizonu lub triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi około 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do

śródbłonka naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy [97].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Encorton, 1 mg: tabletki białe lub prawie białe, gładkie o jednolitej powierzchni, okrągłe i obustronnie płaskie, z oznakowaniem "Δ" wytłoczonym po jednej stronie [97].

Encorton, 5 mg: tabletki białe lub prawie białe, gładkie o jednolitej powierzchni, okrągłe i obustronnie płaskie, z oznakowaniem "Δ" wytłoczonym po jednej stronie [97].

Encorton, 10 mg: tabletki białe lub prawie białe, gładkie o jednolitej powierzchni, okrągłe i obustronnie płaskie, z oznakowaniem "- " wytłoczonym po jednej stronie [97].

Encorton, 20 mg: tabletki białe lub prawie białe, gładkie o jednolitej powierzchni, okrągłe i obustronnie płaskie, z oznakowaniem "+" wytłoczonym po jednej stronie [97].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Choroby układu endokrynnego:

- niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są
- hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne pochodne mogą być stosowane z mineralokortykoidami);
- wrodzona hiperplazja nadnerczy;
- hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową;
- zapalenie tarczycy (nieropne) [97].

Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia:

- kontaktowe zapalenie skóry;
- atopowe zapalenie skóry;
- choroba posurowicza;
- reakcje nadwrażliwości na leki,
- całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa [97].

Kolagenozy (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące):

- ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego;
- zapalenie skórno-mięśniowe (u dzieci glikokortykosteroidy mogą być lekiem z wyboru);
- toczeń rumieniowaty układowy [97].

Choroby skóry i błon śluzowych:

- złuszczające zapalenie skóry;

- opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry;
- ciężkie łojotokowe zapalenie skóry;
- ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona);
- ziarniniak grzybiasty;
- pęcherzyca;
- ciężka łuszczyca [97].

Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane):

- wrzodziejące zapalenie okrężnicy;
- choroba Leśniowskiego-Crohna [97].

Choroby układu krwiotwórczego:

- niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna);
- niedokrwistość aplastyczna wrodzona;
- niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonych krwinek;
- małopłytkowość wtórna u dorosłych;
- idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych [97].

Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym):

- białaczka i chłoniaki u dorosłych;
- ostra białaczka u dzieci.
- zespół nerczycowy;
- glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom [98].

Choroby neurologiczne:

- stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia [97].

Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne):

- zapalenie tęczówki;
- zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego;
- zapalenie naczyniówki i siatkówki;
- rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka;
- zapalenie nerwu wzrokowego;
- współczulne zapalenie naczyniówki;
- zapalenie przedniego odcinka oka;
- alergiczne zapalenie spojówek;

- zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym);
- alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki [97].

Choroby układu oddechowego:

- beryloza;
- zespół Löfflera;
- zachłystowe zapalenie płuc;
- objawowa sarkoidoza;
- piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym);
- astma oskrzelowa [97].

Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia):

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- łuszczycowe zapalenie stawów;
- reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach
- opornych na inne metody leczenia) [97].

Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego:

- ostre i podostre zapalenie kaletki;
- ostre dnawe zapalenie stawów;
- ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna;
- pourazowe zapalenie kości i stawów;
- zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów;
- zapalenie nadkłykcia [97].

Inne:

- gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem
- przeciwgruźliczym);
- włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego [97].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Dawkowanie

Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można

rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia – o 2 do 5 mg co 2-7 dni. Prednizon podawany w dawce do 40 mg na dobę przez okres krótszy niż 7 dni można odstawić bez ryzyka zahamowania osi przysadka - nadnercza. W celu zmniejszenia ryzyka zahamowania osi podwzgórze - przysadka - nadnercza zaleca się podawanie leku raz na dobę, w godzinach rannych, ponieważ rano jest największe wydzielanie endogennych kortykosteroidów. Jednakże, w niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie prednizonu [97].

Zazwyczaj stosowane dawki:

Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę [97].

Dzieci: zazwyczaj stosowane dawki u dzieci: 2 mg na kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin, lub w dawce jednorazowej [97].

Sposób podawania

Lek należy przyjmować w trakcie posiłku [97].

Tabletki nie należy dzielić [97].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną prednizon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [97].

