

## ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



# DARATUMUMAB (DARZALEX®) STOSOWANY PODSKÓRNIC W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Wersja 1.0



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

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

Projekt zakończono: 11 grudnia 2020 roku

W dniu 16 kwietnia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.18.2021.AKJ.3 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.**

ul. Łżecka 24  
02-135 Warszawa

[Redacted text block]

## Spis treści

<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>8</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	8
1.2. Uzasadnienie celu analizy .....	8
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>11</b>
2.1. Definicja .....	11
2.2. Epidemiologia.....	11
2.3. Etiologia i patogenezę oraz czynniki ryzyka rozwoju choroby .....	14
2.4. Rozpoznanie .....	15
2.5. Obraz kliniczny, przebieg choroby oraz rokowanie .....	19
2.6. Leczenie .....	21
2.6.1. Metody leczenia .....	21
2.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii .....	25
2.7. Nowa postać podania – daratumumab podawany podskórnie .....	29
<b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ .....</b>	<b>31</b>
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>35</b>
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	35
4.2. Rekomendacje agencji HTA .....	38
<b>5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....</b>	<b>41</b>
<b>6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....</b>	<b>42</b>
6.1. Populacja docelowa .....	42
6.2. Interwencja.....	42
6.3. Komparator .....	43
6.4. Punkty końcowe .....	43
6.5. Dowody naukowe.....	43
<b>7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW.....</b>	<b>44</b>
7.1. Daratumumab .....	44
7.1.1. Daratumumab – roztwór do infuzji .....	46
7.1.2. Daratumumab – roztwór do wstrzykiwań podskórnych .....	49
7.2. Bortezomib .....	54

7.3. Deksametazon .....	63
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>74</b>
<b>9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....</b>	<b>79</b>

## Indeks skrótów

<b>Allo-SCT</b>	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku ( <i>Allogenic stem cell transplantation</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASCT</b>	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku ( <i>Autologous stem cell transplantation</i> )
<b>AUC</b>	Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu; miara ilości leku jaka dociera do krążenia ogólnego w postaci nie zmienionej ( <i>Area Under the Curve</i> )
<b>Białko M</b>	Białko monoklonalne
<b>BOR</b>	Bortezomib
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>DARA</b>	Daratumumab
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>EFS</b>	Czas wolny od zdarzeń ( <i>Event-free survival</i> )
<b>FISH</b>	Badanie hybrydyzacji fluorescencyjnej in situ ( <i>Fluorescent in situ hybridization</i> )
<b>FLC/sFLC</b>	Wolne łańcuchy lekkie / Wolne łańcuchy lekkie surowicy ( <i>Free light chain</i> ) / ( <i>Serum free light chain</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )

<b>IGH</b>	Łańcuchy ciężkie immunoglobulin ( <i>Immunoglobulin heavy chain</i> )
<b>IMiD</b>	Leki immunomodulujące ( <i>Immunomodulatory drugs</i> )
<b>IP</b>	Inhibitory proteasomów ( <i>Proteasome inhibitors</i> )
<b>ISS/R-ISS</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna / Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna ( <i>International Staging System</i> ) / ( <i>Revised International Staging System</i> )
<b>IMWG</b>	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka ( <i>International Myeloma Working Group</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LDH</b>	Dehydrogenaza mleczanowa ( <i>Lactate dehydrogenase</i> )
<b>MGUS</b>	Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu ( <i>Monoclonal gammopathy of undetermined significance</i> )
<b>MM</b>	Szpiczak plazmocytowy / Szpiczak mnogi ( <i>Multiple myeloma</i> )
<b>MR</b>	Rezonans magnetyczny ( <i>Magnetic resonance</i> )
<b>MRD</b>	Minimalna choroba resztkowa ( <i>Minimal residual disease</i> )
<b>NCCN</b>	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w USA ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>ORR</b>	Całkowity odsetek odpowiedzi ( <i>Overall response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PET</b>	Pozytonowa tomografia emisyjna ( <i>Positron emission tomography</i> )

<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) ( <i>Progression-free survival</i> )
<b>PICO</b>	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>Plazmocyty <math>\kappa/\lambda</math></b>	Plazmocyty kappa/lambda
<b>Rd</b>	Lenalidomid, deksametazon
<b>SLiM</b>	Akronim biomarkerów nowotworu (odsetek plazmocytów w szpiku >60%, stosunek FLC $\kappa/\lambda$ lub $\lambda/\kappa$ >100 przy stężeniu monoklonalnych FLC >100 mg/l, >1 zmiana ogniskowa o wymiarze $\geq 5$ mm w MR) ( <i>Sixty, Light chains, Magnetic resonance</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicine Consortium</i> )
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>TTP</b>	Czas do wystąpienia progresji ( <i>Time to progression</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>ZUS</b>	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest przygotowanie analiz oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Darzalex® podawanego w iniekcji podskórnej w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex: Velcade, dexamethasone) u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym.

[Redacted text block]

## 1.2. Uzasadnienie celu analizy

Szpiczak plazmocytoowy to złośliwy nowotwór układu krwiotwórczego. Jest to przebiegająca kilkietapowo choroba, dla której charakterystyczna jest niekontrolowana, wielogniskowa proliferacja monoklonalnych plazmocytoów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty, które powodują uszkodzenia narządowe [1, 2]. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w Polsce szpiczak plazmocytoowy diagnozowany jest u około 2600 osób rocznie (dane za 2016 rok) [3].

Za przełom w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego uznaje się wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych, a jednym z tego rodzaju leków jest Darzalex® (daratumumab), którego stosowanie w schemacie DVd wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie przez 85% pacjentów. [Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dawkę daratumumabu stosowanego dożylnie należy odpowiednio wyliczyć i dostosować do masy ciała pacjenta. Ponadto podanie dożylnie daratumumabu polega na długim, kilkugodzinnym wlewie, co wiąże się z długim pobytom pacjenta w szpitalu i wpływa na ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją (IRR, ang. *Infusion Related Reactions*). Długie pobyty pacjentów w warunkach szpitalnych przyczyniają się natomiast do zwiększonego ryzyka wystąpienia różnego typu zakażeń – co w czasie pandemii COVID-19 (ang. *Coronavirus Disease 2019*) wywołanej wirusem SARS-CoV-2 (ang. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) nabiera szczególnie ważnego znaczenia.

Odpowiednio w maju i czerwcu 2020 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) i Europejska Agencja Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) zarejestrowały Darzalex® w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych (SC) [2–4], co wiąże się z szeregiem korzyści dla pacjentów jak i systemu opieki zdrowotnej.

Zgodnie z wynikami badania COLUMBA stosowanie daratumumabu podskórnie nie różni się od terapii z zastosowaniem jego dożylniej formy podania odnośnie do skuteczności. Obie formy podania wykazują ponadto zbliżony profil farmakokinetyczny. Zgodnie z wynikami badań oceniających podskórne podanie daratumumabu w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami (COLUMBA [5], PLEIADES [6] oraz Shibayama 2020 [7]), częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją (IRR; ang. *Infusion related reaction*) wyniosła 11%, podczas gdy w badaniu CASTOR dla daratumumabu stosowanego dożylnie w ramach schematu DVd częstość IRR była czterokrotnie wyższa (45%) [8], co wiąże się z obniżeniem dodatkowych kosztów związanych z występowaniem u pacjentów tego typ zdarzeń.

Dawkowanie podskórnej formy daratumumabu jest niezależne od masy ciała (stosowana jest jedna, stała dawka), a podanie leku trwa jedynie kilka minut, co pozwala znacznie skrócić czas pobytu pacjenta w jednostce opieki zdrowotnej. Zatem daratumumab podany podskórnie w porównaniu z formą dożylną znacznie poprawia komfort pacjenta poprzez skrócenie czasu trwania podawania leku i umożliwia przejście z trybu szpitalnego na tryb ambulatoryjny. Tryb ambulatoryjny podania leku przekłada się natomiast na wymierne korzyści dla:

- pacjenta, który na czas podania leku nie jest zmuszony do korzystania z urlopu w pracy,

- personelu medycznego oraz systemu opieki zdrowotnej, gdzie poprzez skrócenie czasu podawania leku redukuje się czas konieczny na nadzór nad pojedynczym pacjentem i umożliwi zaopiekowanie się większą liczbą pacjentów w danym dniu.

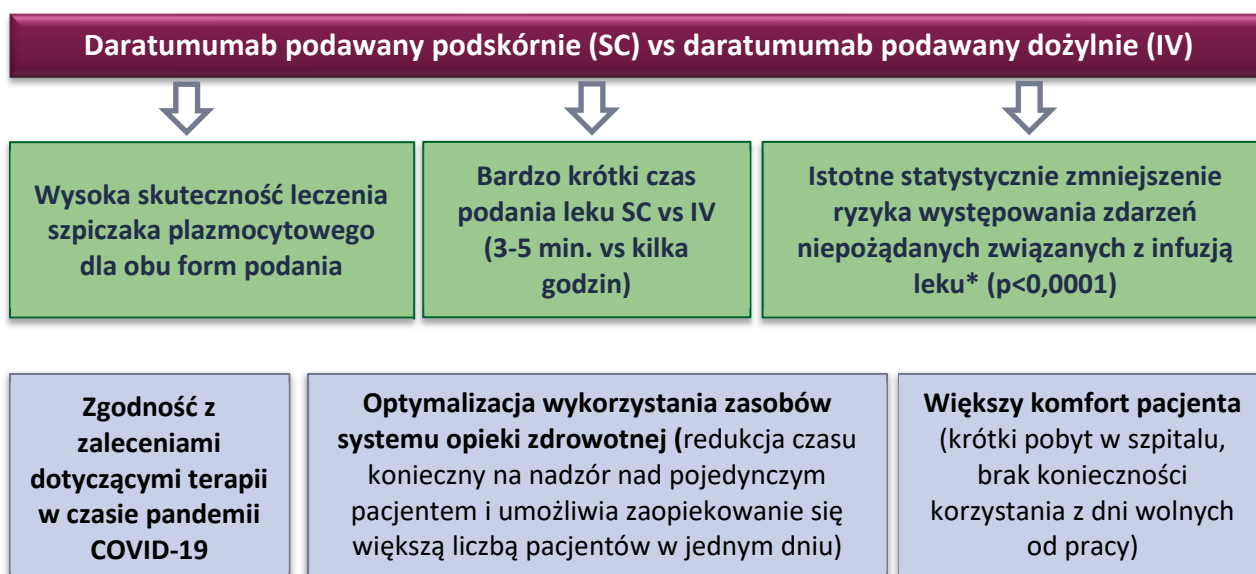
Sam schemat dawkowania podskórnego daratumumabu pozostaje taki sam jak formy dożylniej, i można go stosować w każdym wskazaniu, w którym został zarejestrowany daratumumab w formie dożylniej.

Iniekcje podskórne odpowiadają polskim i zagranicznym zaleceniom dotyczącym prowadzenia terapii onkologicznej w czasie pandemii COVID-19, a konkretniej zaleceniu, aby dostosowywać terapię w sposób ograniczający kontakty chorego i wizyty pacjentów w szpitalach [9, 10].

Warto zauważyć, że stosowany w schemacie DVd bortezomib (Velcade®) to lek także dostępny w dożylniej i podskórnej formie podania, ale jak wskazują specjaliści w praktyce dominuje forma podskórna podania [11]. Wprowadzenie podskórnej formy DARA pozwoliłoby zatem stosować schemat DVd niewymagający podań dożylnych leków.

Podsumowując, forma podskórna DARA podobnie jak DARA IV odpowiada na niezaspokojoną potrzebę stosowania skutecznej metody leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Jednocześnie w porównaniu z formą dożylną, podanie podskórne daratumumabu znacznie poprawi sam komfort leczenia pacjentów, przyczyni się do obniżenia kosztów systemu opieki zdrowotnej (związanych z pobytem pacjenta w szpitalu, zaangażowaniem personelu medycznego oraz kosztami związanymi z leczeniem zdarzeń niepożądanych związanych z infuzjami leku) oraz stanowi odpowiedź na zalecenia prowadzenia terapii onkologicznych w dobie pandemii COVID-19 (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
Najważniejsze korzyści związane ze stosowaniem podskórnej formy daratumumabu w porównaniu z formą dożylną



\* Badanie COLUMBA obejmowało stosowanie daratumumabu w monoterapii – częstość zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją (IRR, ang. *Infusion related reaction*) wyniosła 13% vs 34% dla podania SC vs IV. Natomiast w badaniu CASTOR obejmującym stosowanie dożylnie daratumumabu w schemacie DVd (obejmującym przedmiot niniejszej analizy) częstość IRR wyniosła 45%.

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja

Nowotwory wywodzące się z komórek plazmatycznych (czyli komórek produkujących przeciwciała) to złożona grupa chorób [12]. Gammapatie monoklonalne, nazywane również dyskrazjami plazmocytoowymi, są grupą chorób, dla których charakterystyczny jest rozrost pojedynczego klonu plazmocytoów wytwarzających jednorodne, czyli monoklonalne białko (białko M, paraproteina) składające się z całej cząsteczki immunoglobuliny (2 łańcuchów ciężkich tej samej klasy i z 2 łańcuchów lekkich tego samego rodzaju) lub z samego łańcucha lekkiego tego samego rodzaju, najrzadziej z samych łańcuchów ciężkich tego samego typu [13].

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

- gammapatie monoklonalne w przebiegu nowotworów limfoproliferacyjnych:
  - nowotwory z komórek plazmatycznych (dyskrazje plazmocytoowe), a wśród nich:
    - **szpiczak plazmocytoowy, nazywany też szpiczakiem mnogim (MM, ang. *multiple myeloma* / *plasma cell myeloma***; w klasyfikacji ICD-10: C90.0, w najnowszej klasyfikacji ICD-11: 2A83.1) [13–15],
  - inne nowotwory wydzielające immunoglobuliny, wywodzące się z limfocytów i komórek plazmatycznych,
- gammapatie monoklonalne towarzyszące innym chorobom [13].

MM stanowi wieloetapowo przebiegającą chorobę nowotworową, wywodzącą się z komórek linii B w końcowym etapie różnicowania, dla której charakterystyczna jest niekontrolowana, wielogniskowa proliferacja monoklonalnych plazmocytoów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe [13, 16].

### 2.2. Epidemiologia

MM to około 1–2% wszystkich nowotworów złośliwych i około 10–15% nowotworów układu krwiotwórczego [13, 16, 17]. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5–6/100 tys. osób na rok [13, 16].

Większość przypadków (90%) MM występuje u osób powyżej 50 roku życia, a szczyt zachorowania przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Choroba występuje nieco częściej wśród mężczyzn niż u kobiet (M/K = 1,21/1) [13, 16]. Natomiast ryzyko zachorowania u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest około 4-krotnie większe [13].

Szpiczak plazmocytoowy i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (kod ICD-10: C90), zgodnie z danymi z 2017 roku, stanowią odpowiednio pierwszy u kobiet i trzeci u mężczyzn pod względem zachorowań nowotwór limfoidalny w Polsce [18].

W opracowanym w 2019 roku raporcie NFZ przedstawiono wyniki analizy świadczeń udzielanych w latach 2016–2018 pacjentom z rozpoznaniem MM. Zgodnie z przedstawionymi w raporcie danymi systemu płatnika publicznego, w 2016 roku odnotowano około 2600 nowych zachorowań na MM. Nieco więcej przypadków zachorowań odnotowywano wśród kobiet. Większość nowych rozpoznań MM odnotowano wśród osób powyżej 65 roku życia (Tabela 1) [19]

**Tabela 1.**  
Nowe zachorowania oraz struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów z MM w Polsce w latach 2014–2016 (NFZ) [19]

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

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 roku w Polsce odnotowano prawie 1600 zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (kod ICD-10: C90), z porównywalną częstością dla obydwu płci. Współczynnik zachorowań na MM w 2017 roku wynosił 3,02/100 tys. osób/rok. W tym samym roku odnotowano ponad 1407 zgonów spowodowanych tym schorzeniem, więcej wśród kobiet niż u mężczyzn (Tabela 2) [20]. Co istotne, dane epidemiologiczne KRN obejmują nie tylko chorych na szpiczaka plazmocytoowego (kod ICD-10: C90.0), ale również chorych z diagnozą innych nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (C90). Nie odnaleziono szczegółowych danych odnośnie do częstości występowania MM wśród wszystkich nowotworów z komórek plazmatycznych, niemniej jednak na podstawie dostępnej literatury wiadomo, że pozostałe rodzaje nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (tj. białaczka plazmatycznokomórkowa oraz guz plazmocytoowy szpikowy i pozaszpikowy) stanowią do 10% nowotworów z komórek plazmatycznych [21].

**Tabela 2.**  
Zachorowania i zgony z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90) w Polsce w 2017 roku (KRN) [20, 22]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Liczba zachorowań	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]*	Liczba zgonów	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]*
<b>Kobiety</b>	821	2,69	736	2,23
<b>Mężczyźni</b>	779	3,44	671	2,98
<b>Ogółem</b>	1600	3,02	1407	2,53

\*standaryzacja na populację europejską

Dostępne są ponadto dane pochodzące z NFZ dotyczące liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytowy) :

- określonym jako rozpoznanie główne lub współistniejące, dostępne w analizie weryfikacyjnej dla karfilzomibu (Kyprolis), opublikowanej w maju 2018 roku przez AOTMiT [23],
- określonym u pacjentów w wieku co najmniej 18 lat dostępne w analizie weryfikacyjnej dla ikksazomibu (Ninlaro), opublikowanej w sierpniu 2019 roku przez AOTMiT [24].

Zgodnie z tymi danymi pacjentów z rozpoznaniem MM było w 2018 roku około 10 000. Przedstawione dane nie dotyczą jednak zachorowalności na MM, a chorobowości i obejmują wszystkich pacjentów bez względu na rodzaj stosowanej terapii, jak również linię leczenia (Tabela 3) [23, 24].