Układowe zakażenia grzybicze [97].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem prednizonu (przedstawiono poniżej (Tabela 44) [97].

Tabela 44.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem prednizonu [97]

Bardzo często (≥1/10)	Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Wtórna niedoczynność kory nadnerczy i przysadki (u pacjentów leczonych dawkami powyżej 5 mg na dobę), szczególnie w sytuacjach stresowych, jak choroba, uraz, zabieg operacyjny; zespół Cushinga; zahamowanie wzrostu u dzieci; zaburzenia cyklu miesięczkowego; zmniejszona tolerancja węglowodanów; ujawnienie cukrzycy i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę i doustne leki hipoglikemizujące u pacjentów z jawną cukrzycą; hirsutyzm.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Ujemny bilans azotowy, hiperglikemia, glukozuria, wzrost masy ciała, zwiększone łaknienie. Zaburzenia naczyń Zespoły zakrzepowo-zatorowe
Zaburzenia psychiczne	Nieznana	Najczęściej pojawiają się w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia; mogą wystąpić objawy schizofrenii, manii lub majaczenie; występują u 15 do 50% pacjentów; są zależne od dawki, występują najczęściej u pacjentów leczonych dawkami

Bardzo często (≥1/10)	Częstość	Zdarzenia niepożądane
		40 mg prednizonu na dobę; najbardziej podatne na wystąpienie objawów są kobiety i pacjenci z toczniem rumieniowatym.
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana	Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarczą zastoinową (guz mózgu rzekomy - najczęściej u dzieci, zwykle po zbyt szybkim zmniejszeniu dawki, objawami są bóle głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie); drgawki; zawroty głowy; bóle głowy.
Zaburzenia oka	Nieznana	Nieostre widzenie. Zaćma podtorebkowa tylna (2,5 do 60% pacjentów, najczęściej a według wielu doniesień tylko u dzieci; może cofnąć się po zaprzestaniu leczenia, lub konieczne może być leczenie chirurgiczne); wzrost ciśnienia śródgałkowego; jaskra (zwykle po leczeniu trwającym co najmniej 1 rok); wytrzeszcz.
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana	Wrzód trawienny i jego następstwa: perforacje, krwawienia; perforacje jelita grubego lub cienkiego, szczególnie u pacjentów ze stanem zapalnym w obrębie jelit; zapalenie trzustki; wzdęcia; wrzodziejące zapalenie przełyku, zaburzenia trawienia.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Rozstępny skórny, trądzik, zaburzone gojenie ran; wybroczyny i wylewy krwawe; rumień; nasilone pocenie. Inne reakcje skórne: alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy.
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	Nieznana	Twardzinowy przełom nerkowy*, osłabienie mięśni, miopatia steroidowa (częściej występuje u kobiet; zwykle rozpoczyna się od mięśni obręczy biodrowej i rozszerza się na proksymalne mięśnie barku i ramienia; rzadko dotyczy mięśni oddechowych), utrata masy mięśniowej, osteoporoza, kompresyjne złamania kręgosłupa, aseptyczna martwica głowy kości udowej i ramiennej, patologiczne złamania kości długich.
Zaburzenia serca	Nieznana	Bradykardia*

STATUS REJESTRACYJNY

Data wydania pierwszego pozwolenia do obrotu: 28 sierpnia 1990 roku [97].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku finansowaniu ze środków publicznych podlega produkt leczniczy Encorton w ramach katalogu otwartego A [67].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 45.
Preparaty prednizonu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [68]

Preparat	Wytwórca
Encorton	Adamed Pharma S.A.
Rectodelt	Sun-Farm Sp. z o.o.

9. Bibliografia

1. EMA. (2023) Tecvayli. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/tecvayli-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.
2. Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L. (2022) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrzacji plazmocytoowych na rok 2022/23. Dostęp: https://hematoonkologia.pl/upload/Zalecenia%20PGSZ/Zalecenia%20Polskiej%20Grupy%20Szpiczakowej%202022_2023.pdf.
3. Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I. (2022) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.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. AOTMiT. (2023) Wniosek o objęcie refundacją leku Kyprolis (karfilzomib) 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/2022/121/AWA/121_AW_4231.63.2022_Kyprolis_AWA_BIP_REOPTR.pdf.
6. Fundacja WHC. (2022) Leczenie szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) w Polsce choroba, pacjent, system. Dostęp: <https://pthit.pl/wp-content/uploads/2023/01/Raport-WHC-Szpiczak-Choroba-Pacjent-System.pdf>.
7. Gajewski P. 5.2. Szpiczak plazmocytowy. Dostęp przez aplikację eMPendium *Interna Szczeklika* Kraków 2022.
8. Światowy Dzień Walki ze Szpiczakiem – wyzwania dla polskiej hematologii. Dostęp: <https://www.termedia.pl/wartowiedziec/Swiatowy-Dzien-Walki-ze-Szpiczakiem-wyzwania-dla-polskiej-hematologii,33617.html> (2.2.2023).
9. FDA. (2022) FDA approves teclistamab-cqyv for relapsed or refractory multiple myeloma. *FDA*.
10. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, Lindsay J, Weisel K, White D, Facon T, San Miguel J, Sunami K, O’Gorman P, Sonneveld P, Robak P, i in. (2019) Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20(6):781–794.
11. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, i in. (2013) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14(11):1055–1066.
12. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. ICD-10 Version:2019. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2019/en/#/> (25.1.2023).
13. WHO. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Dostęp: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (25.1.2023).
14. Becker N. (2011) Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res* 183:25–35.
15. GLOBOCAN 2020. Multiple myeloma. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/35-Multiple-myeloma-fact-sheet.pdf>.
16. IARC.GLOBOCAN.Cancer today. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/home> (26.1.2023).
17. 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.
18. AOTMiT. (2021) Wnioski o objęcie refundacją leków Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/036/AWA/36_AWA_OT.4231.4.2021_Imnovid_2021.04.22_BIP.pdf.
19. 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_SC_BIP_REOPTR.pdf.
20. AOTMiT. (2022) Wniosek o objęcie refundacją leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (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.
 21. AOTMiT. (2022) Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/086/AWA/86_AWA_OT.4231.47.2022_Sarclisa_BIP_REOPTR.pdf.
 22. Yang P, Qu Y, Wang M, Chu B, Chen W, Zheng Y, Niu T, Qian Z. (2022) Pathogenesis and treatment of multiple myeloma. *MedComm* 3(2):e146.
 23. Jamroziak K. (2020) Wytyczne PTOK. Szpiczak plazmocytozowy. Dostęp: http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytozowy_200520.pdf.
 24. Jamroziak K. (2013) Wytyczne PTOK. Nowotwory z komórek plazmatycznych. Dostęp: http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_20_Nowotwory_z_komorek_plazmatycznych_20130301.pdf.
 25. Dmoszyńska A. Nowotwory limfoproliferacyjne. Gammopatie monoklonalne. Szpiczak plazmocytozowy, w: *Interna Szczeklika 2019* Kraków 2019.
 26. Instytut Hematologii i Transfuzjologii. (2015) Szpiczak plazmocytozowy/ mnogi. Dostęp: <http://bip.ihit.waw.pl/jak-diagnozowany-jest-szpiczak-plazmocytozowy.html>.
 27. Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz, Dytfeld D. (2021) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2021. Dostęp: https://hematoonkologia.pl/upload/ZPGS_22022021_sl.pdf.
 28. Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) | Interna. Dostęp: https://www.mp.pl/interna/table/016_8031 (28.2.2023).
 29. Kurtin S. (2013) Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Adv Pract Oncol* 4((Suppl 1)):5–14.
 30. Bruno AS, Willson JL, Opalinska JM, Nelson JJ, Lunacsek OE, Stafkey-Mailey DR, Willey JP. (2020) Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 13(9):1017–1025.
 31. 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.
 32. Tang W, Thomas R, Parikh K, Goldschmidt D, Pelletier C, Swallow E, Fonseca R. (2021) PCN218 Burden of Illness on Patients And Caregivers and Quality of Life Outcomes of Triple-Class Exposed (TCE) Patients With Multiple Myeloma (MM) In The United States. *Value in Health* 24:S60.
 33. Jakubiak K. (2023) Skuteczniejsze leczenie nowotworów obniża koszty pośrednie. Dostęp: <https://www.mzdrowie.pl/debaty/skuteczniejsze-leczenie-nowotworow-obniza-koszty-posrednie/> (9.2.2023).