**Tabela 3.**  
**Liczba pacjentów z rozpoznaniem MM (ICD-10: C90.0, AOTMiT, NFZ) [23, 24]**

Źródło (rok publikacji)	MM jako rozpoznanie	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>AWA Kyprolis (2018)<sup>a</sup> [23]</b>	Główne lub współistniejące	7 320	7 777	8 558	9 154	9 548	9 110 <sup>a</sup>	–
<b>AWA Ninlaro (2019)<sup>b</sup> [24]</b>	bd	–	–	–	–	9 544*	10 026*	10 448*

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

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

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

W ramach przytoczonego wyżej raportu NFZ liczba nowo zdiagnozowanych osób z MM wynosi około 2600 przypadków. U prawie 60% osób z rozpoznaniem w 2016 roku MM zastosowano chemioterapię. U około 18% pacjentów zastosowano procedurę ASCT (Tabela 4) [19].

**Tabela 4.**  
**Zastosowane leczenie u nowo rozpoznanych pacjentów z MM w Polsce w latach 2014–2016 (NFZ) [19]**

Rok	Liczba zachorowań	Liczba pacjentów (%) leczonych chemioterapią	Liczba pacjentów (%) z wykonanym przeszczepem
<b>2016</b>	2 580	1 530 (59%)	460 (18%)
<b>2015</b>	2 570	1 480 (58%)	410 (16%)
<b>2014</b>	2 340	1 290 (55%)	350 (15%)

### **Obciążenie społeczno-ekonomiczne**

MM jest nowotworem generującym koszty społeczne i ekonomiczne związane m.in. z terapią pacjentów, a także koszty pośrednie związane z utratą możliwości świadczenia pracy przez chorych. Zgodnie ze szwedzkimi oraz holenderskimi badaniami obserwacyjnymi największe koszty bezpośrednie związane z leczeniem MM generowane są przez hospitalizację chorych. 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 przepytanych za pośrednictwem personelu medycznego pacjentów tylko 11% aktualnie pracowało zawodowo. Prawie połowa (48%) nie pracowało ze względu na chorobę. Prawie 1/3 (32%) pacjentów przeszła na wcześniejszą emeryturę z powodu choroby (Tabela 5). Wyniki przytoczonego badania wykazały, że MM prowadzi do ograniczenia życia zawodowego pacjenta, w tym również zmusza do przejścia na świadczenia typu emerytura lub renta [25].

**Tabela 5.**  
Charakterystyka zawodowa pacjentów z MM (którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia) poddanych badaniu ankietowemu (Robinson 2017) [25]

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%)

### 2.3. Etiologia i patogeneza oraz czynniki ryzyka rozwoju choroby

Etiopatogeneza MM pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Pewną rolę w rozwoju choroby przypisuje się czynnikom:

- genetycznym,
- infekcyjnym,
- środowiskowym [12, 13].

Ryzyko zachorowania na MM u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest około 4-krotnie większe [12, 13]. Wpływ na rozwój choroby może mieć ponadto długotrwała stymulacja antygenowa w przebiegu infekcji bakteryjnych lub wirusowych, jak również długotrwała ekspozycja na promienie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin oraz inne substancje toksyczne stosowane w przemyśle chemicznym [12, 13].

Rozwój MM jest kilkietapowy (Rysunek 2) [13]. Procesy zachodzące w czasie rozwoju MM są wynikiem narastającej niestabilności genetycznej odpowiadającej za wtórne mutacje onkogenów i genów supresorowych oraz aberracje chromosomowe. Ponadto bardzo istotne w podtrzymywaniu progresji MM są bezpośrednie i pośrednie interakcje klonu nowotworowego z mikrośrodowiskiem szpiku kostnego. Tempo progresji i bardzo heterogenny obraz choroby u poszczególnych chorych kształtuje najprawdopodobniej typ pierwotnych oraz wtórnych zaburzeń molekularnych, jak również rodzaj oddziaływań z mikrośrodowiskiem szpiku [12].

Początkowy etap choroby polega na powstawianiu licznych łagodnych klonów plazmocytów (unieśmiertelnianie komórki B) i jest najprawdopodobniej konsekwencją ciągłej stymulacji antygenowej związanej z zakażeniami, chorobami przewlekłymi lub też ekspozycją na karcynogeny chemiczne oraz promieniowanie. Kolejno, dochodzi do rozwoju gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), czyli pojawienia się ograniczonej liczby monoklonalnych limfocytów, najprawdopodobniej jako efekt translokacji obejmującej różne onkogeny oraz sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGH, ang. *immunoglobulin heavy chain*). Następnie u części chorych na MGUS (ok. 1% rocznie) dochodzi do dalszej ewolucji klonu nowotworowego i jego proliferacji, co manifestuje się najpierw jako bezobjawowy, a kolejno objawowy MM. Komórki MM wywodzą się zatem z limfocytów B, które w ośrodkach rozmnażania przeszły proces somatycznej hiperstymulacji i rearanżacji genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin (IGH, ang. *immunoglobulin heavy chain*), czego efektem była transformacja nowotworowa plazmocytów. Przejściu MGUS w MM sprzyjają niestabilność kariotypu oraz dodatkowe aberracje genetyczne obejmujące geny MYC, BRAF, KRAS oraz NRAS. Końcowym najbardziej zaawansowanym stadium MM jest wystąpienie białaczki plazmocytoowej [12, 13].

**Rysunek 2.**  
**Etapy rozwoju MM [13]**



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

## 2.4. Rozpoznanie

Zgodnie z kryteriami przyjętymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka (IMWG, ang. *International Myeloma Working Group*) rozpoznanie MM objawowego i MM bezobjawowego (inaczej nazywanego MM tłącym się, *smouldering multiple myeloma*) opiera się na potwierdzeniu klonalnego nacieku patologicznych plazmocytów w szpiku kostnym (>10%), stwierdzeniu obecności białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu (zwyklej >30 g/l) oraz stwierdzeniu obecności lub braku objawów narządowych zależnych od choroby (Tabela 6) [12, 13, 16].

Proces diagnostyczny MM można podzielić na kilka etapów:

- ocenę nacieczenia szpiku,
- badania w kierunku detekcji białka monoklonalnego (białka M),
- badania w kierunku objawów narządowych (Tabela 7) [12].

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

- badania immunofenotypowego szpiku (ocena cytologiczna i immunofenotypowa szpiku z wykorzystaniem biopsji aspiracyjnej), lub
- badania immunohistochemicznego trepanobiopsji (ocena histopatologiczna wycinka kostnego), lub
- biopsji tkankowej pozaszpikowego guza plazmocytoowego [13, 16].

Ocena klonalności polega na stwierdzeniu zaburzonej proporcji plazmocytoów kappa dodatnich do plazmocytoów lambda dodatnich ( $\kappa/\lambda$ ) na podstawie badania immunohistochemicznego trepanobiopsji. Odsetek plazmocytoów w szpiku kostnym powinno się w pierwszej kolejności ocenić w trepanobiopsji (preferowana metoda oceny). W przypadku obecności różnic między odsetkami plazmocytoów w trepanobiopsji i biopsji aspiracyjnej szpiku za wartość wiążącą uznaje się wartość wyższą [13, 16].

Obecność białka monoklonalnego (białka M) nie jest niezbędna do rozpoznania MM [16]. 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 [12].

Badania w kierunku wykrycia objawów narządowych są niezbędne w celu podjęcia decyzji o wdrożeniu leczenia. Definicje uszkodzenia narządowego związanego z MM według kryteriów rozpoznania IMWG z 2014 roku (CRAB), zaprezentowano poniżej (Tabela 6) [13].

Zgodnie z kryteriami rozpoznania IMWG, MM objawowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności:

- klonalnego nacieku patologicznych plazmocytoów w szpiku kostnym (>10%), oraz
- co najmniej jednego z objawów narządowych zależnych od choroby – tj. objawu, który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytoów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą (objawy CRAB i SLiM, Tabela 6) [13, 16].

Zgodnie z kryteriami rozpoznania IMWG, MM bezobjawowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności:

- klonalnego nacieku patologicznych plazmocytoów w szpiku kostnym (10–60%), i/lub białka monoklonalnego w surowicy ( $\geq 30$  g/l) i/lub moczu ( $\geq 500$  mg/24h), oraz
- braku objawów narządowych zależnych od choroby (objawy CRAB i SLiM, brak amyloidozy, Tabela 6) [13, 16].



**Tabela 6.**  
**Kryteria rozpoznania MM wg IMWG (2014) [13]**

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

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

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

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

**Tabela 7.**  
**Zakres badań wykonywanych w MM wg IMWG, EMN, NCCN [13]**

Lista badań	Przy rozpoznaniu <sup>a</sup>	Monitorowanie w trakcie leczenia		Monitorowanie po zakończeniu leczenia <sup>b</sup>	Przy podejrzeniu progresji lub nawrotu <sup>c</sup>
		Przed każdym kolejnym cyklem leczenia	Przy podejrzeniu u CR		
Badanie podmiotowe i przedmiotowe (z oceną ogólnej sprawności i chorób współistniejących, ewentualnie z oceną geriatryczną)	+	+	+	+	+
Morfologia krwi obwodowej z rozmazem, badania biochemiczne (wapń, kreatynina, LDH, białko całkowite, badania czynności wątroby, kwas moczowy, elektrolity, białko C-reaktywne, witamina D), stężenia immunoglobulin	+	+	+	+	+
Albumina, β <sub>2</sub> -mikroglobulina	+	Z	Z	Z	+
Elektroforeza białek surowicy (gdy wyjściowe białko M ≥10 g/l)	+	+	+	+	+
Immunofiksacja białek surowicy	+	– <sup>d</sup>	+	+	+
sFLC					
Przypadki niespełniające kryteriów oceny za pomocą białka M w surowicy i w moczu	+	+	+	+	+
Pozostałe przypadki	Z	–	Z	Z	Z
Profilowanie ekspresji genów lub sekwencjonowanie nowej generacji	O	–	–	–	–

Lista badań	Przy rozpoznaniu <sup>a</sup>	Monitorowanie w trakcie leczenia		Monitorowanie po zakończeniu leczenia <sup>b</sup>	Przy podejrzeniu progresji lub nawrotu <sup>c</sup>
		Przed każdym kolejnym cyklem leczenia	Przy podejrzeniu u CR		
<b>Mocz</b>	<b>Białkomocz z próbki moczu</b>	+	+	+	+
	<b>Elektroforeza białek z dobowej zbiórki moczu (gdy wyjściowe białko M ≥200 mg/24h)</b>	+	+	+	Z <sup>e</sup>
	<b>Immunofiksacja białek z dobowej zbiórki moczu</b>	+	– <sup>d</sup>	+	–
<b>Biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku kostnego<sup>d</sup></b>	<b>Badanie cytologiczne i histologiczne szpiku</b>	+	+ (co 3–4 cykle aż do osiągnięcia CR lub plateau)	+	–
	<b>Przypadki niespełniające kryteriów oceny za pomocą białka M i sFLC</b>				
	<b>Pozostałe przypadki</b>	+	–	+	–
	<b>Cytometria przepływowa</b>	Z	O	O	–
	<b>Badanie cytogenetyczne (w tym FISH) plazmocytów ze szpiku</b>	+	–	–	–
<b>Badania obrazowe</b>	<b>RTG kości</b>	+	–	–	*
	<b>Niskodawkowa TK całego ciała</b>	Z <sup>g</sup>	–	–	*
	<b>MR całego ciała</b>	O <sup>h</sup>	–	–	*
	<b>PET-TK</b>	+	+ (co 3–4 cykle aż do osiągnięcia CR lub plateau)	+	Z (co 6 mies.)
	<b>Choroba pozaszpikowa (guzy plazmocytoowe) lub przypadki niespełniające kryteriów oceny za pomocą białka M, sFLC i odsetka plazmocytów w szpiku, z obecną ≥1 zmianą w wymiarze ≥2 cm</b>				
	<b>Pozostałe przypadki</b>	O <sup>h</sup>	O	O (do potwierdzenia ujemnej MRD)	*
	<b>Inne</b>	<b>Biopsja tkankowa</b>	O <sup>i</sup>	–	–

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

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

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

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

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

d) Obowiązkowe w chorobie mierzalnej za pomocą białka M.

e) Obowiązkowe w przypadku białkomoczu.

f) Zalecane również w niewydolności szpiku.

e) Obowiązkowa, jeśli RTG nie wykazuje zmian osteolitycznych.

h) W szczególnych okolicznościach.

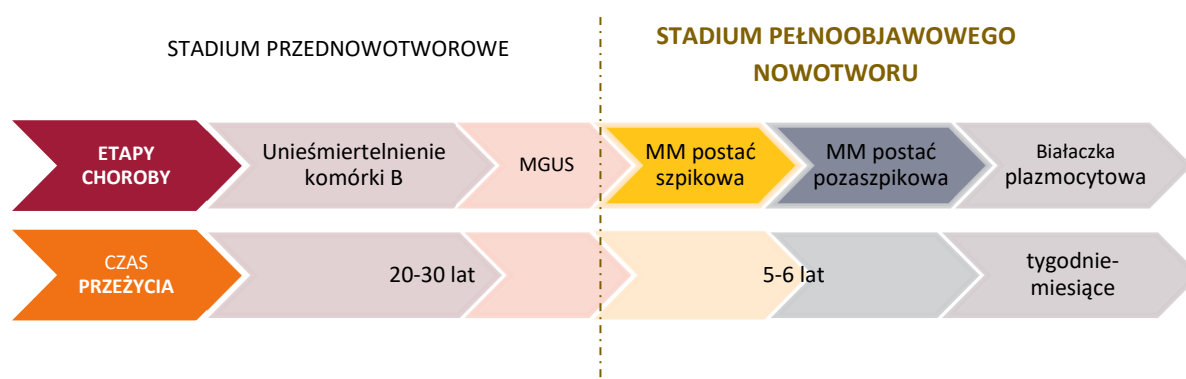
i) Do rozpoznania guza plazmocytoowego lub towarzyszącej amyloidozy.

## 2.5. Obraz kliniczny, przebieg choroby oraz rokowanie

MM stanowi wieloetapowo przebiegającą chorobę nowotworową – wywodzącą się z komórek linii B w końcowym etapie różnicowania – dla której charakterystyczna jest niekontrolowana, wielogniskowa proliferacja monoklonalnych plazmocytoów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę, bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe [13, 16].

Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20–30 lat, a nawet dłużej (Rysunek 3) [13].

**Rysunek 3.**  
Etapy rozwoju MM oraz czas przeżycia chorych [13]



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 nadlepkkości,
- 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 [12, 13].

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

- niedokrwistość (u ok. 60–70% chorych),
- niewydolność nerek (u ok. 30% pacjentów w chwili rozpoznania MM, później do 50%),
- hiperkalcemia i jej następstwa (u ok. 10–20% chorych),
- nawracające zakażenia bakteryjne (układu pokarmowego: *S. pneumoniae*, *H. influenza* typu b, układu moczowego: *E. coli* i inne pałeczki Gram-ujemne) i wirusowe (grypa, półpasiec), występujące nawet do 10 razy częściej niż w populacji kontrolnej [12, 13].

Niespecyficzność objawów klinicznych jest przyczyną częstych rozpoznań MM w bardzo zaawansowanym stadium [12, 13].

Przeżycie pacjentów z objawowym MM od momentu diagnozy bez leczenia wynosi nie więcej niż 1 rok [13].

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 [13, 16].

Mediana czasu przeżycia chorych z MM z objawową postępującą postacią nie przekraczała dawniej 3–4 lat, natomiast dzięki wprowadzeniu nowych leków (leków immunomodulujących – IMiD, ang. *immunomodulatory drugs*; inhibitorów proteasomów – IP, ang. *proteasome inhibitors*), wydłużyła się nawet do 5–6 lat (Rysunek 2). 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 [13, 16, 26, 27].

Niestety część chorych z MM nie odpowiada na nowe leki stosowane na przestrzeni ostatnich lat (inhibitory proteasomów i leki immunomodulujące), a ci, którzy odpowiedzieli na to leczenie, ponownie mają nawrót choroby albo z biegiem czasu stają się oporni na nowe leki. 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 [16].

Szansą dla pacjentów z MM jest autologiczny przeszczep szpiku (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*). Przeszczep umożliwia zwykle remisję choroby trwającą od 2 do 4 lat. Nie wszyscy mogą być jednak kwalifikowani do ASCT, w szczególności dotyczy to osób starszych z chorobami współtowarzyszącymi. Pacjenci niekwalifikujący się do ASCT charakteryzują się gorszymi wynikami związanymi z przeżyciem ogólnym w porównaniu z pacjentami, u których ASCT jest możliwy do przeprowadzenia. Zgodnie z odnalezionymi danymi 4- i 5-letnie przeżycie pacjentów po ASCT wynosi

odpowiednio 82% i 76%, natomiast dane dla osób niekwalifikujących się do ASCT wskazują, że 4-letnie przeżycie dla takiej grupy pacjentów nie przekracza 70% [28–30].

Ponadto 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 [13, 16]. Według aktualnych danych *American Cancer Society*, mediana przeżycia chorych na MM w I, II i III stadium według ISS wynosi odpowiednio:

- ISS 1 – 62 miesiące,
- ISS 2 – 44–45 miesięcy,
- ISS 3 – 29 miesięcy [13, 16].

Najbardziej niekorzystnym rokowaniem charakteryzuje się MM w III stadium zaawansowania wg R-ISS, w przebiegu którego dochodzi do występowania:

- niekorzystnych pod względem rokowniczym zmian cytogenetycznych dużego ryzyka (*del(17p)* lub *t(4;14)* lub *t(14;16)* stwierdzonych w badaniu hybrydyzacji fluorescencyjnej in situ – FISH, ang. *fluorescent in situ hybridization*) lub
- zwiększonej aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*) w surowicy [13, 16].