 34. Robinson D, Orłowski RZ, Stokes M, He J, Huse S, Chitnis A, Kranenburg B, Lam A. (2017) Economic burden of relapsed or refractory multiple myeloma: Results from an international trial. *Eur J Haematol* 99(2):119–132.
 35. Mehra M, Crivera C, Valluri S, Nair S, Vogel M, Nesheiwat T, Potluri RC, Jagannath S, Shah N. (2020) Medical resource utilization among multiple myeloma (MM) patients who were triple-exposed to a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and daratumumab. *JCO* 38(15_suppl):e20539–e20539.
 36. Portal Statystyczny ZUS. Kategorie: Absencja chorobowa i Orzecznictwo lekarskie. Dostęp: <https://psz.zus.pl>.
 37. Kamal M, Wang XS, Shi Q, Zyczynski TM, Davis C, Williams LA, Lin H-K, Garcia-Gonzalez A, Cleeland CS, Orłowski R. (2021) Symptom burden and its functional impact in patients with „symptomatic” relapsed or refractory multiple myeloma. *Support Care Cancer* 29(1):467–475.
 38. Despiégel N, Touboul C, Flinois A, Saba G, Suzan F, Gonzalez-McQuire S, Bonnetain F. (2019) Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 19(1):e13–e28.
 39. Shah UA, Mailankody S. (2020) Emerging immunotherapies in multiple myeloma. *BMJ* 370:m3176.
 40. KRN. Leki przeciwnowotworowe. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/leki-przeciwnowotworowe>.
 41. Medycyna Praktyczna. Przeciwnowotworowe leczenie systemowe. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/leczenie/84482,leczenie-systemowe>.
 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. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San Miguel J, Bahlis NJ. 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.LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE ALONE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA: OVERALL SURVIVAL RESULTS FROM THE PHASE 3 POLLUX TRIAL. *He3.maSphere* 6:1. *HemaSphere* 6(1):.
45. Fundacja Alivia. Terapia CAR-T – nowoczesna metoda leczenia chłoniaków i białaczki. Dostęp: <https://alivia.org.pl/wiedza-o-raku/terapia-car-t-nowoczesna-metoda-leczenia-chloniakow-i-bialaczki-2/> (9.2.2023).
46. Innowacyjna terapia CAR-T Cells. Dostęp: <https://www.medonet.pl/choroby-od-a-do-z/choroby-nowotworowe,innowacyjna-terapia-car-t-cells,artykul,27266104.html> (9.2.2023).
47. Lancman G, Sastow DL, Cho HJ, Jagannath S, Madduri D, Parekh SS, Richard S, Richter J, Sanchez L, Chari A. (2021) Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Present and Future. *Blood Cancer Discovery* 2(5):423–433.
48. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. (2015) Multiple myeloma. *The Lancet* 385(9983):2197–2208.
49. Giebel S. (2019) Trendy w leczeniu chorób hematologicznych. *Kurier Medyczny* 1:4–5.
50. ChPL Carvykti (ciltakabtagen autoleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_pl.pdf.
51. ChPL Abecma (idebaktagen wikleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_pl.pdf.
52. Sidana S, Moreau P, Garfall A, Bhutani M. (2023) Long-Term Follow-Up From MajesTEC-1 of Teclistamab, a BCMA×CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Poster 879 presented at the European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress; June 8–11, 2023; Frankfurt, Germany. Dostęp: https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/386708/surbhi.sidana.long-term.follow-up.from.majestec-1.of.teclistamab.a.b-cell.html?f=menu%3D16%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Ace_id%3D2489%2Aot_id%3D27922%2Atrend%3D4016%2Amarker%3D4178.
53. FDA. (2018) Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
54. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Nooka AK, Martin T, Rosinol L, Chari A, Karlin L, Benboubker L, Mateos M-V, Bahlis N, Popat R, i in. (2022) Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 387(6):495–505.
55. Sanchez-Vega B, Ayala R, Cedena M, Martinez-Lopez J. (2017) Ocena minimalnej choroby resztkowej w szpiczaku plazmocytoowym. *Hematologia* 8:219–227.
56. 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.
57. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (24.10.2019).
58. First Clinical Research. (2012) Adverse Event Terminology. Dostęp: https://firstclinical.com/journal/2012/1207_Adverse.pdf (24.10.2019).
59. Nooka AK, Moreau P, Usmani SZ. (2022) Teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety results from MajesTEC-1. *Journal of Clinical Oncology* 40:.
60. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP. Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60 (30.1.2023).
61. 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.
62. 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.
63. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E. (2021) Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dostęp: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2>.
64. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, Ludwig H, Mikhael J, Terpos E, Schjesvold F, Martin T, Yong K, Durie BGM, Facon T, Jurczyszyn A, i in. (2021) Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 22(3):e105–e118.
65. NCCN. (2023) Multiple Myelom Version 4.2023 - August 25, 2023. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.