Odsetek chorych z 5-letnim przeżyciem w stadium III (R-ISS 3) wynosi zaledwie 40%, podczas gdy w stadium I (R-ISS 1), dla którego nie jest charakterystyczne występowanie niekorzystnych zmian cytogenetycznych dużego ryzyka ani zwiększonej aktywności LDH w surowicy odsetek ten jest wyższy i wynosi 82% [13, 16].

## 2.6. Leczenie

### 2.6.1. Metody leczenia

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

- chemioterapii – tradycyjnych leków cytotoksycznych,
- leków immunomodulujących (IMiD),
- inhibitorów proteasomów (IP),
- leków o innych mechanizmach działania (Tabela 8) [13, 16, 31, 32].

**Najczęściej stosuje się schematy 2–3 lekowe składające się z kombinacji leków z powyższych grup** [13, 16, 31, 32]. Ponadto, część pacjentów kwalifikuje się do procedury autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*) lub allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-SCT, ang. *allogenic stem cell transplantation*). Chorzy klasyfikujący się do leczenia ASCT to pacjenci poniżej 70 roku życia bez innych chorób współistniejących, które wpływałyby na ogólny stan

pacjenta z MM. Chorem tym podawana jest wysokodawkowa terapia (HDT, ang. *high dose therapy*) mieloablacyjna składająca się z kombinacji leków cytotoksycznych wspomagana procedurą ASCT [13, 16]. Natomiast procedura allo-SCT rozważana jest jedynie u chorych młodszych, z obecnością niekorzystnych cytogenetycznych czynników ryzyka oraz niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie indukujące [13, 16].

**Rysunek 4.**  
**Rodzaje terapii stosowanej w leczeniu szpiczaka plazmocytowego**



## Chemioterapia

Chemioterapia MM polega na wykorzystaniu klasycznych leków przeciwnowotworowych (cytotoksycznych). Podstawowym mechanizmem działania leków cytotoksycznych (uszkodzających komórki) jest zahamowanie podziałów komórkowych przez uszkodzenie nici DNA, upośledzenie syntezy kwasów nukleinowych potrzebnych do budowy nici DNA lub zahamowanie prawidłowego podziału komórkowego. Klasyczne leki cytotoksyczne działają na wszystkie szybko dzielące się komórki w ustroju (głównie komórki guza), ale również komórki prawidłowych tkanek, z tego względu większość tych leków warunkuje charakterystyczne zdarzenia niepożądane (m. in. cytopenie, nudności i wymioty, Tabela 8) [31, 32].

## Leki immunomodulujące i inhibitory proteasomów

Kolejnymi grupami leków dostępnymi dla pacjentów z MM są:

- leki immunomodulujące (np. talidomid, lenalidomid, pomalidomid), które hamują proliferację i indukują apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych,
- inhibitory proteasomów (np. bortezomib, karfilzomib, iksazomib), które poprzez zablokowanie proteasomów prowadzą do zmiany białek regulatorowych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B, doprowadzając w konsekwencji do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy nowotworowych komórek hematopoetycznych (Tabela 8).

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) [16, 31, 32].

**Tabela 8.**  
**Grupy leków stosowane w terapii MM [16, 31, 32]**

Lek (substancja czynna)	Charakterystyka	
<b>Chemioterapia – tradycyjne leki cytotoksyczne [31, 32]</b>		
<b>bendamustyna, cyklofosfamid, melfalan, dokсорubicyna</b>	Leki o działaniu cytotoksycznym wykazujące różne mechanizmy działania, m.in.: Leki a kilujące (bendamustyna, melfalan, cyklofosfamid) powodujące uszkodzenia DNA w wyniku reakcji chemicznej. Antybiotyki antrycynowe o działaniu inhbitorów (doksorubicyna) topoiizomerazy powodujące zahamowanie prawidłowego działania topoiizomerazy – enzymu uczestniczącego w zmianach struktury dwuniciowego DNA niezbędnych w trakcie powielania DNA, co wywołuje efekt przeciwnowotworowy.	
<b>Leki immunomodulujące (IMiD) [33–35]</b>		
<b>Thalidomide Celgene (talidomid)</b>	Lek z grupy innych leków immunosupresyjnych: Wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe związane z hamowaniem nadmiernej produkcji czynnika martwicy nowotworu-alfa (TNF-alfa), hamowania wybranych cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję, znajdujących się na powierzchni komórek i zaangażowanych w migrację leukocytów oraz działaniem antyangiogennym. Talidomid jest także niebarbituranowym środkiem uspokajającym o działaniu nasennym.	
<b>Revlimid (lenalidomid)</b>	Lek z grupy innych leków immunosupresyjnych: Wykazuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwingiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne.	
<b>Imnovid (pomalidomid)</b>	Lek z grupy innych leków immunosupresyjnych: Wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na MM, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost MM poprzez zahamowanie wzrostu guza.	
<b>Inhibitory proteasomów (IP) [36–38]</b>		
<b>Velcade (bortezomib)</b>	Inhibitor proteasomu – hamuje podobną do chymotrypsyny czynność proteasomów 26S w komórkach ssaków. Hamowanie proteasomów 26S zapobiega zaplanowanej proteolizie białek i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci.	
<b>Kyprolis (karfilzomib)</b>	Inhibitor proteasomu z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych. Wiąże się wybiórczo i nieodwracalnie z resztą N treoniny na końcu łańcucha zawierającego aktywne miejsca proteasomów 20S, rdzeniowym kompleksem katalitycznym w obrębie proteasomów 26S, ale nie działa lub działa w niewiele kim stopniu na proteazy należące do innych klas.	
<b>Ninlaro (iksazomib)</b>	Wysoce selektywny i odwracalny inhibitor proteasomu. Wiąże się preferencyjnie z chymotrypsynopodobną aktywnością podjednostki beta 5 proteasomów 20S.	
<b>Leki o innych mechanizmach działania [4, 39–41]</b>		
<b>Leki biologiczne</b>	<b>Darzalex (daratumumab)</b>	Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący: Ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1k, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych MM, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach.
	<b>Empliciti (elotuzumab)</b>	Lek przeciwnowotworowy, przeciwciało monoklonalne: immunostymulujące humanizowane przeciwciało monoklonalnym IgG1, którego działanie jest specyficznie ukierunkowane na białko SLAMF7 (należące do rodziny cząsteczek sygnalizujących aktywację limfocytów 7), którego ekspresja jest bardzo wysoka w komórkach MM, niezależnie od nieprawidłowości cytogenetycznych.
<b>HDACs</b>	<b>Farydak (panobinostat)</b>	Lek z grupy innych leków przeciwnowotworowych: inh bitor deacetylazy histonowej (HDAC) hamującym aktywność enzymatyczną enzymów HDAC w stężeniach nanomolarnych. Panobinostat wykazuje większe działanie cytotoksyczne względem komórek nowotworowych niż wobec komórek prawidłowych.
<b>GKS</b>	<b>deksametazon, prednizon</b>	Glikokortykosteroidy: leki zmniejszające aktywność układu odpornościowego (naturalnej obrony organizmu) poprzez przyłączanie się do receptorów w różnych typach komórek odpornościowych. W MM GKS w dużych dawkach stosuje się wraz z chemioterapią w celu zwiększenia skuteczności chemioterapii przy jednoczesnym zmniejszeniu toksyczności leczenia MM (np. nudności, wymioty).

GKS – glikokortykosteroidy; HDACs – inhibitory deacetylazy histonowej (ang. *histone deacetylases*); IMiD – leki immunomodulujące (ang. *immunomodulatory drugs*); IP – inhibitory proteasomów (ang. *proteasome inhibitors*);

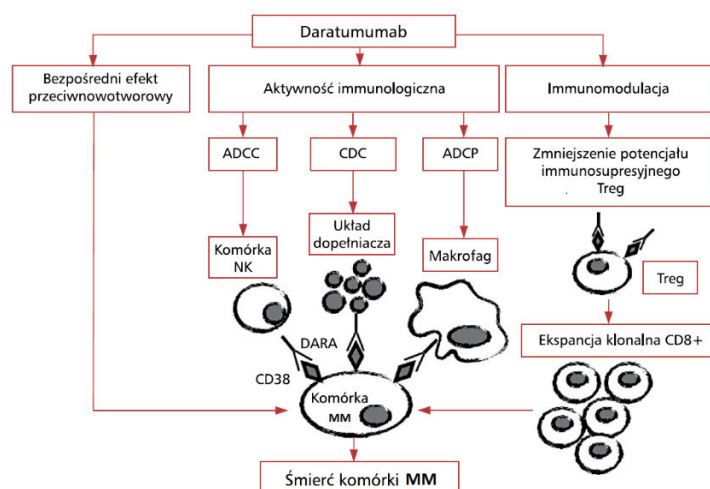
## Daratumumab – przeciwciało monoklonalne anti-CD38

Daratumumab to wykazujące działanie przeciwnowotworowe i immunomodulujące ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1κ, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych MM, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach [4, 16]. W następstwie związania antygeny CD38 przez daratumumab dochodzi do indukcji układu dopełniacza (CDC, ang. *complement-dependent cytotoxicity*) i lizy komórki szpiczakowej wskutek formowania na jej powierzchni kompleksu atakującego błonę (MAC, ang. *membrane attack complex*). Jednocześnie jest aktywowany proces cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC, ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), w którym komórki efektorowe, między innymi komórki naturalnej cytotoksyczności (NK, ang. *natural killer*), indukują śmierć komórki nowotworowej na drodze wiązania z fragmentem Fc przeciwciała [4, 42].

Co ważne, aktywacja ADCC przez daratumumab odbywa się w obecności komórek podścieliska szpiku kostnego, co sugeruje, że lek ten znosi, przynajmniej częściowo, protekcyjny wpływ mikrośrodowiska nisz szpikowych na komórki MM. Poza ADCC i CDC istotną rolę w aktywności przeciwszpiczakowej daratumumabu odgrywiają immunofagocytoza, w której biorą udział głównie makrofagi, jak i zdolność do bezpośredniej indukcji apoptozy komórek MM wskutek interakcji przeciwciała monoklonalnego z receptorem dla Fc (FcγR). Ponadto lek ten wywiera działanie immunomodulujące, między innymi poprzez wpływ na CD38-dodatnie regulatorowe komórki T, co skutkuje zmniejszeniem ich potencjału immunosupresyjnego, a w efekcie powoduje zwiększenie liczebności i nasilenie aktywności limfocytów T cytotoksycznych i pomocniczych (Rysunek 5) [4, 42].

Daratumumab był dotychczas zarejestrowany i stosowany w formie roztworu do podania dożylnego. W 2020 roku zarówno EMA (czerwiec) jak i FDA (maj) dopuściły do obrotu daratumumab w wygodnej do stosowania formie roztworu do wstrzykiwań podskórnych [2, 4] (Rozdz. 2.7).

**Rysunek 5.**  
**Mechanizm działania daratumumabu (źródło grafiki: [42])**



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



## 2.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

Przy porównaniu dwóch form podania tego samego leku ważna jest ocena ich biorównoważności, która z kolei wpływa na ich podobną skuteczność i bezpieczeństwo. Do oceny biodostępności leku wykorzystuje się parametry farmakokinetyczne, w tym:

- $C_{\text{through}}$  – dawka progowa leku; ilość leku wywołująca działanie farmakologiczne
- $C_{\text{max}}$  - stężenie maksymalne definiowane jako największe stężenie leku obserwowane we krwi po podaniu leku
- AUC - pole pod krzywą stężeń; miara ilości leku, jaka dociera do krążenia ogólnego w postaci niezmienionej
- $T_{\text{max}}$  - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu [5]

Różnice w formie podania danego leku wpływają na długość czasu jego podawania czy ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych jak np. IRR (zdarzenia niepożądane związane z infucją, ang. *infusion-related reactions*), a to z kolei wpływa również na zróżnicowanie satysfakcji pacjentów względem oczekiwań co do podjętej terapii. Narzędziem oceniającym satysfakcję z przyjmowanego leczenia onkologicznego jest opracowany w 2005 roku, zwalidowany kwestionariusz CTSQ (ang. *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire*). W oryginalnej wersji kwestionariusz składał się z 21 pytań, na które udzielano odpowiedzi w 5-stopniowej skali Likerta umożliwiających porównanie satysfakcji pomiędzy terapią z zastosowaniem dożylnie stosowanego leku oraz terapii w formie tabletek. Skala CTSQ uległa modyfikacjom i obecnie w zależności od porównywanych (np. porównaniu terapii stosowanej dożylnie i podskórnie) składa się z 16 lub mniejszej liczby pytań i pozwala na ocenę postrzegania wdrożonego leczenia przeciwnowotworowego jak i poziomu zadowolenia z terapii [43–45].

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 (ang. progression-free survival), definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu [46, 47].

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

- ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate), obejmująca CR i PR,
- CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response/remission),
- sCR – całkowita odpowiedź na leczenie „rygorystyczna” (ang. stringent complete response/remission),
- VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. very good partial response/remission),
- PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response/remission),
- MR – odpowiedź minimalna (ang. minimal response/remission),

- SD – choroba stabilna (ang. stable disease),
- PD – progresja choroby (ang. progressive disease),
- nawrót kliniczny [13, 46, 47].

Ze względu na niespotykane dotąd wysokie odsetki głębokich odpowiedzi u pacjentów z MM po zastosowaniu nowych leków, a w szczególności daratumumabu, w badaniach klinicznych w ocenie ich skuteczności wydaje się być uzasadnione uwzględnienie również kategorii minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*) [13, 16]. MRD u pacjenta z rozpoznaniem MM definiuje się jako populację nowotworowych komórek plazmatycznych, która pozostała w organizmie chorego po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej (CR) [48].

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 tabeli poniżej (Tabela 9) [13, 16]. Zakres badań wykonywanych podczas monitorowania leczenia MM zaprezentowano uprzednio (Rozdz.2.4, Tabela 7).

Ocena bezpieczeństwa terapii MM najczęściej obejmuje:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. serious adverse event), które definiuje się jako wystąpienie wszelkiego niepożądanego zdarzenia natury medycznej lub zdarzenia pojawiającego się po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, będące przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzące do powstania wady lub choroby wrodzonej,
- zdarzenie niepożądane (AE, ang. adverse event), które definiuje się jako wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem [49, 50].

Zdarzenia niepożądane raportowane są według kryteriów NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które obok właściwego nazewnictwa zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem jednolitej terminologii, kategoryzują je do odpowiednich grup (stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 (łagodne) do 5 (zgon z powodu zdarzenia niepożądanego). Aktualnie najnowsza opublikowana wersja kryteriów to kryteria NCI CTCAE v4.3 [49].

W opisie bezpieczeństwa nazewnictwo konkretnych zdarzeń niepożądanych stosowane jest zgodnie ze słownikiem MedDRA (ang. *the Medical Dictionary for Regulatory Activities*) [51].

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

Kwestionariusz ten zawiera 30 pytań składających się na trzy domeny:

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnej jakości życia [52].

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 [53].

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*) [53].

Opis i interpretację kwestionariuszy jakości życia przedstawiono poniżej (Tabela 10) [52, 53].

**Tabela 9.**  
**Ocena odpowiedzi na leczenie w MM wg IMWG (2016) [13]**

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
<b>Remisja całkowita rygorystyczna (sCR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• spełnione kryteria CR (p. niżej) i</li> <li>• prawidłowy stosunek SFL <math>\kappa/\lambda</math>, i</li> <li>• niestwierdzenie monoklonalnych plazmocytołów w szpiku kostnym metodą immunohistochemiczną (stosunek <math>\kappa/\lambda \leq 4:1</math> a bo <math>\geq 1:2</math> dla łańcuchów monoklonalnych odpowiednio <math>\kappa</math> a bo <math>\lambda</math>, po ocenie <math>\geq 100</math> plazmocytołów)</li> </ul>
<b>Remisja całkowita (CR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niestwierdzenie białka M w surowicy i w moczu techniką immunofiksacji, lub</li> <li>• prawidłowy stosunek <math>\kappa/\lambda</math> w przypadku, gdy choroba może być mierzona tylko za pomocą sFLC<sup>b</sup> i</li> <li>• ustąpienie wszystkich zmian pozaszpikowych (w tkankach miękkich), i</li> <li>• <math>\leq 5\%</math> plazmocytołów w aspiracie szpiku kostnego</li> </ul>
<b>Bardzo dobra remisja częściowa (VGPR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niewykrywalne białko M w elektroforezie w surowicy i w moczu (wykrywalne techniką immunofiksacji, lub</li> <li>• zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o <math>\geq 90\%</math> i jego wydalanie z moczem <math>&lt; 100</math> mg/d</li> <li>• zmniejszenie sFLC o <math>&gt; 90\%</math> w przypadku, gdy choroba może być mierzona tylko za pomocą sFLC<sup>b</sup></li> <li>• zmniejszenie rozmiarów ew. guzów plazmocytoowych tkanek miękkich o <math>&gt; 90\%</math><sup>c</sup></li> </ul>
<b>Remisja częściowa (PR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o <math>\geq 50\%</math> lub jego dobowego wydalania z moczem o <math>\geq 90\%</math> lub do <math>&lt; 200</math> mg, lub</li> <li>• zmniejszenie dFLC o <math>\geq 50\%</math>, w przypadku, gdy białko M nie jest mierzalne w surowicy i w moczu<sup>b</sup>, lub</li> <li>• zmniejszenie odsetka plazmocytołów szpiku o <math>\geq 50\%</math>, jeśli wyjściowo wynosił <math>\geq 30\%</math>, w przypadku, gdy białko M w surowicy i w moczu oraz sFLC są niemierzalne<sup>d</sup></li> <li>• zmniejszenie rozmiarów ewentualnych guzów plazmocytoowych tkanek miękkich o <math>\geq 50\%</math><sup>c</sup></li> </ul>

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
<b>Odpowiedź minimalna (MD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o <math>\geq 25\%</math>, ale <math>\leq 49\%</math>, i zmniejszenie jego dobowego wydalania z moczem o 50–89% oraz</li> <li>zmniejszenie rozmiarów ewentualnych guzów plazmocytowych tkanek miękkich o 25–49%<sup>c</sup></li> </ul>
<b>Choroba stabilna (SD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niezalecana jako wskaźnik odpowiedzi na leczenie; oznacza niespełnione kryteria CR, VGPR, PR, MR i progresji choroby (PD)</li> </ul>
<b>Progresja choroby (PD)</b>	<p><math>\geq 1</math> z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o <math>&gt; 25\%</math> przy bezwzględnym zwiększeniu o <math>\geq 5</math> g/l</li> <li>zwiększenie stężenia białka M w surowicy o <math>\geq 10\%</math> przy wyjściowym stężeniu <math>\geq 5</math> g/l</li> <li>zwiększenie o <math>\geq 25\%</math> wydalania białka M z moczem przy bezwzględnym zwiększeniu o <math>\geq 200</math> g/l</li> <li>zwiększenie dFLC o <math>\geq 25\%</math> przy bezwzględnym zwiększeniu o <math>&gt; 100</math> mg/l u chorych bez mierzalnego białka M w surowicy i w moczu<sup>b</sup></li> <li>zwiększenie odsetka plazmocytów w szpiku o <math>\geq 25\%</math> w stosunku do odsetka wyjściowego przy bezwzględnym zwiększeniu tego odsetka o <math>&gt; 10\%</math> u chorych bez mierzalnego białka M w surowicy i w moczu i bez mierzalnych sFLC<sup>d</sup></li> <li>pojawienie się nowych lub zwiększenie wymiarów zmian kostnych lub guzów pozaszpikowych w tkankach miękkich (o <math>\geq 50\%</math> sumy iloczynów wymiarów prostopadłych <math>&gt; 1</math> zmiany lub o <math>\geq 50\%</math> wymiaru podłużnego zmiany, która ma <math>&gt; 1</math> cm w osi krótkiej)<sup>e</sup></li> <li>zwiększenie o <math>\geq 50\%</math> liczby krążących plazmocytów (min. 200 komórek/<math>\mu</math>l), jeśli jest to jedyny sposób oceny choroby</li> </ul>
<b>Nawrót kliniczny</b>	<p><math>\geq 1</math> z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kryterium uszkodzenia narządowego związanego z MM (CRAB)</li> <li>pojawienie się nowych guzów plazmocytowych tkanek miękkich lub uszkodzeń kostnych (z wyłączeniem złamań spowodowanych osteoporozą)</li> <li>zwiększenie wymiaru wcześniejszych guzów plazmocytowych lub uszkodzeń kostnych o 50% i <math>\geq 1</math> cm<sup>c</sup></li> <li>hiperkalcemia <math>&gt; 11</math> mg/dl</li> <li>zmniejszenie stężenia hemoglobiny o <math>\geq 2</math> g/dl niezwiązane z leczeniem ani przyczynami innymi niż szpiczak</li> <li>zespół nadmiernej lepkości spowodowany paraproteina w surowicy</li> </ul>

Spełnienie kryteriów każdej kategorii odpowiedzi wymaga 2-krotnych kolejnych pomiarów przed wprowadzeniem nowej linii leczenia (mogą to być 2 różne próbki pobrane tego samego dnia).

Do stwierdzenia każdego z wymienionych rodzajów odpowiedzi na leczenie konieczne jest ponadto niewystępowanie nowych ani niezwiększenie się istniejących zmian kostnych lub guzów plazmocytowych pozaszpikowych (jeśli wykonywano badania radiologiczne).

sFLC służą do oceny wyłącznie w przypadkach bez mierzalnego białka M zarówno w surowicy, jak i w moczu. Choroba mierzalna oznacza: białko M w surowicy  $\geq 10$  g/l, białko M w moczu  $\geq 200$  mg/24h, klonalne sFLC  $\geq 100$  mg/l (pod warunkiem nieprawidłowego stosunku k/ $\lambda$ ).

W przypadku szpiczaka IgA i IgD w celu oceny odpowiedzi preferuje się stężenie odpowiednich immunoglobulin w miejsce pików białka M w elektroforezie.

W szpiczaku biklonalnym do oceny odpowiedzi sumuje się stężenia obu pików białka M.

W części chorych na szpiczaka po leczeniu, zwłaszcza w CR po auto-SCT, rozwija się tzw. wtórna MGUS, tj. obecność w niewielkim stężeniu (immunofiksacja), białka monoklonalnego innego izotypu niż wyjściowo. Jest to zjawisko przejściowe (oznacza oligoklonalną rekonstrukcję układu immunologicznego), nie oznacza progresji choroby i nie wymaga leczenia.

Stosowanie przeciwciał monoklonalnych (np. daratumumabu) może spowodować pojawienie się monoklonalnej IgG k w immunofiksacji surowicy.

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

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

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

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

d) Dotyczy szpiczaka niewytwarzającego i części przypadków szpiczaka niewydzielającego.

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

**Tabela 10.**  
**Opis i interpretacja kwestionariuszy EORTC QLQ-30, EQ-5D-5L, EQ-5D VAS**

Kwestionariusz	EORTC QLQ-C30	EQ-5D-5L / EQ-5D VAS
<b>Typ skali</b>	Pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia (3 domeny)	Dwie części: 1. Pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia (5 kategorii). 2. Pomiar ogólnej jakości życia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS)
<b>Domeny/kategorie</b>	<p>Skala czynnościowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>funkcjonowanie fizyczne,</li> <li>funkcjonowanie w rolach społecznych,</li> <li>funkcjonowanie emocjonalne,</li> <li>funkcjonowanie poznawcze,</li> <li>funkcjonowanie społeczne,</li> <li>ogólna jakość życia,</li> </ul> <p>Skala objawowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmęczenie,</li> <li>nudności/wymioty,</li> <li>ból,</li> </ul> <p>Skala ogólnej jakości życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>duszność,</li> <li>zaburzenia snu,</li> <li>utrata apetytu,</li> <li>zaparcie,</li> <li>wpływ na finanse</li> </ul>	<p>5 kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poruszanie się,</li> <li>samoobsługa,</li> <li>zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek),</li> <li>ból / dyskomfort</li> <li>niepokój / przygnębienie.</li> </ul>
<b>Punktacja i interpretacja</b>	<p>W większości pytań: pytania (1–28) zastosowano 4-stopniową skalę Likerta (punkty od 1 do 4). Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których zastosowano skalę 7-stopniową (punkty od 1 do 7)</p> <p>Wyniki w zakresie 0–126 pkt</p> <p>Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.</p>	<p>EQ-5D-5L: zastosowano 5-stopniową skalę (punkty od 1 do 5). Niższy wynik oznacza lepszą jakość życia.</p> <p>EQ-5D-VAS: Skala VAS, wynik w zakresie 0–100 pkt. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.</p>

Opracowane na podstawie Leppert 2014 i poradnika kwestionariusza EQ-5D [52, 53].

## 2.7. Nowa postać podania – daratumumab podawany podskórnie

Do niedawna daratumumab (produkt leczniczy Darzalex®) dostępny był wyłącznie w postaci roztworu podawanego we wlewie dożylnym. W połowie 2020 roku Europejska Agencja Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) zarejestrowały Darzalex® w postaci roztworu do podskórnych wstrzykiwań [2, 3]. Schemat dawkowania podskórnego daratumumabu pozostaje taki sam jak formy dożylnej, i można go stosować w każdym wskazaniu, w którym został zarejestrowany daratumumab w formie dożylnej.

Zgodnie z wynikami badania COLUMBA stosowanie daratumumabu podskórnie nie różni się od terapii z zastosowaniem jego dożylnej formy podania odnośnie do skuteczności, jednocześnie istotnie statystycznie zmniejszając ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją (IRR: 11% vs 34%,  $p < 0,0001$ ) [5]. Obie formy podania wykazują ponadto zbliżony profil farmakokinetyczny.

Natomiast dożylna i podskórna forma podania Darzalexu różnią się sposobem i czasem podania. Podskórnie podawany Darzalex (DARA SC) stosowany jest w stałej dawce wynoszącej 1800 mg, natomiast stosowanie roztworu do infuzji dożylnej wymaga obliczenia i dostosowania do masy ciała

pacjenta (dawkowanie 16 mg/kg). Podanie podskórne jest bardzo szybkie – polega na kilkuminutowej iniekcji leku, podczas gdy infuzja dożylna może trwać kilka godzin (możliwe zróżnicowane tempo podawania DARA IV wynikające z występowania IRR (Tabela 11)) [4].

Ponadto krótki czas podania formy podskórnej wpływa na większą akceptację terapii przez pacjentów jak i sam personel medyczny [5, 54]. Co szczególnie warte uwagi, w obecnej sytuacji pandemii COVID-19 zaleca się ograniczanie pobytu pacjentów z chorobą nowotworową w szpitalach – krótki czas podawania DARA SC umożliwi dostosowanie się do tych zaleceń [9, 10].

Warto także zauważyć, że stosowany w schemacie DVd bortezomib (BOR) to lek także dostępny w dożylniej i podskórnej formie podania. Przy czym jak wskazują specjaliści w praktyce dominuje forma podskórna podania bortezomibu [11]. Wprowadzenie podskórnej formy DARA pozwoliłoby zatem stosować schemat DVd niewymagający podań dożylnych leków.

W świetle obowiązujących i aktualnych uwarunkowań prawnych Darzalex® w postaci roztworu do iniekcji **nie jest lekiem generycznym** (odpowiednikiem) w odniesieniu do produktu leczniczego Darzalex® w postaci roztworu do infuzji dożylniej co wynika z braku spełnienia definicji leku generycznego sformułowanego przez EMA. Zgodnie z definicją EMA:

- posiada taki sam skład jakościowy oraz ilościowy substancji czynnej jak produkt referencyjny,
- posiada taką samą postać jak produkt referencyjny,
- wykazuje biorównoważność z produktem referencyjnym udowodnioną w badaniach biodostępności [55].

**Ponadto Darzalex® w postaci roztworu do iniekcji podskórnej nie spełnia definicji leku generycznego** sformułowanej w ramach ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 roku, gdyż według tej definicji odpowiednik leku definiowany jest jako lek:

- zawierający tę samą substancję czynną,
- mający te same wskazania i drogę podania przy braku różnic w postaci farmaceutycznej[56].

**Tabela 11.**  
**Czas trwania jednego podania DARA SC i DARA IV**

DARA SC	DARA IV*
Dawka: 1800 mg	Dawka: 16 mg/kg
Czas trwania iniekcji (przy każdym podaniu 3-tygodniowego schematu): <b>4–5 min</b>	Czas trwania infuzji: <u>Tydzień 1 (opcja podania leku w jednej dawce)</u> -> <b>300 min</b> (podanie 1000 ml z maksymalną szybkością 200 ml/godzinę); <u>Tydzień 1 (opcja podania leku w 2 dawkach – rozdzielonych na dwa dni)</u> -> <b>150 min</b> (podanie każdego dnia 500 ml z maksymalną szybkością 200 ml/godzinę) <u>Tydzień 2 i tydzień 3.</u> -> <b>150 min</b> (podanie każdego dnia 500 ml z maksymalną szybkością 200 ml/godzinę)
	Szybkość infuzji dostosowywana w zależności od występowania IRR
Zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20)	Brak rHUPH20

IRR – zdarzenia niepożądane związane z infuzją (IRR, ang. *Infusion Related Reactions*)

### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnych zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu nawrotowego/opornego MM przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukania zidentyfikowano łącznie 16 dokumentów opublikowanych w latach 2013–2021 (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla MM

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
<b>Wytyczne polskie</b>			
<b>PGSz (Polska Grupa Szpiczakowa)</b>	Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych	2021	[16]
<b>PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)</b>	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2020	[57]
<b>IHiT (Instytut Hematologii i Transfuzjologii)</b>	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM w IHiT	2013	[58]
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2016 (2018)	[59]
	Ocena skuteczności stosowania panobinostatenu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu kolejnych nawrotów MM	2016	[60]
	Ocena skuteczności stosowania izatuksymabu skojarzonego z pomalidomiedem i deksametazonem w leczeniu opornego lub nawrotowego MM	2020	[61]
<b>NICE (National Institute for Health and Care Excellence)</b>	Ocena skuteczności stosowania daratumumabu skojarzonego z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) w leczeniu pierwszego nawrotu MM	2019	[62]
	Ocena skuteczności stosowania daratumumabu skojarzonego z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) w leczeniu pierwszego nawrotu MM	2019	[62]
	Ocena skuteczności stosowania lenalidomidu skojarzonego z deksametazonem (schemat Rd) w leczeniu pierwszego nawrotu MM	2019	[63]
	Ocena skuteczności stosowania karfilzomibu skojarzonego z deksametazonem (schemat Kd) w leczeniu pierwszego nawrotu MM	2017	[64]
	Ocena skuteczności stosowania bortezomibu w monoterapii w leczeniu pierwszego nawrotu MM	2007	[65]
<b>ESMO (European Society for Medical Oncology)</b>	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2021	[66]
<b>IMWG (International Myeloma Working Group)</b>	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w nawrotowym MM	2021	[67]
<b>American Society of Clinical Oncology (ASCO), Cancer Care Ontario (CCO)</b>	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2019	[68]

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
<b>NCCN (National Comprehensive Cancer Network)</b>	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2021	[69]
<b>Alberta Health Services (AHS)</b>	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2015	[70]

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się wyłącznie do podskórnej formy podania daratumumabu co prawdopodobnie jest związane z niedawną rejestracją tej formy podania (czerwiec 2020 roku).

MM pozostaje nadal nawrotową i nieuleczalną chorobą. Zalecane jest wdrożenie leczenia I linii u wszystkich chorych z rozpoznaniem objawowym MM na podstawie kryteriów CRAB i SLiM. Sposób postępowania terapeutycznego dla nawrotowego/opornego MM w przypadku wystąpienia pierwszego nawrotu uzależniony jest od wstępnej kwalifikacji do procedury przeszczepienia szpiku w leczeniu pierwszoliniowym, w tym od wieku oraz występowania chorób współistniejących, które wpływają na stan ogólny pacjenta, jak również rodzaju zastosowanej terapii nowo zdiagnozowanego MM [16, 57–59, 66–68, 70].

### Oporność lub nawrót MM

Strategia leczenia opornego lub nawrotowego MM musi być opracowywana indywidualnie i opierać się na:

- możliwości udziału pacjenta w badaniu klinicznym (według wytycznych opracowanych przez PTOK obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD3
- stosowaniu innego (alternatywnego) schematu terapeutycznego lub poszerzenie stosowanego wcześniej schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii); zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzedni schemat trwała <6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej,
- powtórzeniu leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem — możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy,
- przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem — do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię [16, 57].

Podstawą leczenia nawrotowych i opornych postaci MM jest zasada wykorzystania leczenia opartego na bortezomibie, lenalidomidzie, pomalidomidzie oraz lekach nowszej generacji (daratumumab,



elotuzumab, karfilzomib, iksazomib, izatuksymab-irf<sup>1</sup>), w skojarzeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem. Uznawanymi opcjami pierwszego wyboru w leczeniu opornego lub nawrotowego MM są trójlekowe schematy DVd i DRd. Powyższe opcje są terapiami preferowanymi o ile możliwe jest ich stosowanie, najlepiej w układzie, na który nie rozwinęła się oporność i który nie spowoduje wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Innymi opcjami wskazywanymi do leczenia pacjentów z nawrotem i opornością MM (także osób bardzo przeleczonych) są schematy dwulekowe Vd, Kd, Id oraz schematy oparte na starszych lekach jak bendamustyna (Rysunek 6) [58–72].

Kwestię dotyczącą formy podania DARA SC poruszają najnowsze zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej (2021). Autorzy polskich zaleceń zwracają uwagę, iż aktualnie forma dożylna DARA jest zamieniana na formę podskórną. Jednocześnie nawiązują do wyników badania COLUMBA w ramach którego wykazano podobną skuteczność oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa DARA SC w porównaniu z DARA IV. W najnowszych wytycznych NCCN nie ma odniesień co do preferencji podania podskórnego lub dożylnego, niemniej zaznaczono, że wszystkie zalecenia stosowania DARA odnoszą się już do stosowania obu form podania tego leku [69]. Autorzy najnowszych wytycznych IMWG zwracają uwagę na niewątpliwą wygodę stosowania formy podskórnej [67].

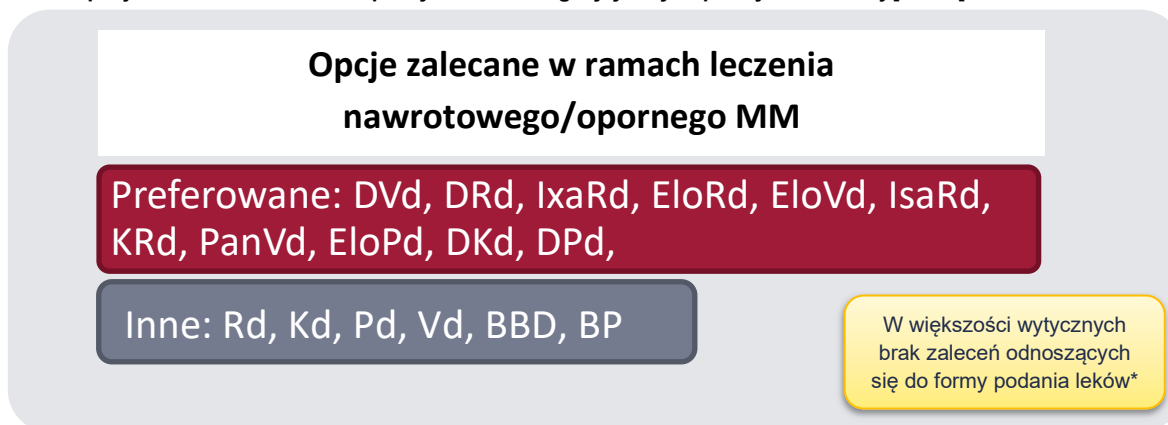
Warto także dodać, że w przypadku innego leku stosowanego w terapii MM tj. bortezomibu, który od dłuższego czasu jest dostępny w formie dożylniej i autorzy amerykańskich wytycznych (NCCN) wskazali, że preferowaną opcją podania powinna być iniekcja podskórna. Warto także dodać, że zalecany przez NICE schemat DVd uwzględnia jedynie podskórną formę podania bortezomibu [62, 69].

W toku prac nad niniejszą analizą znaleziono ponadto 2 polskie dokumenty z 2020 roku (zalecenia PTOK oraz Stanowisko Konsultanta Krajowego oraz Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów) dotyczące leczenia systemowego nowotworów w czasie trwania epidemii COVID-19 jak również informacje ze strony internetowej ESMO odnoszące się do leczenia MM w warunkach pandemii COVID-19. We wszystkich tych źródłach wskazano na konieczność modyfikacji lub dostosowania prowadzonych terapii przeciwnowotworowych w taki sposób, aby ograniczyć kontakty chorego i wizyty pacjentów w szpitalach [9, 10, 74]. Dodać trzeba, że zalecenie to spełnia forma podskórnego podania daratumumabu, której czas podania w porównaniu z kilkunastominutowym wlewem dożylnym wynosi jedynie kilka minut, pozwalając na znacznie ograniczenie czasu pobytu pacjenta w jednostce opieki zdrowotnej.

<sup>1</sup> Opcja wskazywana tylko przez NCCN i NICE

**Rysunek 6.**

**Leczenie pacjentów z nawrotem lub opornym MM według wytycznych praktyki klinicznej [58–72]**



\*NCCN uznaje iniekcję podskórną za preferowaną opcję podania bortezomibu (w odniesieniu do DARA, wytyczne NCCN odnoszą się zarówno do formy dożylną jak i do formy podskórnej). PGSz oraz IMWG wymieniają formę podskórną DARA

DVd: daratumumab + bortezomib + deksametazon

DRd: daratumumab + lenalidomid + deksametazon

IxaRd: iksazomib + lenalidomid + deksametazon

EloVd/ EloRd: elotuzumab + bortezomib + deksametazon/elotuzumab + lenalidomid + deksametazon

KRd: karfilzomib + lenalidomid + deksametazon

Rd: lenalidomid + deksametazon

Kd: karfilzomib + deksametazon

Pd: Pomalidomid + deksametazon

Vd: bortezomib + deksametazon

BBD: bendamustyna + bortezomib, deksametazon

BP: bendamustyna + prednizon

## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

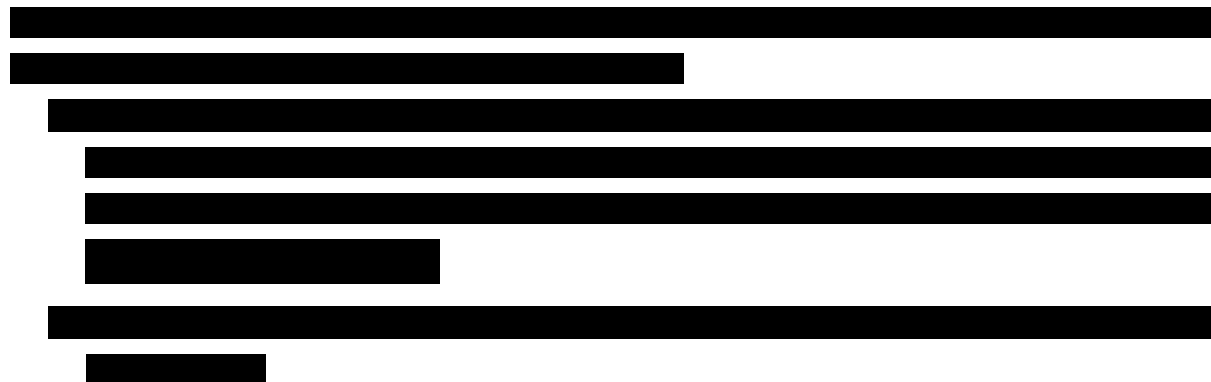
W Polsce leki stosowane w terapii opornego lub nawrotowego MM obecnie finansowane są ze środków publicznych w ramach:

- programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”,
- katalogu chemioterapii,
- katalogu aptecznego,
- katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia) [1, 75].

#### **Program lekowy B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”**

W ramach programu lekowego B.54 refundowane są następujące substancje:

- daratumumab podawany dożylnie (w schemacie DVd),
- lenalidomid (w schemacie Rd),
- pomalidomid (w schemacie Pd),
- karfilzomib (w schemacie KRd; Tabela 13) [1].



**Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0) w ramach katalogu chemioterapii (C) oraz zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem w ramach katalogu otwartego (A)**

Wykaz leków refundowanych ujętych w katalogu chemioterapii we wskazaniu szpiczak plazmocytoowy (ICD-10: C90.0), przedstawiono poniżej (Tabela 14) [1]. Jest to m.in. bortezomib stanowiący składową analizowanego schematu DVd.

Leki z grupy glikokortykoidów stosowane w MM zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem ujęte w katalogu otwartym, zaprezentowano poniżej (Tabela 15) [76]. Jest to m.in. deksametazon stanowiący składową znaczej większości schematów leczenia MM w Polsce, w tym i schematu DVd.

### **Refundacja w ramach katalogu świadczeń dodatkowych w Polsce – leczenie szpitalne (chemioterapia)**

Talidomid refundowany jest w Polsce zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 roku (180/2019/DGL) w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia), jako substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski (Tabela 16) [75].

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


**Tabela 14.**  
Leki ujęte w katalogu chemioterapii wskazane dla kodu ICD-10: C90.0 szpiczak mnogi [1, 77]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
<b>Bendamustyna<sup>a</sup></b>	Bendamustine Accord, Bendamustine Glenmark, Bendamustine STADA, Bendamustine Zentiva	B	Rp
<b>Bortezomib<sup>b</sup></b>	Bortezomib Adamed	B	Lz
	Bortezomib Accord, Bortezomib Glenmark, Bortezomib SUN, Bortezomib Zentiva	B	Rpz
<b>Bleomycyna</b>	Bleomedac	B	Lz
<b>Cisplatyna</b>	Cisplatin-Ebewe	B	Rpz
	Cisplatinum Accord	B	Rp
<b>Cyklofosfamid</b>	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu)	B	Lz
	Endoxan (tabletki)	B	Rp
<b>Cytarabina</b>	Alexan, Cytosar	B	Lz
<b>Dakarbazyne</b>	Detimedac 100 mg, Detimedac 200 mg, Detimedac 500 mg, Detimedac 1000 mg	B	Rp
<b>Doksorubicyna</b>	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	B	Lz
	Doxorubicin-Ebewe	B	Rp
<b>Doksorubicyna liposomalna pegylowana</b>	Caelyx	B	Rpz
<b>Epirubicyna</b>	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS	B	Lz
<b>Etopozyd</b>	Etoposid-Ebewe	B	Rp
	Etopozyd Accord	B	Lz
<b>Ifosfamid</b>	Holoxan	B	Lz

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
<b>Karboplatyna</b>	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	B	Lz
	Carboplatin-Ebewe	B	Rp
<b>Melfalan</b>	Alkeran	B	Rp
<b>Pleryksafor</b>	Mozobil	B	Rp
<b>Winkrystyna</b>	Vincristine Teva	B	Rp

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

a) W drugiej i następnych liniach leczenia.

b) Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej.

**Tabela 15.**  
**Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu MM [1, 77]**

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

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

**Tabela 16.**  
**Refundacja w ramach świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne (chemioterapia) [75]**

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

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

## 4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania DARA SC. Dodatkowo przedstawiono również rekomendacje finansowe dotyczące schematu DVd w leczeniu nawrotowego lub opornego MM. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz zagranicą, tj: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Niemczech (IQWiG), Francji (HAS) oraz w Australii (PBAC) i Kanadzie (CADTH). Podsumowanie wniosków z rekomendacji finansowych oraz szczegóły dotyczące rekomendacji wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (odpowiednio Tabela 17 oraz Tabela 18).

W toku przeszukiwań odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące podania podskórnego DARA. Szkocka agencja (SMC) pozytywnie odniosła się do finansowania produktu leczniczego Darzalex® stosowanego podskórnie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) lub lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd) u pacjentów z MM, którzy poddani byli uprzednio tylko jednej linii leczenia [78]. Z kolei francuska HAS pozytywnie odniosła się do finansowania DARA S.C. niezależnie od schematu w jakim jest stosowany [79]. Brak wydania rekomendacji finansowych dla schematu DVd z zastosowaniem DARA SC przez większość analizowanych agencji można tłumaczyć faktem, że podskórna forma podania leku została dopuszczona do obrotu stosunkowo niedawno tj. w maju (rejestracja FDA) i czerwcu (rejestracja EMA) 2020 roku.

Wszystkie analizowane agencje HTA pozytywnie odniosły się do finansowania schematu DVd z zastosowaniem DARA IV u pacjentów z MM, którzy przebyli co najmniej jedną linię leczenia.

**Tabela 17.**  
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania schematu DVd z zastosowaniem DARA SC oraz DARA IV w leczeniu nawrotowego lub opornego MM

Schemat terapii	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	IQWiG	CADTH	PBAC
DVd z zastosowaniem DARA SC	BR	BR	PR [78]	PR [79]	BR	BR	BR
DVd z zastosowaniem DARA IV	PR [80]	PR [62]	PR [81]	PR [82]	PR [83]	PR [84]	PR [85]

BR – brak rekomendacji; PR – pozytywna rekomendacja;

**Tabela 18.**  
Szczegółowy opis rekomendacji agencji HTA odnośnie do finansowania DARA SC oraz schematu DVd w leczeniu nawrotowego lub opornego MM

Agencja	Rekomendacja (data wydania)	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji	Ref.
<b>Schemat DVd (DARA SC)</b>			
SMC	Wrzesień 2020 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania DARA SC stosowanego w schemacie DVd lub DRd u pacjentów z MM, u których zastosowano co najmniej 1 linię leczenia	[78]
<b>Schemat DVd (DARA IV)</b>			
AOTMiT	Lipiec 2018 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania schematu DVd u pacjentów z opornym lub nawrotowym MM, u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego $\geq 2$ . Stopnia lub pacjentów, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezom b i lenalidomid.	[80]
NICE	Kwiecień 2019 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania schematu DVd u pacjentów z nawrotowym MM, u których zastosowano jedną linię leczenia	[62]
SMC	Czerwiec 2019 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania schematu DVd lub DRd u pacjentów z nawrotowym MM, u których zastosowano jedną linię leczenia	[81]
HAS	Luty 2018 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania schematu DVd u pacjentów z nawrotowym MM, u których zastosowano jedną linię leczenia	[82]

Agencja	Rekomendacja (data wydania)	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji	Ref.
<b>IQWiG</b>	Luty 2018 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania schematu DVd u pacjentów z nawrotowym MM, u których zastosowano jedną linię leczenia	[83]
<b>CADTH</b>	Październik 2017 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania schematu DVd u pacjentów z nawrotowym MM, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia	[84]
<b>PBAC</b>	Lipiec 2020 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania schematu DVd lub DRd u pacjentów z MM, w drugiej linii leczenia	[85]

BR – brak rekomendacji; PR – pozytywna rekomendacja; w – warunek finansowy;



## 5. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualnie dla pacjentów z nawrotowym lub opornym MM dostępny jest program lekowy B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”, w ramach którego refundowane są 4 leki:

- lenalidomid w schemacie Rd,
- pomalidomid w schemacie Pd,
- daratumumab w schemacie DVd,
- karfilzomib w schemacie KRd.

Zgodnie z danymi NFZ w całym 2020 roku schemat DVd otrzymało 296 pacjentów. (Tabela 19) [86].

**Tabela 19.**

**Liczba pacjentów leczonych daratumumabem w ramach programu lekowego B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”**

Lek	Populacja i linia leczenia wg kryteriów PL B.54	Liczba leczonych w 2018 roku	Liczba leczonych w 2019 roku	Liczba leczonych w 2020 roku
<b>Daratumumab (podanie dożylnie) – schemat DVd</b>	>I linia MM u pacjentów kwalifikujących się do ASCT, >III linia MM	ND	97 <sup>a</sup>	296

a) Leczenie z wykorzystaniem daratumumabu (schemat DVd) w ramach PL B.54 obowiązuje od lipca 2019 roku.

## 6. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 6.1. Populacja docelowa

[Redacted text block]

### 6.2. Interwencja

- Daratumumab w iniekcji podskórnej (SC) stosowany w schemacie z bortezomibem i deksametazonem (DVd).

Schemat dawkowania podskórnego daratumumabu pozostaje taki sam jak formy dożylniej, i można go stosować w każdym wskazaniu, w którym został zarejestrowany daratumumab w formie dożylniej. Dawkowanie podskórnej formy daratumumabu jest niezależne od masy ciała (stosowana jest jedna, stała dawka), a podanie leku trwa jedynie kilka minut, podczas gdy wlew dożylny leku trwa do kilku godzin. W porównaniu z formą dożylną, podanie podskórne daratumumabu wiąże się poprawą komfortu leczenia pacjentów, przyczyniając się do obniżenia kosztów systemu opieki zdrowotnej (związanych z pobytem pacjenta w szpitalu, zaangażowaniem personelu medycznego oraz kosztami związanymi z leczeniem zdarzeń niepożądanych związanych z infuzjami leku) oraz stanowi odpowiedź na zalecenia prowadzenia terapii onkologicznych w dobie pandemii COVID-19 [9, 10].

### 6.3. Komparator

- Daratumumab w infuzji dożyłnej (IV) stosowany w schemacie z bortezomibem i deksametazonem (DVd).

Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji (daratumumabu podawanego w iniekcji podskórnej w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [87].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 6.4. Punkty końcowe

- parametry farmakokinetyczne
- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- czas do progresji choroby,
- odpowiedź na leczenie,
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie i czas jej trwania,
- negatywny wynik dla minimalnej choroby resztkowej,
- czas do kolejnej terapii,
- przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia,
- satysfakcja z leczenia.

### 6.5. Dowody naukowe

- randomizowane badania kliniczne
- nierandomizowane badania kliniczne (w tym badania jednoramienne)
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

## 7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

### 7.1. Daratumumab

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC24 [4].

#### Mechanizm działania

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, 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 [4].

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<sub>regs</sub>) i komórek B (CD38+B<sub>regs</sub>). 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 [4].

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 [4].

## **Postać farmaceutyczna**

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór jest bezbarwny do koloru żółtego [4]. 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) [4]. 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 [4].

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) [4].

## **Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany:

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię,
- w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia [4].

## **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 [4]. 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 [88].

## **Status refundacyjny w Polsce**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku, 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)”[1].

## 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.) [4, 89].

### 7.1.1. Daratumumab – roztwór do infuzji

#### Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji [4].

Przed i po infuzji daratumumabu należy podać leki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. *Infusion-related reactions*, IRR) [4].

#### Dawkowanie

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem (schemat cyklu 3-tygodniowego):

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg masy ciała, podawana w dożylnym wlewie, zgodnie z następującym schematem dawkowania podanym poniżej (Tabela 20) [4].

**Tabela 20.**  
**Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem (schemat cyklu 3-tygodniowego) [4]**

Tygodnie	Schemat
Tygodnie 1. do 9.	raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)
Tygodnie 10. do 24. <sup>a</sup>	co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby <sup>b</sup>	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.

#### 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 [4].

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

### Reakcje związane z infuzją

DARZALEX może powodować ciężkie reakcje związane z infuzją (IRR), w tym reakcje anafilaktyczne [4].

Należy obserwować wszystkich pacjentów w trakcie infuzji pod kątem występowania IRR. U pacjentów, u których wystąpią IRR jakiegokolwiek stopnia, należy po infuzji kontynuować obserwację, aż do ustąpienia objawów [4].

W badaniach klinicznych, u około połowy pacjentów leczonych produktem leczniczym DARZALEX zgłaszano IRR [4].

Większość IRR wystąpiło podczas pierwszej infuzji i były one stopnia 1.–2. Cztery procent wszystkich pacjentów miało IRR podczas więcej niż jednej infuzji. Występowały ciężkie reakcje, obejmujące skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadciśnienie tętnicze, obrzęk krtani i płuc. Objawy głównie obejmowały zatkanie nosa, kaszel, podrażnienie gardła, dreszcze, wymioty i nudności. Rzadziej występowały: świszczący oddech, alergiczny nieżył nosa, gorączka, dyskomfort w klatce piersiowej, świąd i niedociśnienie tętnicze [4].

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia IRR, należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym DARZALEX, premedykować pacjentów z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów. Należy przerwać infuzję produktu leczniczego DARZALEX w razie wystąpienia IRR o jakimkolwiek nasileniu i w razie potrzeby należy wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne/leczenie wspomagające w celu zminimalizowania IRR. U pacjentów z IRR stopnia 1., 2. lub 3. szybkość infuzji należy zmniejszyć przy jej wznowieniu. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji związanej z infuzją (stopnia 4.), leczenie produktem leczniczym DARZALEX (patrz punkty 4.2 i 4.3) [4].

By zmniejszyć ryzyko późnych IRR, należy po infuzjach produktu leczniczego DARZALEX podawać wszystkim pacjentom doustne kortykosteroidy. Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, aby zapobiec ewentualnym powikłaniom oddechowym, należy rozważyć zastosowanie po infuzji np. wziewnych kortykosteroidów, krótko- i długodziałających leków rozszerzających oskrzela [4].

#### Neutropenia/Trombocytopenia

DARZALEX może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii [4].

Należy okresowo w trakcie terapii badać całkowitą liczbę krwinek, zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych stosowanych w schemacie podstawowym. Należy obserwować pacjentów z neutropenią, czy nie występują objawy zakażenia. Może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego DARZALEX, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. Można rozważyć leczenie wspomagające z zastosowaniem przetoczeń krwi lub podaniem czynników wzrostu [4].

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

Daratumumab wiąże się z CD38, występującym w małych ilościach na erytrocytach (ang. *red blood cells*, RBCs), co może skutkować dodatnim wynikiem pośredniego testu Coombs'a. Ten dodatni wynik może utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy od ostatniej infuzji daratumumabu [4].

Należy wspomnieć, że daratumumab, związany z RBCs, może maskować wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy pacjenta. Oznaczanie grupy krwi pacjenta – AB0 i Rh nie jest zaburzone [4].

Przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem należy przeprowadzić typowanie i skrining pacjentów. Można rozważyć badanie fenotypu przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z lokalną praktyką. Daratumumab nie wpływa na wyniki badań genotypu erytrocytów, więc można je wykonać w dowolnym czasie [4].

W razie planowanego przetoczenia krwi, należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych. W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty AB0/RhD- zgodnie z lokalną praktyką [4].

### Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (SPE) oraz immunofiksacji (IFE), stosowanych w monitorowaniu klinicznym endogennej M-proteiny. Ta interakcja może wpływać na ocenę odpowiedzi całkowitej i progresji choroby u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa [4].

### Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów leczonych produktem DARZALEX stwierdzano reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach zakończoną zgonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem DARZALEX, należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV. U pacjentów z pozytywnymi wynikami badań serologicznych na obecność HBV należy monitorować kliniczne i laboratoryjne objawy reaktywacji HBV, w trakcie i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem DARZALEX. Należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi a w razie potrzeby klinicznej rozważyć konsultację ze specjalistą z dziedziny chorób wątroby [4].

U pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja HBV podczas stosowania produktu leczniczego DARZALEX, należy wstrzymać leczenie produktem DARZALEX i wdrożyć odpowiednie leczenie. Wznowienie leczenia produktem DARZALEX u pacjentów, u których reaktywacja HBV jest odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarzami posiadającymi doświadczenie w leczeniu WZW B [4].



## Substancje pomocnicze

Każda fiołka 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. Stanowi to odpowiednio 0,46% i 1,86% zalecanej przez WHO, maksymalnej dawki dobowej sodu, wynoszącej 2 g dla osoby dorosłej [4].

## Możliwość identyfikacji produktu

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu leczniczego [4].

## **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [4].

## **Zdarzenia niepożądane**

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu (produkt leczniczy DARZALEX) przedstawiono poniżej (Tabela 21) [4].

**Tabela 21.**

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu\* (produkt leczniczy DARZALEX) u pacjentów z MM [4]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zapalenie płuc <sup>a</sup> , zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>a</sup> , neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, limfopenia, leukopenia <sup>a</sup> , zmniejszony apetyt, obrzękowa czuciowa neuropatia, ból głowy, nadciśnienie tętnicze <sup>a</sup> , kaszel <sup>a</sup> , duszność <sup>a</sup> , biegunka, nudności, wymioty, skurcze mięśni, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy <sup>a</sup> , reakcje związane z infuzją <sup>b</sup>	zakażenie dróg moczowych, grypa, hiperglikemia, hipokalcemia, migotanie przedsionków, obrzęk płuc <sup>a</sup> , zapalenie trzustki <sup>a</sup> , 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, niedo lenienie i nadciśnienie tętnicze; inne niepożądane reakcje, związane z infuzją, obejmowały: zatkanie nosa, kaszel, dreszcze, podrażnienie gardła, wymioty i nudności).

## **7.1.2. Daratumumab – roztwór do wstrzykiwań podskórnych**

### **Dawkowanie i sposób podawania – forma dożylna**

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 [4].

Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji [4].

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) [4].

### Dawkowanie

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem (schemat cyklu 3-tygodniowego):

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 22).

**Tabela 22.**  
**Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem (schemat cyklu 3-tygodniowego) [4]**

Tygodnie	Schemat
Tygodnie 1. do 9.	raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)
Tygodnie 10. do 24. <sup>a</sup>	co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby <sup>b</sup>	co 4 tygodnie

a) Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 3 tygodnie podaje się w 10. tygodniu.

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

### Sposób podawania

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

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

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

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

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

Podczas terapii produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie należy podawać innych produktów leczniczych do stosowania podskórnego w to samo miejsce, co DARZALEX [4].

## **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu [4].

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

DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może powodować ciężkie i (lub) poważne IRR, w tym reakcje anafilaktyczne. W badaniach klinicznych, około 11% (52/490) pacjentów doświadczyło IRR. Większość IRR wystąpiło po pierwszym wstrzyknięciu i były one stopnia 1-2. IRR występujące przy kolejnych wstrzyknięciach stwierdzano u mniej niż 1% pacjentów [4].

Mediana czasu do wystąpienia IRR po wstrzyknięciu produktu DARZALEX wyniosła 3,7 godziny (zakres 0,15-83 godzin). Większość IRR wystąpiła w dniu leczenia. Późniejsze IRR wystąpiły u mniej niż 1% pacjentów [4].

Objawy przedmiotowe i podmiotowe IRR mogą obejmować objawy ze strony układu oddechowego, takie jak: przekrwienie błony śluzowej nosa, kaszel, podrażnienie gardła, alergiczny nieżyt nosa, świszczący oddech, a także gorączkę, ból w klatce piersiowej, świąd, dreszcze, wymioty, nudności i niedociśnienie. Wystąpiły ciężkie reakcje, w tym: skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadciśnienie i tachykardia [4].

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

By zmniejszyć ryzyko późnych IRR, należy po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX podawać wszystkim pacjentom doustne kortykosteroidy. Pacjenci z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie mogą po wstrzyknięciu wymagać podania dodatkowych produktów leczniczych, aby zapobiec powikłaniom oddechowym. U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc należy

rozważyć zastosowanie po wstrzyknięciu produktów leczniczych (np. krótko i długo działających leków rozszerzających oskrzela i wziewnych kortykosteroidów) [4].

### Neutropenia/Trombocytopenia

DARZALEX może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii [4].

Należy okresowo w trakcie terapii badać całkowitą liczbę krwinek, zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych stosowanych w schemacie podstawowym. Należy obserwować pacjentów z neutropenią, czy nie występują objawy zakażenia. Może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego DARZALEX, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. U pacjentów z mniejszą masą ciała otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, obserwowano większy odsetek neutropenii; nie wiązało się to jednak z większym odsetkiem ciężkich infekcji. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. Można rozważyć leczenie wspomagające z zastosowaniem przetoczeń krwi lub podaniem czynników wzrostu [4].

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

Daratumumab wiąże się z CD38, występującym w małych ilościach na erytrocytach (ang. red blood cells, RBCs), co może skutkować dodatnim wynikiem pośredniego testu Coombs'a. Ten dodatni wynik może utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy od ostatniego podania daratumumabu. Należy wspomnieć, że daratumumab, związany z RBCs, może maskować wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy pacjenta. Oznaczanie grupy krwi pacjenta – AB0 i Rh nie jest zaburzone [4].

Przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem należy przeprowadzić typowanie i skrining pacjentów. Można rozważyć badanie fenotypu przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z lokalną praktyką. Daratumumab nie wpływa na wyniki badań genotypu erytrocytów, więc można je wykonać w dowolnym czasie [4].

W razie planowanego przetoczenia krwi, należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych (patrz punkt 4.5). W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty AB0/RhD - zgodnie z lokalną praktyką [4].

### Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (SPE) oraz immunofiksacji (IFE), stosowanych w monitorowaniu klinicznym endogennej M-proteiny (patrz punkt 4.5). Ta interakcja może wpływać na ocenę odpowiedzi całkowitej i progresji choroby u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa [4].

### Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów leczonych produktem DARZALEX stwierdzano reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach zakończoną zgonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem DARZALEX, należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV. U pacjentów z pozytywnymi wynikami badań serologicznych na obecność HBV należy monitorować kliniczne i laboratoryjne objawy reaktywacji HBV, w trakcie i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem DARZALEX. Należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi a w razie potrzeby klinicznej rozważyć konsultację ze specjalistą z dziedziny chorób wątroby. U pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja HBV podczas stosowania produktu leczniczego DARZALEX, należy wstrzymać leczenie produktem DARZALEX i wdrożyć odpowiednie leczenie. Wznowienie leczenia produktem DARZALEX u pacjentów, u których reaktywacja HBV jest odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarzami posiadającymi doświadczenie w leczeniu WZW B [4].

### Masa ciała (> 120 kg)

Istnieje możliwość zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych u pacjentów o masie ciała >120 kg [4].

### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego [4].

Ten produkt leczniczy zawiera również mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu” [4].

### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [4].

### **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%) [4].

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu (produkt leczniczy DARZALEX) przedstawiono poniżej (Tabela 23) [4].

Tabela 23.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu\* (produkt leczniczy DARZALEX) u pacjentów z MM [4]**

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

a) Wskazuje zbiorczy termin.

## 7.2. Bortezomib

### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XX32 [36, 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 [36, 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 [36, 90].

### **Postać farmaceutyczna**

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Biały lub białawy liofilizowany proszek bądź zbrylony proszek [36, 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 [36, 90].

### **Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Skojarzona terapia z deksametazonem: Bortezomib podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 [36, 90].

### Sposób podania

Bortezomib Accord 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny wyłącznie do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych [36, 90] .

Bortezomib Accord 3,5 mg i Bortezomib SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych [36, 90].

Bortezomibu nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem [36, 90].

### *Wstrzyknięcie dożylne*

Rozcieńczony roztwór produktu należy podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia w formie bolusa, trwającego od 3 do 5 sekund, do żył obwodowych lub przez centralny dostęp żylny, po którym wkłucie powinno zostać przepłukane roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Między kolejnymi dawkami powinny upłynąć co najmniej 72 godziny [36, 90].

### *Wstrzyknięcie podskórne*

Rozcieńczony roztwór bortezominu należy podawać w postaci podskórnego wstrzyknięcia w udo (prawe lub lewe) lub brzuch (po prawej lub lewej stronie). Roztwór należy wstrzykiwać podskórnie, pod kątem 45-90°. Należy zmieniać strony podczas kolejnych wstrzyknięć. W razie wystąpienia miejscowej reakcji po wstrzyknięciu podskórnym produktu leczniczego, zaleca się podawać podskórnie roztwór bortezomibu o mniejszym stężeniu (lub zmianę na podawanie dożylne. Gdy bortezomib podaje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z zaleceniami podawania w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych [36, 90].

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W przypadku stosowania bortezomibu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy przed rozpoczęciem leczenia sprawdzić specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania tych produktów, ujęte w ich ChPL. W przypadku stosowania talidomidu należy wykluczyć ciążę u pacjentki i zalecić jej stosowanie metod zapobiegania ciąży [36, 90].

### *Podanie dooponowe*

Stwierdzano zgony po przypadkowym podaniu produktu bortezomibu dooponowo. Bortezomib jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych. Nie wolno podawać bortezomibu dooponowo [36, 90].

### *Działanie toksyczne na przewód pokarmowy*



Podczas leczenia bortezomibem bardzo często występują objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w tym: nudności, biegunka, wymioty i zaparcia. Obserwowano niezbyt częste przypadki niedrożności jelit ;z tego względu pacjenci z zaparciami powinni być uważnie monitorowani [36, 90].

### *Toksyczność hematologiczna*

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

kolonie granulocytów. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów w przypadku powtarzających się opóźnień w podaniu cyklu [36, 90].

#### *Uczynnienie wirusa półpaśca*

U pacjentów przyjmujących bortezomib zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, całkowita częstość reaktywacji wirusa półpaśca była częstsza w grupie pacjentów leczonych bortezomib+melfalan+prednizon w porównaniu ze skojarzoną terapią melfalan + prednizon (odpowiednio 14% w porównaniu z 4%). U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002) częstość zakażenia wirusem półpaśca wyniosła 6,7% w ramieniu BzR-CAP i 1,2% w ramieniu R-CHOP [36, 90].

#### *Zakażenie i reaktywacja wirusa WZW typu B (HBV)*

Gdy rytuksymab ma być stosowany w skojarzeniu z bortezomibem, należy zawsze przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie obecności HBV u pacjentów zagrożonych infekcją HBV. Nosiciele WZW B i pacjentów z WZW B w wywiadzie należy dokładnie obserwować pod kątem objawów klinicznych i wyników laboratoryjnych wskazujących na czynne zakażenie HBV w trakcie jak i po terapii skojarzonej rytuksymabem z bortezomibem. Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową [36, 90].

#### *Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)*

U pacjentów leczonych bortezomibem bardzo rzadko stwierdzano przypadki zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC), skutkujące PML i zgonem. Pacjenci z rozpoznaniem PML otrzymywali wcześniej towarzyszącą terapię immunosupresyjną. Większość przypadków PML rozpoznano w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki bortezomibu. Jako część diagnozy różnicowej zaburzeń OUN należy regularnie badać pacjentów, czy nie występują u nich nowe objawy neurologiczne lub pogorszenie obecnych, lub objawy wskazujące na PML. W razie podejrzenia PML należy skierować pacjentów do specjalisty w leczeniu PML oraz rozpocząć odpowiednią diagnostykę PML. Należy odstawić bortezomib w razie rozpoznania PML [36, 90].

#### *Neuropatia obwodowa*

Bardzo często leczenie bortezomibem wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Obserwowano też przypadki występowania ciężkiej neuropatii ruchowej z towarzyszącą jej lub nie, obwodową neuropatią czuciową. Zapadalność na neuropatię obwodową zwiększa się już po krótkim okresie stosowania leku, a jej największe nasilenie obserwowano w piątym cyklu leczenia. Pacjentów należy uważnie obserwować w kierunku następujących objawów neuropatii: uczucie pieczenia, hiperestezja, hipostezja, parestezja, uczucie dyskomfortu, ból neuropatyczny lub osłabienie. W badaniu klinicznym III fazy, które porównywało podawanie bortezomibu w postaci dożylną z podskórną, częstość występowania zdarzeń neuropatii obwodowej stopnia  $\geq 2$  wynosiła 24% w grupie wstrzyknięć podskórnych i 41% w grupie wstrzyknięć dożylnych ( $p=0,0124$ ). Neuropatia

obwodowa stopnia  $\geq 3$  wystąpiła u 6% pacjentów w grupie terapii podskórnej w porównaniu z 16% w grupie terapii dożylniej ( $p=0,0264$ ). Częstość występowania wszystkich stopni neuropatii obwodowej podczas podawania dożylnie bortezomibu była niższa we wcześniejszych badaniach niż w badaniu MMY-3021. Pacjenci, u których stwierdza się wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie przebiegu już istniejącej neuropatii obwodowej, powinni zostać poddani badaniu neurologicznemu. Może być wymagana zmiana dawki, schematu stosowania lub drogi podania na podskórną. Stosowano różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie objawowe. Należy rozważyć wczesną i regularną obserwację objawów i ocenę neurologiczną neuropatii polekowej u pacjentów otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z produktami leczniczymi związanymi z wystąpieniem neuropatii (np. talidomid). Należy także rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Poza neuropatią obwodową, także neuropatia autonomicznego układu nerwowego może przyczyniać się do występowania niektórych działań niepożądanych, takich jak: zależne od pozycji ciała niedociśnienie i ciężkie zaparcia z niedrożnością jelit. Dane dotyczące neuropatii autonomicznego układu nerwowego i jej wpływu na wyżej wymienione działania niepożądane są ograniczone [36, 90].

### *Drgawki*

Drgawki zgłaszano niezbyt często u pacjentów, u których w wywiadzie nie stwierdzono drgawek ani padaczki. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju drgawek [36, 90].

### *Niedociśnienie*

Leczeniu bortezomibem towarzyszy często hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała. Większość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia, ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których podczas leczenia bortezomibem (podawanym dożylnie) występowało niedociśnienie ortostatyczne, przed rozpoczęciem leczenia nie zgłaszali jego występowania. U większości pacjentów wymagane było leczenie niedociśnienia ortostatycznego. U nielicznych pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym występowały epizody omdlenia, hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała nie były ściśle związane z wlewem bortezomibu w bolusie. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, niemniej może być ono częściowo spowodowane neuropatią układu autonomicznego. Neuropatia układu autonomicznego może być związana z podawaniem bortezomibu albo bortezomib może nasilać już istniejące schorzenie, takie jak: neuropatia cukrzycowa lub amyloidowa. Należy zachować ostrożność lecząc pacjentów z omdleniami w wywiadzie otrzymujących leki mogące powodować niedociśnienie lub odwodnionych wskutek nawracających biegunek lub wymiotów. W leczeniu hipotonii ortostatycznej/niedociśnienia zależnego od pozycji ciała może być wymagane dostosowanie dawek leków przeciwnadciśnieniowych, ponowne nawodnienie, podanie mineralokortykosteroidów i (lub) sympatykomimetyków. Pacjentów należy poinstruować, by zasięgnęli porady lekarza, gdy zaobserwują u siebie następujące objawy: zawroty głowy, zamroczenie i okresowo występujące omdlenia [36, 90].

*Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)*  
Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu PRES u pacjentów leczonych bortezomibem. Zespół PRES jest rzadkim, często odwracalnym, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, który może dawać następujące objawy: napady drgawkowe, nadciśnienie, bóle głowy, letarg, splątanie, ślepotę i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne. Rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu ze wskazaniem na magnetyczny rezonans jądrowy (ang. Magnetic Resonance Imaging, MRI). U osób, u których wystąpił PRES zaleca się odstawienie bortezomibu [36, 90].

#### *Niewydolność serca*

Podczas leczenia bortezomibem zaobserwowano ostry rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca i (lub) wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Zatrzymanie płynów może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca. Pacjenci, u których występuje choroba serca lub u których są obecne czynniki ryzyka jej wystąpienia, powinni być ściśle monitorowani [36, 90].

#### *Badania elektrokardiograficzne (EKG)*

W badaniach klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego [36, 90].

#### *Choroby płuc*

Wśród pacjentów otrzymujących bortezomib w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznannej etiologii, takich jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. acute respiratory distress syndrome, ARDS). Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem pacjentów. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia, w celu określenia stanu wyjściowego do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu. W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (np. kaszel, duszność) należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i wdrożyć właściwe leczenie. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem terapii bortezomibem. W badaniu klinicznym dwóch pacjentów (z dwóch), otrzymujących dużą dawkę cytarabiny (2 g/m<sup>2</sup> na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny równocześnie z daunorubicyną i bortezomibem z powodu nawrotu ostrej białaczki szpikowej, zmarło w wyniku ARDS we wczesnym etapie terapii, a badanie zostało zakończone. Dlatego też nie jest zalecane takie leczenie w skojarzeniu z dużą dawką cytarabiny (2 g/m<sup>2</sup> na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny [36, 90].

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Powikłania dotyczące nerek są częste wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie obserwować [36, 90].

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Bortezomib jest metabolizowany przy udziale enzymów wątrobowych. Całkowite narażenie na bortezomib zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; tym pacjentom należy podawać zmniejszone dawki bortezomibu i uważnie obserwować czy nie występują objawy toksyczności [36, 90].

### *Reakcje wątroby*

U pacjentów otrzymujących bortezomib i towarzyszące produkty lecznicze z powodu poważnych zaburzeń medycznych, w rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie niewydolności wątroby. Inne obserwowane zaburzenia czynności wątroby obejmują zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię oraz zapalenie wątroby. Zmiany te mogą być odwracalne po odstawieniu bortezomibu [36, 90].

### *Zespół rozpadu guza*

Ponieważ bortezomib jest produktem cytotoksycznym i może gwałtownie zabijać nowotworowe komórki plazmatyczne i komórki MCL, mogą pojawić się powikłania w postaci zespołu rozpadu guza. Dużym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza obarczeni są pacjenci, u których przed leczeniem masa nowotworu była duża. Pacjentów tych należy uważnie monitorować i podjąć odpowiednie środki ostrożności [36, 90].

### *Skojarzone stosowanie produktów leczniczych*

Należy ściśle obserwować pacjentów, którym bortezomib podaje się w skojarzeniu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania bortezomibu w skojarzeniu z substratami CYP3A4 lub CYP2C19. U pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne leki hipoglikemizujące należy potwierdzić prawidłowe parametry czynności wątroby i zachować ostrożność [36, 90].

### *Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi*

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcje typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z towarzyszącą wysypką oraz proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek, obserwowano niezbyt często. W razie pojawienia się poważnych reakcji bortezomib należy odstawić [36, 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 [36, 90].

## Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem bortezomibu (przedstawiono poniżej (Tabela 21) [36, 90].

Tabela 24.

**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem bortezomibu u pacjentów z MM [36, 90]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
<p>małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość*, zmniejszenie apetytu, neuropatie*, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból, nudności i wymioty*, biegunka*, zaparcia, ból mięśniowo-kostny, gorączka*, zmęczenie, astenia,</p>	<p>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</p>

## 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 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku finansowaniu ze środków publicznych podlegają produkty lecznicze Bortezomib Accord, Bortezomib Glenmark, Bortezomib SUN, Bortezomib Zentiva i Bortezomib Adamed [1].

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

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

Tabela 25.

**Preparaty bortezomibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [77]**

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

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

\*Podmiot odpowiedzialny.

\*\*Wytwórca.

## 7.3. Deksametazon

### Grupa farmakoterapeutyczna

Kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy. Kod ATC: H02AB02 [92–94].

### 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 [92, 94].

Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż predyzolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne [92, 94].

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 [92, 94].

## **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 [93].

4 mg tabletki: Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki ze ściętymi krawędziami, z linią podziału po jednej stronie (grubość: 2,5–3,5 mm; średnica: 5,7–6,3 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki. Każda tabletka zawiera 4 mg deksametazonu [92].

8 mg tabletki: Białe lub prawie białe, owalne tabletki z linią podziału po jednej stronie (grubość: 3,5–5,5 mm; długość: 8,7–9,3 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki. Każda tabletka zawiera 8 mg deksametazonu [92].

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 [94].

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 [94].

## **Wskazania do stosowania**

Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami. Pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu [93].

### **Choroby neurologiczne**

Obrzęk mózgu (wyłącznie z objawami zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego potwierdzonego badaniem przy użyciu tomografii komputerowej) wywołany guzem mózgu, interwencją neurochirurgiczną, ropniem mózgu [92].

### **Choroby płuc i dróg oddechowych**

Zaostrzenie objawów astmy w przypadkach, w których właściwe jest użycie kortykosteroidów doustnych (OCS – ang. *oral corticosteroids*), krup [92].

### **Choroby dermatologiczne**

Początkowy etap leczenia rozległych, poważnych, ostrych chorób skóry wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów, np. erythrodermia (złuszczające zapalenie skóry), pęcherzyca zwykła [92, 94].



## **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) [92]

Poważny postępujący przebieg aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów np. szybko postępujące destrukcyjne formy choroby i (lub) objawy pozastawowe [92].

Poważny układowy przebieg młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (choroba Still'a) [92].

Zapalenie mięśni [94].

## **Choroby hematologiczne**

Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych [92].

## **Choroby zakaźne**

Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wyłącznie w połączeniu z terapią przeciwnieinfekcyjną [92].

## **Choroby onkologiczne**

Opieka paliatywna w chorobach nowotworowych [92].

Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi [92, 94].

Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarnicznego, w połączeniu z innymi lekami [92, 94].

Przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego [94].

## **Inne choroby**

Profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych, w ramach terapii przeciwwymiotnej [92].

## **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 [92–94].

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 [92, 94].

**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 [92, 94].

#### Sposób podawania

Deksametazon należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego. Należy unikać spożywania napojów zawierających alkohol lub kofeinę [92, 94].

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 [92, 94].

Gdy schemat leczenia co drugi dzień, nie jest możliwy, całą dawkę dobową glikokortykosteroidu zazwyczaj można podać rano jako dawkę pojedynczą; Jednakże, niektórzy pacjenci wymagają podzielenia dobowej dawki glikokortykosteroidów [92, 94].

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### *Niedoczynność kory nadnerczy*

Niedoczynność kory nadnerczy, która jest spowodowana leczeniem glikokortykosteroidem, może – w zależności od dawki i czasu trwania leczenia – utrzymywać się przez wiele miesięcy, a w niektórych przypadkach nawet ponad rok od zakończenia leczenia. Podczas leczenia deksametazonem z powodu szczególnych warunków stresu fizycznego (uraz, zabieg, poród itp.) konieczne może być tymczasowe zwiększenie dawki. Ze względu na potencjalne ryzyko w warunkach związanych ze stresem należy oznaczyć poziom kortyzolu we krwi pacjentów poddawanych długotrwałej terapii. Nawet w przypadkach wydłużonej niedoczynności kory nadnerczy po zakończeniu leczenia podawanie glikokortykosteroidów może być konieczne w sytuacjach związanych ze stresem

fizycznym. Ostra postać niedoczynności kory nadnerczy wywołanej terapią może zostać zminimalizowana dzięki łagodnemu zmniejszaniu dawki do momentu planowanego zakończenia leczenia [92, 94].

Leczenie deksametazonem powinno być wdrażane wyłącznie w przypadku najpoważniejszych wskazań i – jeżeli to konieczne – z dodatkowym celowanym leczeniem przeciwnieinfekcyjnym w następujących chorobach:

- ostre infekcje wirusowe (Herpes zoster, Herpes simplex, Varicella, opryszczkowe zapalenie rogówki),
- przewlekłe aktywne zapalenie wątroby z obecnością antygenu HbsAG,
- od około 8 tygodni przed do 2 tygodni po szczepieniu z użyciem żywej szczepionki,
- układowe mykozy i pasożyty (np. zakażenie mątwikiem),
- choroba Heine Medina (polio),
- zapalenie węzłów chłonnych po szczepieniu BCG,
- ostre i przewlekłe zakażenia bakteryjne,
- w przypadku przebytej gruźlicy (ryzyko reaktywacji) stosować tylko pod osłoną leków przeciwgruźliczych,
- zdiagnozowana lub podejrzewana węgorkowica (zakażenie nicieniami); leczenie glikokortykosteroidami może prowadzić do masywnej infekcji węgorkiem, jego rozprzestrzenienia się w organizmie i rozległej migracji larw [92, 94].

Ponadto leczenie deksametazonem powinno być wdrażane wyłącznie z poważnych wskazań i – jeżeli to konieczne – należy stosować dodatkowe specyficzne sposoby leczenia w przypadku:

- wrzodów żołądka lub jelit,
- poważnej osteoporozy (ponieważ kortykosteroidy mają negatywny wpływ na bilans wapniowy),
- nieuregulowanego nadciśnienia tętniczego,
- nieuregulowanej cukrzycy,
- zaburzeń psychiatrycznych (w tym w wywiadzie),
- jaskry zamkniętego kąta i jaskry otwartego kąta,
- owrzodzenia rogówki i urazów rogówki,
- ciężkiej niewydolność serca [92, 94].

### *Reakcja anafilaktyczna*

Może dojść do poważnych reakcji anafilaktycznych [92, 94].

### *Zapalenie ścięgna*

Ryzyko wystąpienia zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna zwiększa się u pacjentów leczonych jednocześnie glikokortykosteroidami i fluorochinolonami [92, 94].

### *Miastenia gravis*

*Miastenia gravis* obecna przed rozpoczęciem leczenia deksametazonem może w początkowej fazie kuracji ulec zaostrzeniu [92, 94].

#### *Zaburzenia widzenia*

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów [92, 94].

#### *Wady narządu wzroku*

Układowe leczenie glikokortykosteroidami może spowodować chorioretinopatię, która może prowadzić do pogorszenia wzroku lub nawet jego utraty [92, 94].

Długotrwałe stosowanie kortykosterydów może wywołać zaćmę podtorebkową tylną, jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwu wzrokowego i może zwiększyć ryzyko wtórnych zakażeń oka spowodowanych przez grzyby lub wirusy [92, 94].

Kortykosteroidy powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z opryszczką oka ze względu na możliwość perforacji rogówki [92, 94].

#### *Perforacja jelita*

Ze względu na ryzyko perforacji jelita deksametazon musi być stosowany wyłącznie z nagłych wskazań i pod odpowiednią kontrolą w przypadku:

- poważnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- zapalenia uchyłków,
- zespolenia jelitowo-jelitowego (bezpośrednio po zabiegu) [92, 94].

Oznaki podrażnienia otrzewnej po perforacji żołądkowo-jelitowej mogą nie wystąpić u pacjentów otrzymujących wysokie dawki glikokortykosteroidów [92, 94].

#### *Cukrzyca*

Podczas podawania deksametazonu osobom chorym na cukrzycę należy wziąć pod uwagę większe zapotrzebowanie na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe [92, 94].

#### *Choroby układu krążenia*

Podczas leczenia deksametazonem konieczna jest regularna kontrola ciśnienia krwi, zwłaszcza podczas podawania większych dawek produktu oraz u pacjentów z nieuregulowanym nadciśnieniem.

Ze względu na ryzyko zaostrzenia objawów choroby pacjenci z ciężką niewydolnością serca powinni pozostawać pod uważną obserwacją [92, 94].

U pacjentów leczonych wysokimi dawkami deksametazonu może wystąpić bradykardia. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu kortykosteroidów u pacjentów, którzy niedawno przebyli zawał serca, ze względu na doniesienia o przypadkach pęknięcia serca [92, 94].

### *Zakażenia*

Leczenie deksametazonem może maskować objawy istniejącej lub rozwijającej się infekcji, utrudniając przez to diagnozę. Długie stosowanie nawet małych ilości deksametazonu prowadzi do zwiększonego ryzyka zakażenia, również przez mikroorganizmy, które w innych okolicznościach rzadko wywołują infekcje (tak zwane infekcje oportunistyczne) [92, 94].

### *Szczepienia*

Szczepienia szczepionkami nieaktywnymi można wykonywać w każdym momencie. Jednakże należy pamiętać, że reakcja odpornościowa, i w konsekwencji skuteczność szczepionki, może być osłabiona w przypadku większych dawek kortykoidów [92, 94].

Podczas długotrwałej kuracji deksametazonem zalecane są regularne kontrolne wizyty lekarskie (obejmujące badania wzroku raz na trzy miesiące) [92, 94].

### *Zaburzenia metaboliczne*

Podczas podawania dużych dawek należy kontrolować przyjmowanie właściwej ilości wapnia, ograniczenie spożycia sodu, a także stężenie potasu w surowicy. W zależności od czasu trwania terapii oraz przyjmowanej dawki można oczekiwać negatywnego wpływu na metabolizm wapnia, co oznacza potrzebę wprowadzenia profilaktyki osteoporozy. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka, takimi jak predyspozycje genetyczne, podeszły wiek, po menopauzie, niedobór białek i wapnia w diecie, nałogowe palenie papierosów, nadmierne spożycie alkoholu, a także zbyt mała aktywność fizyczna. Profilaktyka obejmuje spożywanie właściwej ilości wapnia i witaminy D oraz aktywność fizyczną. Należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia w przypadku zdiagnozowanej wcześniej osteoporozy [92, 94].

Kortykosteroidy trzeba stosować ostrożnie u pacjentów z migreną, ponieważ mogą one powodować zatrzymanie płynów [92, 94].

### *Zmiany psychologiczne*

Zmiany psychologiczne przyjmują różne formy, a najczęstszą z nich jest euforia. Mogą także wystąpić depresja, reakcje psychotyczne i skłonności samobójcze [92, 94].

Powyższe zaburzenia mogą być poważne. Zwykle pojawiają się w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia przyjmowania leku. Częściej występują po większych dawkach produktu. Większość z tych problemów znika po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu terapii. Jednakże jeżeli tego typu problemy się pojawiają, mogą wymagać leczenia. W kilku przypadkach problemy ze zdrowiem psychicznym wystąpiły po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu przyjmowania produktu [92, 94].

#### *Obrzęk mózgu lub zwiększone ciśnienie śródczaszkowe*

Kortykosteroidów nie należy stosować w przypadku urazów głowy, gdyż nie będą raczej w takich przypadkach skuteczne, a mogą być nawet szkodliwe [92, 94].

#### *Zespołu rozpadu guza*

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza, dotyczyło to pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, leczonych deksametazonem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności i ściśle kontrolować pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zespołu rozpadu guza, do której należą pacjenci z wysokim indeksem proliferacyjnym, dużym rozmiarem guza oraz o dużej wrażliwości na leki cytotoksyczne [92, 94].

#### *Wstrzymanie leczenia*

Dawkę glikokortykosteroidów należy zmniejszać stopniowo [92, 94].

Należy rozważyć następujące zagrożenia związane z przerwaniem lub zaprzestaniem długotrwałego podawania produktu:

- zaostrzenie lub nawrót choroby, ostra niewydolność nerek, zespół odstawienia kortykosteroidów („zespół odstawienia” może obejmować gorączkę, ból mięśni i stawów, zapalenie błony śluzowej nosa (nieżyt błony śluzowej nosa), utratę masy ciała, świąd skóry i stan zapalny oka (zapalenie spojówek)),
- niektóre choroby wirusowe (ospa wietrzna, odra) u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami mogą mieć bardzo poważny przebieg,
- szczególnie narażone są dzieci oraz osoby z upośledzonym układem odpornościowym, które nie przechodziły jeszcze ospy wietrznej lub odry; jeżeli w trakcie leczenia deksametazonem osoby te będą miały kontakt z osobami chorymi na odrę lub ospę wietrzną, należy – w razie konieczności – zastosować działania profilaktyczne [92, 94].

#### *Inne*

Po podaniu kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym zgłaszano przełom w przebiegu guza chromochłonnego, niekiedy zakończony zgonem. Kortykosteroidy należy stosować tylko po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w przypadku pacjentów, u których podejrzewa się lub stwierdzono występowanie guza chromochłonnego [92, 94].

### Dzieci i młodzież

Kortykosteroidy powodują, zależne od dawki, zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci oraz nastolatków, ponieważ mogą wywoływać wcześniejsze zamykanie nasad kości, które może być nieodwracalne. Wobec tego, podczas długotrwałej kuracji deksametazonem, wskazania do stosowania produktu u dzieci muszą być bardzo poważne, a tempo wzrostu dzieci należy regularnie sprawdzać [92, 94].

Dostępne dane wskazują na występowanie długotrwałych zdarzeń niepożądanych wpływających na rozwój neurologiczny wcześniaków z przewlekłą chorobą płuc po rozpoczęciu wczesnego leczenia (<96 godzin) w dawce początkowej 0,25 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę [92, 94].

### Osoby w podeszłym wieku

Skutki uboczne układowego stosowania kortykosteroidów mogą mieć poważne konsekwencje, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, z osteoporozą, nadciśnieniem tętniczym, hipokaliemią, cukrzycą, podatnych na infekcje oraz atrofię skóry. W celu uniknięcia reakcji zagrażających życiu wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna [92, 94].

### Wpływ na badania diagnostyczne

Glikokortykosteroidy mogą hamować reakcję skóry na testy alergiczne. Mogą także wpływać na wynik testu redukcji błękitu nitrotetrazoliowego do wykrywania zakażeń bakteryjnych, dając wyniki fałszywie ujemne [92, 94].

### Uwagi na temat dopingu

Wykonywanie testów dopingowych w trakcie przyjmowania deksametazonu może skutkować wynikiem pozytywnym [92, 94].

Produkt leczniczy Dexamethasone Krka zawiera laktozę. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego [92, 94].

## **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 [92–94].

### **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 [92–94]. Zwykle występujące skutki uboczne krótkotrwałej kuracji deksametazonem (dni/tygodnie) obejmują przyrost masy ciała, zaburzenia psychologiczne, nietolerancję glukozy oraz przejściową niedoczynność kory nadnerczy. Długotrwałe leczenie deksametazonem (miesiące/lata) zwykle powoduje otyłość brzuszną, wrażliwość skórą, atrofię mięśni, osteoporozę, zahamowanie wzrostu i długotrwałą niewydolność nadnerczy (szczegóły przedstawiono powyżej w sekcji – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) [92–94]. 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 [93].

### **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 [93].

### **Status refundacyjny w Polsce**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku, deksametazon (produkty lecznicze Dexamethasone Krka®, Demezón, Pabi-Dexamethason®) jest dostępny z odpłatnością ryczałtową w ramach katalogu otwartego [1].

### **Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce**

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



**Tabela 26.**  
**Preparaty deksametazonu<sup>a</sup> dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [77]**

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

\*Podmiot odpowiedzialny.

\*\*Wytwórca.

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

## 8. Bibliografia

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/859bf3ee-0833-47da-aa30-e4596500dc78>.
2. FDA C for DE and. (2020) FDA approves daratumumab and hyaluronidase-fihj for multiple myeloma. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-daratumumab-and-hyaluronidase-fihj-multiple-myeloma> (19.11.2020).
3. EMA. (2020) Assessment report. Darzalex. International non-proprietary name: daratumumab. Procedure No. EMEA/H/C/004077/X/0032. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-x-0032-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-x-0032-epar-assessment-report-extension_en.pdf).
4. CHPL Darzalex (daratumumab). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200603148292/anx\\_148292\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200603148292/anx_148292_pl.pdf).
5. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, i in. (2020) Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 7(5):e370–e380.
6. Chari A, Rodriguez-Otero P, McCarthy H, Suzuki K, Hungria V, Balari AS, Perrot A, Hulin C, Magen H, Iida S, Maisnar V, Karlin L, Pour L, Parasrampur DA, Masterson T, i in. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label Phase II study. *British Journal of Haematology* n/a(n/a):
7. Shibayama H, Matsumoto M, Kosugi H, Shibayama K, Yamazaki H, Iida S. (2020) Subcutaneous delivery of daratumumab in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*.
8. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schecter J, Amin H, Qin X, i in. (2016) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 375(8):754–766.
9. Wysocki PJ, Kwinta Ł, Potocki P, Wojtukiewicz MZ, Radecka B, Tomczak P, Jarzab M, Kawecki A, Krzakowski M. (2020) Leczenie systemowe pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 6:1–5.
10. Stanowisko Konsultanta Krajowego oraz Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów dotyczące opieki nad chorymi hematologicznymi podczas epidemii COVID-19. Dostęp: <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/news/id/3881-stanowisko-konsultanta-krajowego-oraz-polskiego-towarzystwa-hematologow-i-transfuzjologow-dotyczace-opieki-nad-chorymi-hematologicznymi-podczas-epidemii-covid-19> (10.12.2020).
11. Podskórne podawanie leków powinno być preferowane także po wygaśnięciu pandemii. Wywiad z prof. Hus. Dostęp: <https://www.medexpress.pl/podskorne-podawanie-lekow-powinno-byc-preferowane-takze-po-wygasnieciu-pandemii/78030>.
12. Jamroziak K. (2013) Wytyczne PTOK. Nowotwory z komórek plazmatycznych. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_20\\_Nowotwory\\_z\\_komerek\\_plazmatycznych\\_20130301.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_20_Nowotwory_z_komerek_plazmatycznych_20130301.pdf).
13. Dmoszyńska A. Nowotwory limfoproliferacyjne. Gammapatie monoklonalne. Szpiczak plazmocytowy, w: *Interna Szczeklika 2019* Kraków 2019.
14. WHO. (2008) CSIOZ: Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Dostęp: [https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user\\_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi\\_56a8f5a554a18.pdf](https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf).
15. WHO. ICD-11 codes. Dostęp: <https://icd.who.int/> (21.10.2019).
16. Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pięrkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Małkowski B, Druzd-Sitek A, Robak T, i in. (2018) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2018/2019. *Acta Haematologica Polonica* 49(4):157–206.
17. Kazandjian D. (2016) Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin. Oncol.* 43(6):676–681.
18. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A. (2019) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Dostęp: [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2017.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf).

19. 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](https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytowy.pdf).
20. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Joanna Didkowska. (2018) KRN. NOWOTWORY ZŁOŚLIWE W POLSCE W 2016 ROKU. Dostęp: [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2016.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf).
21. KRN. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komorek-plazmatycznych/#nm>.
22. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów: Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (21.10.2019).
23. AOTMiT. (2018) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/020/AWA/020\\_AWA\\_OT.4331.4.2018\\_KYPROLIS\\_karfilzomib\\_szpiczak\\_mnogi\\_C90\\_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf) (21.10.2019).
24. AOTMiT. (2019) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/126/AWA/ot.4331.33.2019\\_ninlaro\\_awa\\_bip.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/AWA/ot.4331.33.2019_ninlaro_awa_bip.pdf) (21.10.2019).
25. Robinson D, Orlowski RZ, Stokes M. Economic burden of relapsed or refractory multiple myeloma: Results from an international trial. -. *Eur J Haematol* 99(2):119–132.
26. Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, Aljurf M, Alsharif F. (2017) The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Adv Hematol* 2017:.
27. Bustoros M, Mouhieddine TH, Detappe A, Ghobrial IM. (2017) Established and Novel Prognostic Biomarkers in Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* (37):548–560.
28. Paquin AR, Kumar SK, Buadi FK, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Dingli D, Hwa L, Fonder A, Hobbs M, Hayman SR, Zeldenrust SR, Lust JA, Russell SJ, Leung N, i in. (2018) Overall survival of transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: comparative effectiveness analysis of modern induction regimens on outcome. *Blood Cancer J* 8(12):125.
29. Knauf W, Aldaoud A, Hutzschenreuter U, Klausmann M, Dille S, Wetzel N, Jänicke M, Marschner N, and the TLN-Group (Tumour Registry Lymphatic Neoplasms). (2018) Survival of non-transplant patients with multiple myeloma in routine care differs from that in clinical trials–data from the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Ann. Hematol.* 97(12):2437–2445.
30. 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> (2.3.2020).
31. KRN. Leki przeciwnowotworowe. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/leki-przeciwnowotworowe/>.
32. Medycyna praktyczna. Przeciwnowotworowe leczenie systemowe. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/leczenie/84482,leczenie-systemowe>.
33. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. (2015) Multiple myeloma. *The Lancet* 385(9983):2197–2208.
34. ChPL Thalidomide Celgene (talidomid). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information_pl.pdf).
35. ChPL Revlimid (lenalidomid). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf).
36. CHPL Imnovid (pomalidomid). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf).
37. CHPL Bortezomib Accord (bortezomib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-accord-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-accord-epar-product-information_pl.pdf).
38. CHPL Kyprolis (karfilzomib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf).
39. CHPL Ninlaro (iksazomib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_pl.pdf).
40. CHPL Farydak (panobinostat). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/farydak-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/farydak-epar-product-information_pl.pdf).
41. CHPL Empliciti (elotuzumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information_pl.pdf).
42. EMA. Public summary of opinion on orphan designation. Dexamethasone (40 mg tablet) for the treatment of multiple myeloma. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/10/745-public-summary-positive-opinion-dexamethasone-40-mg-tablet-treatment-multiple-myeloma\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/10/745-public-summary-positive-opinion-dexamethasone-40-mg-tablet-treatment-multiple-myeloma_en.pdf).

43. Perzyński AS, Jamroziak K. (2017) Rola daratumumabu w leczeniu chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. *Hematologia* 8(4):255–264.
44. Abetz L, Coombs JH, Keininger DL, Earle CC, Wade C, Bury-Maynard D, Copley-Merriman K, Hsu M-A. (2005) Development of the cancer therapy satisfaction questionnaire: item generation and content validity testing. *Value Health* 8 Suppl 1:S41-53.
45. Usmani SZ, Mateos M-V, Hungria V, Iida S, Bahlis NJ, Nahi H, Magen H, Cavo M, Hulin C, White D, De Stefano V, Fastenau J, Slavcev M, Heuck C, Qin X, i in. (2020) Greater treatment satisfaction in patients receiving daratumumab subcutaneous vs. intravenous for relapsed or refractory multiple myeloma: COLUMBA clinical trial results. *J Cancer Res Clin Oncol*.
46. Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (CTSQ). Dostęp: <https://www.pfizercoa.com/cancer-therapy-satisfaction-questionnaire-ctsq> (30.11.2020).
47. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon S-S, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, i in. (2016) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 375(14):1319–1331.
48. FDA. (2018) Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
49. Sanchez-Vega B, Ayala R, Cedena T, Martinez-Lopez J. (2017) Ocena minimalnej choroby resztkowej w szpiczaku plazmocytoowym. *Hematologia* 8(3):219–227.
50. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm) (24.10.2019).
51. First Clinical Research. (2012) Adverse Event Terminology. Dostęp: [https://firstclinical.com/journal/2012/1207\\_Adverse.pdf](https://firstclinical.com/journal/2012/1207_Adverse.pdf) (24.10.2019).
52. MedDRA. Dostęp: <https://www.meddra.org/> (24.10.2019).
53. 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.
54. 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](https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/09/EQ-5D-5L-English-User-Guide_version-3.0-Sept-2019-secured.pdf).
55. Hendriks JJMA, Haanen JBAG, Voest EE, Schellens JHM, Huitema ADR, Beijnen JH. (2017) Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology. *Oncologist* 22(10):1212–1221.
56. EMA. (2019) European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-users-centralised-procedure-generic/hybrid-applications\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-users-centralised-procedure-generic/hybrid-applications_en.pdf).
57. Sejm Rzeczypospolitej Polskiej. (2011) Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011r. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/O/D20110696.pdf>.
58. Jamroziak K. (2020) Wytyczne PTOK. Szpiczak plazmocytowy. Dostęp: [http://onkologia.zalencenia.med.pl/pdf/zalencenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.9.%20Szpiczak\\_plazmocytowy\\_200520.pdf](http://onkologia.zalencenia.med.pl/pdf/zalencenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf).
59. Jamroziak K, Czyż J, Warzocha K. (2013) Szpiczak plazmocytowy - zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia* 4(4):339–357.
60. NICE. (2018) Myeloma: diagnosis and management [NG35]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35>.
61. NICE. (2020) Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/resources/isatuximab-with-pomalidomide-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma-pdf-82609205373637>.
62. NICE. (2019) Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma [TA573]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta573>.
63. NICE. (2019) Lenalidomide plus dexamethasone for multiple myeloma after 1 treatment with bortezomib [TA586]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta586>.
64. NICE. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma [TA457]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta457>.
65. NICE. (2007) Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma [TA129]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta129>.
66. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, i in. (2017) Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 28(suppl\_4):iv52–iv61.

67. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, Voorhees P, Leleu X, Johnsen HE, Streetly M, Jurczynski A, Ludwig H, Mellqvist U-H, Chng W-J, Pilarski L, i in. (2016) Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 30(5):1005–1017.
68. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, Lacy M, Lipe B, Little RF, Nikonova A, Omel J, Peswani N, Prica A, Raje N, Seth R, i in. (2019) Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *JCO* 37(14):1228–1263.
69. (2020) NCCN Guidelines. Multiple Myeloma. Version 3.2021. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf).
70. AHS. (2015) AHS Guidelines. Multiple Myeloma. Clinical Practice guideline LYHE-003. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe003-multi-myeloma.pdf>.
71. ZARZĄDZENIE Nr 180/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarzadzanie-nr-1802019dgl,7102.html>.
72. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/48d4c8df-7fd7-49ab-9170-c4aa6659a857>.
73. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 9 lipca 2020 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2020/48/journal/6191](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2020/48/journal/6191).
74. SMC. (2020) Daratumumab 1,800mg solution for subcutaneous injection (Darzalex®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5462/daratumumab-darzalex-mm-abb-final-september-2020-for-website.pdf>.
75. AOTMiT. Rekomendacja nr 68/2018 z dnia 20 lipca 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu Lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0). Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/080/REK/RP\\_68\\_2018\\_Darzalex\\_MKP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/REK/RP_68_2018_Darzalex_MKP.pdf).
76. SMC. (2019) Daratumumab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Darzalex®). SMC2180. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4531/daratumumab-darzalex-final-june-2019-for-website.pdf>.
77. HAS. (2018) DARZALEX (daratumumab), monoclonal antibody. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/darzalex\\_association\\_summary\\_ct15400.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/darzalex_association_summary_ct15400.pdf).
78. IQWiG. (2018) Daratumumab (multiple myeloma) – Addendum to Commission A17-401. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/search.1029.html>.
79. CADTH. (2017) pCODR Expert Review Committee (PERC) final recommendation. Daratumumab (Darzalex). Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_daratumumab\\_darzalex\\_mm\\_2ndln\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_2ndln_fn_rec.pdf).
80. PBAC. (2020) Public Summary Document – July 2020 PBAC Meeting. Daratumumab. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/daratumumab-psd-july-2020.pdf>.
81. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (12.2.2021).
82. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
83. 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](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200603148292/dec_148292_pl.pdf).
84. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 5 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2019/44/journal/5462](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/44/journal/5462).
85. ChPL Bortezomib SUN (bortezomib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-sun-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-sun-epar-product-information_pl.pdf).
86. (2020) ChPL Velcade (bortezomib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_pl.pdf).
87. ChPL Dexamethasone Krka (deksametazon). 4mg, 8mg. Dostęp: <https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=33405-c>.

88. ChPL Pabi-Dexamethason (deksametazon). Dostęp:  
<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=1836-c>.
89. ChPL Dexamethasone Krka (deksametazon). 20mg, 40mg. Dostęp:  
<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=33407-c>.

## 9. Spis tabel i rysunków

Tabela 1.	Nowe zachorowania oraz struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów z MM w Polsce w latach 2014–2016 (NFZ) [19] .....	12
Tabela 2.	Zachorowania i zgony z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90) w Polsce w 2017 roku (KRN) [20, 22] .....	12
Tabela 3.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem MM (ICD-10: C90.0, AOTMiT, NFZ) [23, 24] .....	13
Tabela 4.	Zastosowane leczenie u nowo rozpoznanych pacjentów z MM w Polsce w latach 2014–2016 (NFZ) [19] .....	13
Tabela 5.	Charakterystyka zawodowa pacjentów z MM (którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia) poddanych badaniu ankietowemu (Robinson 2017) [25] .....	14
Tabela 6.	Kryteria rozpoznania MM wg IMWG (2014) [13] .....	17
Tabela 7.	Zakres badań wykonywanych w MM wg IMWG, EMN, NCCN [13] .....	17
Tabela 8.	Grupy leków stosowane w terapii MM [16, 31, 32] .....	23
Tabela 9.	Ocena odpowiedzi na leczenie w MM wg IMWG (2016) [13] .....	27
Tabela 10.	Opis i interpretacja kwestionariuszy EORTC QLQ-30, EQ-5D-5L, EQ-5D VAS .....	29
Tabela 11.	Czas trwania jednego podania DARA SC i DARA IV .....	30
Tabela 12.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla MM .....	31
Tabela 13.	Kryteria kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnych: lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib w ramach programu lekowego B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” [1] .....	36
Tabela 14.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii wskazane dla kodu ICD-10: C90.0 szpiczak mnogi [1, 77] .....	37
Tabela 15.	Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu MM [1, 77] .....	38
Tabela 16.	Refundacja w ramach świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne (chemioterapia) [75] .....	38
Tabela 17.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania schematu DVd z zastosowaniem DARA SC oraz DARA IV w leczeniu nawrotowego lub opornego MM .....	39
Tabela 18.	Szczegółowy opis rekomendacji agencji HTA odnośnie do finansowania DARA SC oraz schematu DVd w leczeniu nawrotowego lub opornego MM .....	39
Tabela 19.	Liczba pacjentów leczonych daratumumabem w ramach programu lekowego B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” .....	41
Tabela 20.	Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem (schemat cyklu 3-tygodniowego) [4] .....	46
Tabela 21.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu* (produkt leczniczy DARZALEX) u pacjentów z MM [4] .....	49
Tabela 22.	Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w skojarzeniu z bortezomibem (schemat cyklu 3-tygodniowego) [4] .....	50
Tabela 23.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu* (produkt leczniczy DARZALEX) u pacjentów z MM [4] .....	54
Tabela 24.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem bortezomibu u pacjentów z MM [36, 90] .....	62
Tabela 25.	Preparaty bortezomibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [77] .....	62
Tabela 26.	Preparaty deksametazonu <sup>a</sup> dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [77] .....	73
Rysunek 1.	Najważniejsze korzyści związane ze stosowaniem podskórnej formy daratumumabu w porównaniu z formą dożylną .....	10
Rysunek 2.	Etapy rozwoju MM [13] .....	15
Rysunek 3.	Etapy rozwoju MM oraz czas przeżycia chorych [13] .....	19
Rysunek 4.	Rodzaje terapii stosowanej w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego .....	22

Rysunek 5. Mechanizm działania daratumumabu (źródło grafiki: [42]) .....	24
Rysunek 6. Leczenie pacjentów z nawrotem lub opornym MM według wytycznych praktyki klinicznej [58–72] .....	34