66. NCCN. (2022) Multiple Myeloma. Version 3.2023 — December 8, 2022. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
67. MZ. (2023) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/c4b9e37f-6ebf-42df-a3de-2fd49d3dad93>.
68. URPL. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (1.2.2023).
69. Zarządzenie NR 19/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1665/Zarzadzenie-19_2023_DGL.
70. Minister Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/2c9407ca-bc87-46bb-975f-27ab06247fc0>.
71. CADTH. Teclistamab. Reimbursement Reviev. Dostęp: <https://www.cadth.ca/teclistamab> (20.9.2023).
72. NICE. Project information. Teclistamab for treating relapsed or refractory multiple myeloma after 3 therapies [ID5087] |. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta869> (27.3.2023).

75. EMA. ChPL Tecvayli (Teklistamab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_pl.pdf.
76. ChPL Darzalex (daratumumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf.
77. CHPL Darzalex (daratumumab). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200603148292/anx_148292_pl.pdf.
78. 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.
79. ChPL Empliciti (elotuzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information_pl.pdf.
80. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.
81. ChPL Sarclisa (izatuksymab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf.
82. ChPL Imnovid (pomalidomid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf.
83. ChPL Ninlaro (iksazomib).
84. ChPL Ninlaro (Iksazomib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_pl.pdf.
85. ChPL Kyprolid (karfilzomib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf.
86. ChPL Kyprolis (karfilzomib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf.
87. (2022) Rejestr produktów leczniczych. RPL. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (23.11.2022).
88. ChPL Revlimid (lenalidomid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf.
89. ChPL Bortezomib Accord (bortezomib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-accord-epar-product-information_pl.pdf.
90. ChPL Bortezomib Sun (bortezomib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-sun-epar-product-information_pl.pdf.
91. ChPL Velcade (bortezomib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_pl.pdf.
92. ChPL Bendamustine Accord (bendamustine). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32942/characteristic>.
93. ChPL Bendamustine Accord. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32942/characteristic>.

-
94. ChPL Dexamethasone Krka (deksametazon). 4mg, 8mg. Dostęp:
<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=33405-c>.
95. ChPL Pabi-Dexamethason (deksametazon). Dostęp:
<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=1836-c>.
96. ChPL Dexamethasone Krka (deksametazon). 20mg, 40mg. Dostęp:
<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=33407-c>.
97. ChPL Encorton (prednizon). Dostęp: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1680/characteristic>.
98. ChPL Encorton (prednizon). Dostęp: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1680/characteristic>.

10. Spis tabel, wykresów i rysunków

Tabele


Tabela 1.	Skróty stosowane dla poszczególnych schematów stosowanych w terapii MM.....	7
Tabela 2.	Zachorowania i zgony na MM na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2020 [15, 16].....	12
Tabela 3.	Rozpowszechnienie MM na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2020 [15, 16].....	12
Tabela 4.	Zachorowania i zgony z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90) w Polsce w 2020 roku (KRN) [3].....	13
Tabela 5.	Nowe zachorowania oraz struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów z MM w Polsce w latach 2014–2016 (NFZ) [17].....	13
Tabela 6.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem MM (ICD-10: C90.0 lub ICD: C90, AOTMiT, NFZ).....	14
Tabela 7.	Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym (SliM CRAB) [25].....	16
Tabela 8.	Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [2].....	17
Tabela 9.	Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (R-ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [2].....	17
Tabela 10.	Grupy ryzyka cytogenetycznego w MM wg MayoClinic i IMWG [2].....	18
Tabela 11.	Skala ECOG (inaczej nazywana WHO-Zubroda) do oceny stanu sprawności pacjenta chorego na nowotwór [28].....	18
Tabela 12.	Charakterystyka zawodowa pacjentów z MM (którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia) poddanych badaniu ankietowemu Robinson 2017 [34].....	24
Tabela 13.	Świadczenia ZUS wydane w latach 2019–2022 z powodu MM (ICD-10: C.90) [36].....	25
Tabela 14.	Rodzaje terapii stosowanej w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego [25, 27, 48–51].....	28
Tabela 15.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla MM.....	33
Tabela 16.	Schematy refundowane w ramach PL.B54 w terapii nawrotowego lub opornego MM [67].....	37
Tabela 17.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii wskazane dla kodu ICD-10: C90.0 szpiczak mnogi [67, 68].....	37
Tabela 18.	Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu MM [70].....	38
Tabela 19.	Refundacja w ramach katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne (chemioterapia) [69].....	39
Tabela 20.	Rekomendacje finansowe dotyczące finansowania TEC.....	39
Tabela 21.	Liczba pacjentów biorących udział w programie lekowym B.54 (dane na podstawie AWA Kyprolis 2023 [5].....	43
Tabela 22.	Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.54 oraz leczonych bortezomibem w ramach katalogu chemioterapii [19, 70].....	43
		
Tabela 24.	Terapia standardowa stosowana w leczeniu MM stanowiąca komparator dla wnioskowanej interwencji TEC.....	47
Tabela 25.	Schemat dawkowania produktu Tecvayli [75].....	49
Tabela 26.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecvayli [75].....	50
Tabela 27.	Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w monoterapii i w skojarzeniu z lenalidomidem (schemat cyklu 4-tygodniowego) [76].....	55
Tabela 28.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu w formie roztworu do infuzji (produkt leczniczy DARZALEX) u pacjentów z MM [76].....	56

Tabela 29.	Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w monoterapii i w skojarzeniu z lenalidomidem (schemat cyklu 4-tygodniowego) [76].....	57
Tabela 30.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu w formie podskórnej (produkt leczniczy DARZALEX) u pacjentów z MM [76].....	58
Tabela 31.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem elotuzumabu u pacjentów z MM [79]	60
Tabela 32.	Schemat dawkowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem [81].....	62
Tabela 33.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów z MM [79]	63
Tabela 34.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonem oraz pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z MM [82].....	66
Tabela 35.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych ikisazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem [84].....	70
Tabela 36.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karfilzomibu u pacjentów z MM [86]	72
Tabela 37.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu* (produkt leczniczy Revlimid) w terapii skojarzonej u pacjentów z MM [88]	77
Tabela 38.	Preparaty lenalidomidu dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce RPL oraz ich wytwórcy [68]	78
Tabela 39.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem bortezomibu u pacjentów z MM [89, 90]	81
Tabela 40.	Preparaty bortezomibu dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce RPL oraz ich wytwórcy [68]	82
Tabela 41.	bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Bendamustine Accord [92].....	85
Tabela 42.	Preparaty bendamustyny dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce RPL oraz ich wytwórcy [68]	85
Tabela 43.	Preparaty deksametazonu ^a dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [68]	90
Tabela 44.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem prednizonu [97]	94
Tabela 45.	Preparaty prednizonu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [68].....	95
Tabela 46.	Definicje odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IMWG 2016.....	104

Wykresy

Wykres 1.	Częstość występowania zachorowań na poszczególne typy nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego w Polsce w 2020 roku (opracowanie własne na podstawie danych KRN [3].....	11
Wykres 2.	Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite w zależności od linii leczenia MM.....	22
Wykres 3.	Przeżycie pacjentów z MM opornych na przeciwciało anti-CD38 w zależności od oporności na IP i IMiD	23
Wykres 4.	Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz odpowiedź na leczenie u pacjentów z MM opornych na 3 klasy leków („triple refractory”).....	23
Wykres 5.	Udział procentowy miesięcznych kosztów związanych z leczeniem pacjentów z nawrotowym i/lub opornym MM którzy wcześniej stosowali IP, IMiD i przeciwciało anti-CD38 [35].....	24
Wykres 6.	Wpływ linii leczenia na zmianę globalnej jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 [38]	25

Rysunki

Rysunek 1.	Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z populacji docelowej analiz HTA.....	10
Rysunek 2.	Etapy rozwoju MM (opracowanie własne na podstawie [7, 23])	15
Rysunek 3.	Etapy przebiegu MM oraz czas przeżycia chorych [7].....	19
Rysunek 4.	Najczęstsze objawy MM [6, 7].....	20
Rysunek 5.	Przebieg MM z uwzględnieniem nawrotów i czasu remisji choroby (opracowanie własne na podstawie Kurtin 2013 [29].....	20

Rysunek 6. Czas trwania leczenia i czasu bez leczenia w poszczególnych liniach leczenia pacjentów z MM w Europie	21
Rysunek 7. Poszczególne metody leczenia MM (opracowanie własne na podstawie [39]).....	26
Rysunek 8. Mechanizm działania teklistamabu – opracowanie własne na podstawie [26].....	29
Rysunek 9. Głębokość i rodzaj odpowiedzi na leczenie oraz poziom występowania komórek nowotworowych (opracowanie na podstawie Paiva 2015 [56])	30
Rysunek 10. Schematy zalecane w terapii nawrotowego lub opornego MM ([2, 23, 64, 65]).....	35

Aneks A. Ocena odpowiedzi na leczenie

Tabela 46.
Definicje odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IMWG 2016

Rodzaj odpowiedzi	Definicja
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR; ang. complete response)	<ul style="list-style-type: none"> • ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu, • <5% plazmocytołów w szpiku (nie wymagane powtarzanie biopsji szpiku) • całkowite zniknięcie guzów plazmocytołoma w tkankach miękkich, • brak dowodów na obecność początkowych izotypów białka monoklonalnego w immunofiksacji surowicy i moczu.
Rygorystyczna odpowiedź całkowita na leczenie (sCR; ang. stringent complete response)	<ul style="list-style-type: none"> • Jak w CR oraz: • prawidłowy współczynnik wolnych łańcuchów lekkich (FLC; ang. <i>free light chain</i>) • nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek κ[+]/λ[+] > 4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytołów)
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR; ang. very good partial response)	<ul style="list-style-type: none"> • białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie • lub $\geq 90\%$ redukcji białka M w surowicy białko M w moczu <100 mg/24 godziny, • dodatkowe kryterium do powyższych: występowanie na początku badania >90% zmniejszenie sumy maksymalnej średnicy prostopadłej (SPD) w porównaniu z wartością wyjściową dla plazmocytołomy tkanek miękkich
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR; ang. partial response)	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ redukcji białka M w surowicy, • $\geq 90\%$ redukcji białka M w moczu 24-h, lub poniżej <200 mg/24h, • jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytołoma w tk. miękkich, dodatkowo do w/w kryteriów wymaga się $\geq 50\%$ redukcji ich rozmiaru
Minimalna Odpowiedź na leczenie (MR; ang. minimal response)	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 25\%$, ale $\leq 49\%$ zmniejszenie stężenia białka M w surowicy i zmniejszenie stężenia białka M w dobowej zbiorce moczu o 50% do 89%, • oprócz powyższych kryteriów, jeśli są obecne na początku badania, wymagane jest również zmniejszenie rozmiaru plazmocytołomy tkanek miękkich o $\geq 50\%$.
Progresja choroby (PD; ang. progressive disease)	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 25\%$ wzrost poziomu stężenia białka M w surowicy, pod warunkiem, • że absolutny wzrost wynosi co najmniej 0,5g/dl i/lub • absolutny wzrost wynosi powyżej >200 mg/24 h, i/lub • tylko u pacjentów bez mierzalnego poziomu białka M w surowicy i moczu: różnica między zajęтыми i niezajętymi poziomami FLC (bezwzględny wzrost musi wynosić > 10 mg/dl) • pojawienie się nowej(-ych) zmiany, $\geq 50\%$ wzrost od nadiru w SPD >1 zmiany lub $\geq 50\%$ wzrost najdłuższej średnicy poprzedniej zmiany >1 cm w osi krótkiej, • zdecydowany rozwój nowych zmian kostnych lub wyraźny wzrost rozmiaru istniejących zmian kostnych • $\geq 50\%$ wzrost liczby krążących komórek plazmatycznych (minimum 200 komórek na μl), jeśli jest to jedyna miara choroby.
Stabilizacja choroby (SD; ang. stable disease)	Niespełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD)