

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



DARATUMUMAB (DARZALEX®) SKOJARZONY Z LENALIDOMIDEM I DEKSAMETAZONEM LUB BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Wersja 2.0



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: 2 kwietnia 2021 roku (wersja 1.0)

W dniu 18 lutego 2022 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.63.2021.AMK.2 oraz OT.4231.65.2021.AMK.20 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

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. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
1.2. Uzasadnienie celu analiz	9
2. PROBLEM ZDROWOTNY	12
2.1. Definicja.....	12
2.2. Epidemiologia.....	12
2.3. Etiologia i patogenezę oraz czynniki ryzyka rozwoju choroby	16
2.4. Rozpoznanie	17
2.5. Ocena stopnia zaawansowania choroby	21
2.6. Obraz kliniczny i przebieg choroby	22
2.7. Rokowanie.....	23
2.8. Leczenie	25
2.8.1. Metody leczenia	25
2.8.2. Dożylna i podskórna forma podania daratumumabu.....	29
2.8.3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	31
2.8.4. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta	35
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	37
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	42
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	42
4.2. Rekomendacje agencji HTA.....	46
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....	48
5.1. Program lekowy w Polsce	48
5.2. [REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
5.3. Raport NFZ.....	50
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	54
6.1. Populacja docelowa	54
6.2. Interwencja	58

6.3. Komparatory	58
6.4. Punkty końcowe	58
6.5. Dowody naukowe	59
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	60
7.1. Daratumumab	60
7.1.1. Daratumumab – roztwór do infuzji.....	62
7.1.2. Daratumumab – roztwór do wstrzykiwań podskórnych	66
7.2. Bortezomib	70
7.3. Lenalidomid	80
7.4. Pomalidomid	91
7.5. Deksametazon	102
8. BIBLIOGRAFIA	119
9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW.....	124

Indeks skrótów

ADCC	Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (<i>Antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>)
ADCP	Fagocytoza zależna od przeciwciał (<i>Antibody-dependent cellular phagocytosis</i>)
Allo-SCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (<i>Allogenic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (<i>Autologous stem cell transplantation</i>)
Białko M	Białko monoklonalne
BOR	Bortezomib
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDC	Cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (<i>Complement-dependent cytotoxicity</i>)
CRAB	Akronim kryteriów uszkodzenia narządowego związanego z MM (hiperkalcemia, niewydolność nerek, niedokrwistość, uszkodzenie kostne) (<i>Calcium, Renal insufficiency, Anaemia, Bone lesions</i>)
DARA	Daratumumab
DRd	Daratumumab, lenalidomid, deksametazon
DVd	Daratumumab, bortezomib, deksametazon
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
EFS	Czas wolny od zdarzeń (<i>Event-free survival</i>)
FISH	Badanie hybrydyzacji fluorescencyjnej in situ (<i>Fluorescent in situ hybridization</i>)
FLC/sFLC	Wolne łańcuchy lekkie / Wolne łańcuchy lekkie surowicy (<i>Free light chain</i>) / (<i>Serum free light chain</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IGH	Łańcuchy ciężkie immunoglobulin (<i>Immunoglobulin heavy chain</i>)
IMiD	Leki immunomodulujące (<i>Immunomodulatory drugs</i>)
IP	Inhibitory proteasomów (<i>Proteasome inhibitors</i>)
ISS/R-ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna / Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (<i>International Staging System</i>) / (<i>Revised International Staging System</i>)
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (<i>International Myeloma Working Group</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (<i>Lactate dehydrogenase</i>)
MGUS	Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (<i>Monoclonal gammopathy of undetermined significance</i>)
MM	Szpiczak plazmocytowy / Szpiczak mnogi (<i>Multiple myeloma</i>)
MR	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic resonance</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (<i>Minimal residual disease</i>)
NCCN	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w USA (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (<i>Positron emission tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (<i>Progression-free survival</i>)

PICO Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe
(*Population, Intervention, Comparator, Outcome*)

Plazmocyty κ/λ Plazmocyty kappa/lambda

Rd Lenalidomid, deksametazon

SLiM Akronim biomarkerów nowotworu (odsetek plazmocytów w szpiku >60%, stosunek FLC κ/λ lub λ/κ >100 przy stężeniu monoklonalnych FLC >100 mg/l, >1 zmiana ogniskowa o wymiarze ≥ 5 mm w MR)
(*Sixty, Light chains, Magnetic resonance*)

SMC Szkocka agencja HTA
(*Scottish Medicine Consortium*)

TK Tomografia komputerowa

TTP Czas do wystąpienia progresji
(*Time to progression*)

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

ZUS Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

[REDAKTOWANE]

W kwietniu 2021 roku do wniosku o refundację daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd (Darzalex®, Revlimid®, dexamethasone) lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex®, Velcade®, dexamethasone) u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. *multiple myeloma*) przygotowano raport HTA, w którym w ramach analiz klinicznej i ekonomicznej wnioskowane interwencje porównano z aktualną praktyką kliniczną tj. [REDAKTOWANE]

W ramach odpowiedzi na pismo nr OT.4231.63.2021.AMK.2 oraz OT.4231.65.2021.AMK.20 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex® stosowanego w schematach DRd i DVd u pacjentów [REDAKTOWANE] przygotowano raport HTA w wersji 2.0 uwzględniając:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W wersji 2.0 raportu HTA poszerzeniu uległa populacja dla schematu DVd (AKL, AE), do wcześniej wskazanych komparatorów dodano nowy komparator – schemat Kd (APD, AKL, AE, AWB), [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] a wyniki AE i AWB zostały przygotowane w oparciu o aktualne (na dzień 18.02.2022) dane kosztowe i wartość prognozy opłacalności.

W ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) zaktualizowano Rozdział nr 6 oraz dodano nowy Rozdział nr 7.5.

1.2. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd

(Darzalex®, Revlimid®, dexamethasone) lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex®, Velcade®, dexamethasone), u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym (MM, ang. *multiple myeloma*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego daratumumabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania daratumumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. definicję PICO oraz zakres i metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie daratumumabu ze środków publicznych.

1.3. Uzasadnienie celu analiz

Szpiczak plazmocytozowy to złośliwy nowotwór układu krwiotwórczego. Jest to przebiegająca kilkuetapowo choroba, wywodząca się z komórek linii B w końcowym etapie różnicowania, dla której charakterystyczna jest niekontrolowana, wieloogniskowa proliferacja monoklonalnych plazmocytozów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty, które powodują uszkodzenia narządowe [1, 2]. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w Polsce szpiczak plazmocytozowy diagnozowany jest u około 2600 osób rocznie (dane za 2016 rok) [3].

Od momentu diagnozy objawowego szpiczaka plazmocytozowego, bez stosowania leczenia przeżycie chorych nie przekracza 1 roku [1]. Leczenie I linii najczęściej opiera się na dostępnych już od dłuższego czasu schematach opartych na bortezomibie, a także – w zależności od stanu pacjenta – na przeprowadzeniu procedury autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*). Wdrożenie leczenia szpiczaka plazmocytozowego pozwala na uzyskanie remisji choroby u większości chorych. Jednak problemem, z jakim zmagają się chorzy i lekarze jest nawrotowy charakter szpiczaka plazmocytozowego oraz pojawianie się oporności na stosowane leczenie [4, 5]. Skuteczność leczenia każdego kolejnego nawrotu pogarsza się – odpowiedź na leczenie I linii szpiczaka plazmocytozowego u większości chorych utrzymuje się nie więcej niż 3 lata, a co więcej, z każdym nawrotem skróceniu ulega czas jej trwania [2]. Stosowanie aktualnie refundowanych w Polsce kombinacji dwulekowych (np. zawierających talidomid/lenalidomid/bortezomib lub pomalidomid skojarzony z deksametazonem lub cytostatykiem) wiąże się z odpowiedziami na leczenie uzyskiwanymi wśród 41–61% pacjentów. Z kolei schematy 3- i 4-lekowe zawierające inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący, deksametazon i cytostatyk pozwalają uzyskać odpowiedź na leczenie u 57–87% chorych [2].

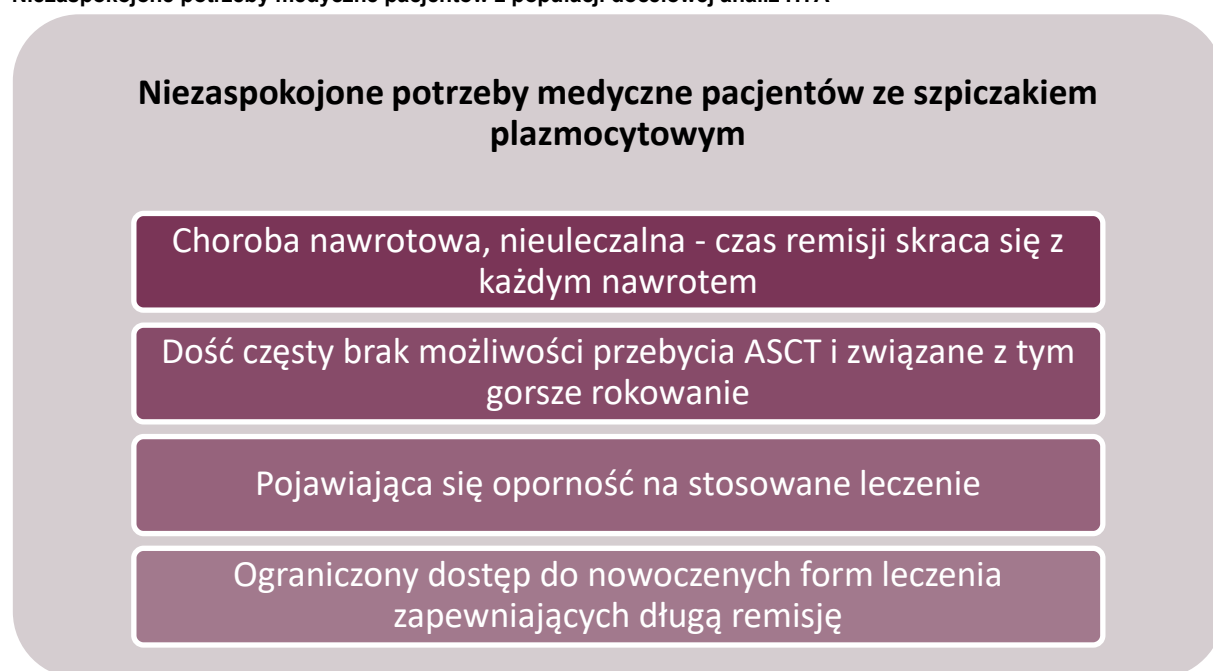
Za przełom uznaje się wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych do leczenia opornych i/lub nawrotowych postaci szpiczaka plazmocytoowego. Jednym z tego rodzaju leków jest daratumumab. Podkreśla się, że nier refundowany w Polsce schemat obejmujący daratumumab stosowany z lenalidomidem i deksametazonem (DRd) cechuje się nieopisywaną i nieobserwowaną dotychczas skutecznością – w ramach badania POLLUX odpowiedź na leczenie uzyskało ponad 90% pacjentów. Co więcej, ten trójlekowy schemat redukuje ryzyko progresji choroby o 63% w porównaniu z dwulekową terapią Rd, a raportowana dla najdłuższego okresu obserwacji mediana przeżycia wolnego od progresji wynosi prawie 4 lata, podczas gdy w grupie leczonej schematem Rd wynosi niecałe półtora roku [6].

Aktualnie daratumumab refundowany jest w Polsce w także wykazującym wysoką skuteczność (odpowieź na leczenie uzyskiwana przed 85% pacjentów) schemacie z bortezomibem i deksametazonem (DVd). [REDACTED]

Daratumumab został najpierw zarejestrowany w formie roztworu do podania dożylnego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. W 2020 roku zarówno EMA (czerwiec) jak i FDA (maj) dopuściły do obrotu daratumumab w formie roztworu do wstrzykiwań podskórnych [7, 8], której czas podania leku wynosi kilku minut, podczas gdy podanie dożylne może trwać kilka godzin. Stosowanie formy podskórnej wiąże się z skutecznością nie gorszą niż forma dożylna, jednocześnie poprawiając komfort pacjenta poprzez skrócenie czasu podawania leku oraz obniżając ryzyko występowania powikłań po podaniu dożylnym, co także może przekładać się na obniżenie kosztów związanych z leczeniem pacjentów z MM.

1 [REDACTED]

Rysunek 1.
Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z populacji docelowej analiz HTA



ASCT - autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplantation*)

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Nowotwory wywodzące się z komórek plazmatycznych (czyli komórek produkujących przeciwciała) to złożona grupa chorób [9]. Gammapatie monoklonalne, nazywane również dyskrazjami plazmocytozowymi, są grupą schorzeń, dla których charakterystyczny jest rozrost pojedynczego klonu plazmocytozów 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 [1].

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

MM stanowi przebiegającą wieloetapowo chorobę nowotworową, wywodzącą się z komórek linii B w końcowym etapie różnicowania, dla której charakterystyczna jest niekontrolowana, wielogniskowa proliferacja monoklonalnych plazmocytozów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe [1, 2].

2.2. Epidemiologia

MM stanowi około 1–2% wszystkich nowotworów złośliwych i około 10-15% nowotworów układu krwiotwórczego [1, 12, 13]. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5–6/100 tys. osób na rok [1, 2].

Większość przypadków (90%) MM występuje u osób powyżej 50 roku życia, a szczyt zachorowania przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Choroba występuje nieco częściej wśród mężczyzn niż u kobiet (M/K = 1,21/1) [1, 2]. Natomiast ryzyko zachorowania u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest około 4-krotnie większe [1].

Polska

Szpiczak plazmocytowy i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (kod ICD-10: C90), zgodnie z danymi KRN z 2018 roku, stanowią pierwszy pod względem częstości występowania nowotwór limfoidalny u kobiet. Natomiast u mężczyzn jest to trzeci pod względem częstości występowania nowotwór układu chłonnego (po białaczce limfatycznej i chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL)) [14].

Zachorowalność na szpiczaka plazmocytozowego i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych wyniosła w 2018 roku w Polsce 2,93/100 tys. osób na rok (dane standaryzowane na populację europejską) [15].

W opracowanym w 2019 roku raporcie NFZ przedstawiono wyniki analizy świadczeń udzielanych w latach 2016–2018 pacjentom z rozpoznaniem MM. Zgodnie z przedstawionymi w raporcie danymi, w 2016 roku odnotowano około 2600 nowych zachorowań na MM. Nieco więcej przypadków zachorowań odnotowywano wśród kobiet. Większość nowych rozpoznań MM odnotowano wśród osób powyżej 65 roku życia (Tabela 1) [3]

Tabela 1.
Nowe zachorowania oraz struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów z MM w Polsce w latach 2014–2016 (NFZ) [3]

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%

Natomiast według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2018 roku w Polsce odnotowano 1583 zachorowania na szpiczaka plazmocytozowego i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90), z porównywalną częstością dla obydwu płci. W tym samym roku odnotowano 1434 zgony spowodowane tym schorzeniem (Tabela 2) [16].

Jednakże dane epidemiologiczne raportowane w KRN obejmują nie tylko chorych na szpiczaka plazmocytozowego (kod ICD-10: C90.0), ale również chorych z diagnozą innych nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (C90). Nie odnaleziono szczegółowych danych odnośnie do częstości występowania MM wśród wszystkich nowotworów z komórek plazmatycznych, niemniej jednak na podstawie dostępnej literatury wiadomo, że pozostałe rodzaje nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (tj. białaczka plazmatycznokomórkowa oraz guz plazmocytowy szpikowy i pozaszpikowy) stanowią do 10% nowotworów z komórek plazmatycznych [5].

Tabela 2.

Zachorowania i zgony z powodu szpiczaka plazmocytozy i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90) w Polsce w 2018 roku (KRN) [15]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Liczba zachorowań	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]*	Liczba zgonów	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]*
Kobiety	806	2,59	760	2,21
Mężczyźni	777	3,41	674	2,89
Ogółem	1583	2,93	1434	2,49

*standaryzacja na populację europejską

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

- określonym jako rozpoznanie główne lub współistniejące, dostępne w analizie weryfikacyjnej dla karfilzomibu (Kyprolis), opublikowanej w maju 2018 roku przez AOTMiT [17] oraz w październiku 2019 roku przez AOTMiT [18]
- określonym u pacjentów w wieku co najmniej 18 lat dostępne w analizie weryfikacyjnej dla iksazomibu (Ninlaro), opublikowanej w sierpniu 2019 roku przez AOTMiT [19].

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) [17–19].

Tabela 3.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem MM (ICD-10: C90.0, AOTMiT, NFZ) [17–19]

Źródło (rok publikacji)	MM jako rozpoznanie	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
AWA Kyprolis (2018)^a [17]	Główne lub współistniejące	7 320	7 777	8 558	9 154	9 548	9 110 ^a	–
AWA Kyprolis (2019)^b [18]	Główne lub współistniejące	–	–	8 560	9 153	9 546	10 027	10 452
AWA Ninlaro (2019)^c [19]	bd	–	–	–	–	9 544*	10 026*	10 448*

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

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

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

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

Zgodnie z raportem NFZ liczba nowo zdiagnozowanych osób z MM wynosi około 2 600. U prawie 60% osób z rozpoznaniem w 2016 roku MM zastosowano chemioterapię. U około 18% pacjentów zastosowano procedurę autologicznego przeszczepu komórek macierzystych/komórek macierzystych szpiku (ASCT; ang. *autologous stem cell transplantation*) (Tabela 4) [3].

Tabela 4.
Zastosowane leczenie u nowo rozpoznanych pacjentów z MM w Polsce w latach 2014–2016 (NFZ) [3]

Rok	Liczba zachorowań	Liczba pacjentów (%) leczonych chemioterapią	Liczba pacjentów (%) z wykonanym przeszczepem
2016	2 580	1 530 (59%)	460 (18%)
2015	2 570	1 480 (58%)	410 (16%)
2014	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 generującym koszty pośrednie związane z utratą możliwości świadczenia pracy przez chorych. Zgodnie ze szwedzkimi oraz holenderskimi badaniami obserwacyjnymi największe koszty bezpośrednie związane z leczeniem MM generowane są przez hospitalizację 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 zapytanych za pośrednictwem personelu medycznego pacjentów tylko 11% aktualnie pracowało zawodowo. Prawie połowa (48%) nie pracowała ze względu na obecność choroby, a prawie 1/3 (32%) pacjentów przeszła na wcześniejszą emeryturę z powodu choroby (Tabela 5). Wyniki przytoczonego badania wykazały, że MM prowadzi do ograniczenia życia zawodowego pacjenta, w tym również zmusza do przejścia na świadczenia takie jak emerytura lub renta [20].

Tabela 5.
Charakterystyka zawodowa pacjentów z MM (którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia) poddanych badaniu ankietowemu (Robinson 2017) [20]

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 patogenezę oraz czynniki ryzyka rozwoju choroby

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

- genetycznym,
- infekcyjnym,
- środowiskowym [1, 9].

Ryzyko zachorowania na MM u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest około 4-krotnie większe [1, 9]. 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 [1, 9].

Rozwój MM jest kilkietapowy (Rysunek 2) [1]. 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 [9].

- 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 plazmocytozowej [1, 9].

Rysunek 2.
Etapy rozwoju MM [1]



MGUS – gammopatia 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 tlącym się – *smouldering 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) [1, 9].

Proces diagnostyczny MM dzieli się na kilka etapów:

- ocenę nacieczenia szpiku,
- badania w kierunku detekcji białka monoklonalnego (białka M),
- badania w kierunku objawów narządowych (Tabela 7) [9].

Warunkiem rozpoznania MM jest stwierdzenie obecności klonalnych plazmocytów (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 plazmocytozowego [1, 2].

Ocena klonalności polega na stwierdzeniu zaburzonej proporcji plazmocytów kappa dodatnich do plazmocytów lambda dodatnich (κ/λ) na podstawie badania immunohistochemicznego trepanobiopsji. Odsetek plazmocytów w szpiku kostnym powinno się w pierwszej kolejności ocenić w trepanobiopsji (preferowana metoda oceny). W przypadku obecności różnic między odsetkami plazmocytów w trepanobiopsji i biopsji aspiracyjnej szpiku za wartość wiążącą uznaje się wartość wyższą [1, 2].

Obecność białka monoklonalnego (białka M) nie jest niezbędna do rozpoznania MM [2]. 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 [9].

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) [1].

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

- klonalnego nacieku patologicznych plazmocytozów w szpiku kostnym (>10%), oraz
- co najmniej jednego z objawów narządowych zależnych od choroby – tj. objawu, który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytozów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą (objawy CRAB i SLiM, Tabela 6) [1, 2].

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

- klonalnego nacieku patologicznych plazmocytozów w szpiku kostnym (10–60%), i/lub białka monoklonalnego w surowicy (≥ 30 g/l) i/lub moczu (≥ 500 mg/24h), oraz
- braku objawów narządowych zależnych od choroby (objawy CRAB i SLiM, brak amyloidozy, Tabela 6) [1, 2].

Tabela 6.
Kryteria rozpoznania MM wg IMWG (2014) [1]

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

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

Tabela 7.
Zakres badań wykonywanych w MM wg IMWG, NCCN [1, 21]

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

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

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

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

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

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

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

d) Obowiązkowe w chorobie mierzalnej za pomocą białka M.

e) Obowiązkowe w przypadku białkomoczu.

f) Zalecane również w niewydolności szpiku.

e) Obowiązkowa, jeśli RTG nie wykazuje zmian osteolitycznych.

h) W szczególnych okolicznościach.

i) Do rozpoznania guza plazmocytoje lub towarzyszącej amyloidozy.

2.5. Ocena stopnia zaawansowania choroby

Rozpoznanie histopatologiczne MM uzupełniane jest oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby, jak również określeniem czynników prognostycznych, które stanowią nieodłączny element racjonalnego procesu diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na MM [2].

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

- Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ISS, ang. *International Staging System*, Tabela 8),
- Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (R-ISS, ang. *Revised International Staging System*, Tabela 9) [1, 2, 22].

Markery prognostyczne MM służące do zidentyfikowania pacjentów, u których występuje ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby i skróconego całkowitego czasu przeżycia powszechnie oceniane są zgodnie z klasyfikacją grup ryzyka cytogenetycznego w MM wg IFM (fr. *Intergrupe Francophone du Myelome*; Tabela 10) lub IMWG ang. *International Myeloma Working Group*; (Tabela 11).

Tabela 8.
Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [1, 2]

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

Tabela 9.
Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (R-ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [1, 2, 22]

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

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

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

Tabela 10.
Grupy ryzyka cytogenetycznego w MM wg IFM, Mayo Clinic (Rochester) [1]

Duże ryzyko	Pośrednie ryzyko	Standardowe ryzyko
niekorzystna sygnatura w met. GEP del(17p) t(14;16) metodą FISH t(14; 20)	del(13q) metodą cytogenetyczną hipodiploidia t(4; 14) metodą FISH	t(11; 14) t(6; 14) hiperdiploidia

FISH – badanie hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (ang. *fluorescent in situ hybridization*); GEP – badanie profilu ekspresji genów; IFM– (fr. *Intergrupe Francophone du Myelome*);

Tabela 11.
Grupy ryzyka cytogenetycznego w MM wg IMWG [1]

Wysokie ryzyko	Standardowe ryzyko
niekorzystna sygnatura w met. GEP FISH: t(4; 14), t(14;16), t(14; 20), del(17p), amp(1q) Cytogenetyka: del(13p) Kariotyp niehiperdiploidalny	Inne zmiany, w tym t(6; 14), t(11; 14)

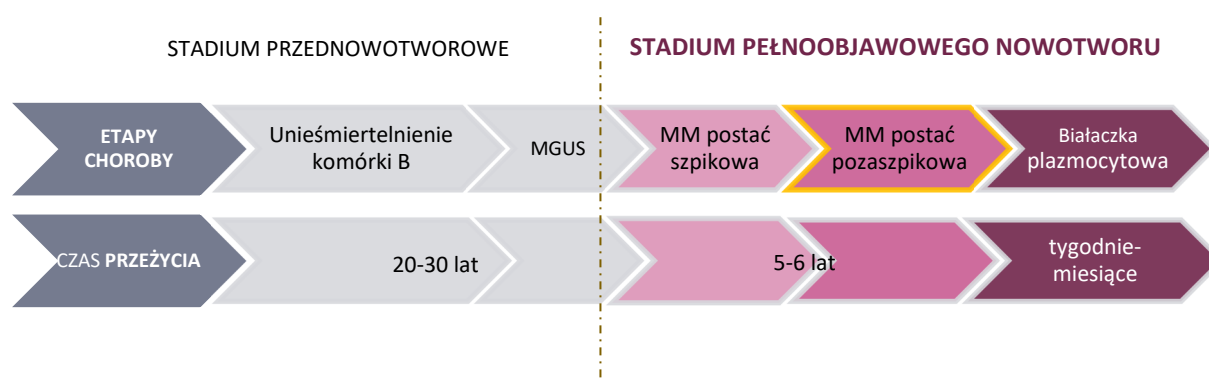
FISH – badanie hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (ang. *fluorescent in situ hybridization*); GEP – badanie profilu ekspresji genów; IMWG – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*);

2.6. Obraz kliniczny i przebieg choroby

MM stanowi wieloetapowo przebiegającą chorobę nowotworową – wywodzącą się z komórek linii B w końcowym etapie różnicowania – dla której charakterystyczna jest niekontrolowana, wieloogniskowa proliferacja monoklonalnych plazmocytoów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę, bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe [1, 2].

Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20–30 lat, a w niektórych przypadkach nawet dłużej (Rysunek 3) [1].

Rysunek 3.
Etapy rozwoju MM oraz czas przeżycia chorych [1]



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 [1, 9].

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 [1, 9].

Niespecyficzność objawów klinicznych jest przyczyną częstych rozpoznań MM w bardzo zaawansowanym stadium [1, 9].

2.7. Rokowanie

Przeżycie pacjentów z objawowym MM od momentu diagnozy bez leczenia wynosi nie więcej niż 1 rok [1]. 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** [1, 2].

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 [1, 2, 23, 24].

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** [2].

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. Jednak 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 był 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% [4, 25, 26].

Rokowanie pacjentów z MM w znacznym stopniu zależne jest od stadium zaawansowania choroby oraz występowania niekorzystnych zmian cytogenetycznych określanych mianem zmian dużego ryzyka według ISS lub R-ISS (Rozdz. 2.5, Tabela 8, Tabela 9) [1, 2]. 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 [1, 2].

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 ($\text{del}(17p)$ 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 [1, 2].

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% [1, 2].

2.8. Leczenie

2.8.1. 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 12) [1, 2, 27, 28].

Najczęściej stosuje się schematy 2–3 lekowe składające się z kombinacji leków z powyższych grup [1, 2, 27, 28].

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. Chorym tym podawana jest wysokodawkowa terapia (HDT, ang. *high dose therapy*) mieloablacyjna składająca się z kombinacji leków cytotoksycznych wspomagana procedurą ASCT [1, 2]. Natomiast procedura allo-SCT rozważana jest jedynie u chorych młodszych, z obecnością niekorzystnych cytogenetycznych czynników ryzyka oraz niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie indukujące [1, 2].

Rysunek 4.
Rodzaje terapii stosowanej w leczeniu szpiczaka plazmocytowego

Chemioterapia (leki cytotoksyczne)

- Np. melfalan, cyklofosfamid

Leki immunomodulujące

- Talidomid, lenalidomid, pomalidomid

Inhibitory proteasomów

- Bortezomib, karfilzomib, iksazomib

Leki o innym mechanizmie działania

- Leki biologiczne (np. daratumumab, elotuzumab, belantamab mafodotin)
- Glikokortykosteroidy (np. deksametazon)
- Selineksor (slektywny inhibitor eksportu jądrowego)

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku

- Autologiczne
- Allogeniczne

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 cechuje występowanie charakterystycznych zdarzeń niepożądanych (m. in. cytopenie, nudności i wymioty, Tabela 12) [27, 28].

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 12).

Leki z powyższych dwóch grup również obarczone są wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, najbardziej charakterystycznym niehematologicznym zdarzeniem niepożądany jest występowanie polineuropatii (zespołu objawów wynikających z uszkodzenia nerwów obwodowych) [2, 27, 28].

Stosowanie kombinacji dwulekowych (np. zawierających talidomid/lenalidomid/bortezomib lub pomalidomid skojarzony z deksametazonem lub cytostatykiem) wiąże się z odpowiedziami na leczenie uzyskiwanymi wśród 41–61% pacjentów. Z kolei schematy 3- i 4-lekowe zawierające inhibitor proteasomu +/- lek immunomodulujący +/- deksametazon +/- cytostatyk) pozwalają uzyskać odpowiedź na leczenie u 57–87% chorych, jednak nie ma ona charakteru odpowiedzi długotrwałych [12].

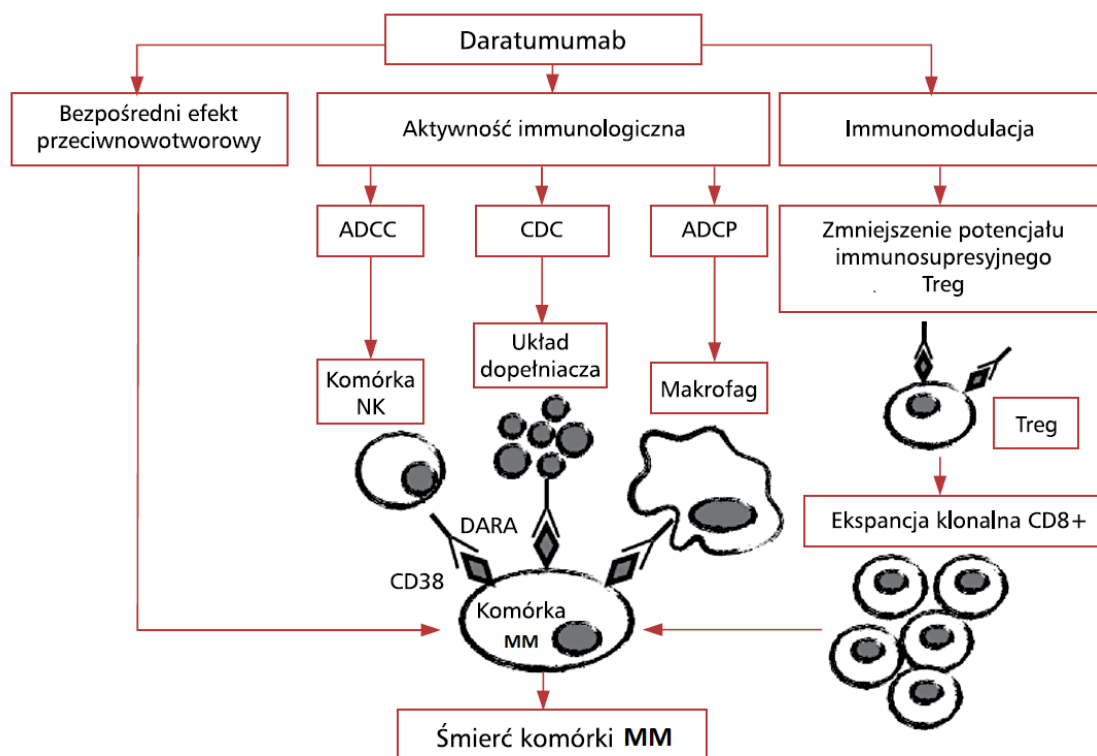
Daratumumab – przeciwciało monoklonalne anty-CD38

Daratumumab to wykazujące działanie przeciwnowotworowe i immunomodulujące 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 [2, 8]. W następstwie związania antygenu CD38 przez daratumumab dochodzi do indukcji układu dopełniacza (CDC, ang. *complement-dependent cytotoxicity*) i lizy komórki szpiczakowej wskutek formowania na jej powierzchni kompleksu atakującego błonę (MAC, ang. *membrane attack complex*). Jednocześnie jest aktywowany proces cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC,

ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), w którym komórki efektorowe, między innymi komórki naturalnej cytotoxyczności (NK, ang. *natural killer*), indukują śmierć komórki nowotworowej na drodze wiązania z fragmentem Fc przeciwciała [8, 29].

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 cytotoxycznych i pomocniczych (Rysunek 5) [8, 29].

Rysunek 5.
Mechanizm działania daratumumabu (źródło grafiki: [29])



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

Tabela 12.
Grupy leków stosowane w terapii MM [1, 2, 30]

Lek (substancja czynna)	Charakterystyka
Chemioterapia – tradycyjne leki cytotoksyczne [27, 28]	
bendamustyna, cyklofosfamid, melfalan, doksorubicyna	Leki o działaniu cytotoksycznym wykazujące różne mechanizmy działania, m.in.: Leki alkilujące (bendamustyna, melfalan, cyklofosfamid) powodujące uszkodzenia DNA w wyniku reakcji chemicznej. Antybiotyki antrycylinowe o działaniu inhibitorów (doksorubicyna) topoisomerazy powodujące zahamowanie prawidłowego działania topoisomerazy – enzymu uczestniczącego w zmianach struktury dwuniciowego DNA niezbędnych w trakcie powielania DNA, co wywołuje efekt przeciwnowotworowy.
Leki immunomodulujące (IMiD) [31–33]	
Thalidomide Celgene (talidomid)	Lek z grupy innych leków immunosupresyjnych: Wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe związane z hamowaniem nadmiernej produkcji czynnik 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.
Revlimid (lenalidomid)	Lek z grupy innych leków immunosupresyjnych: Wykazuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwingiogenetyczne, proerytrocytacyjne i immunomodulacyjne.
Imnovid (pomalidomid)	Lek z grupy innych leków immunosupresyjnych: Wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na MM, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost MM poprzez zahamowanie wzrostu guza.
Inhibitory proteasomów (IP) [34–37]	
Velcade (bortezomib)	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.
Kyprolis (karfilzomib)	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 niewielkim stopniu na proteazy należące do innych klas.
Ninlaro (iksazomib)	Wysoce selektywny i odwracalny inhibitor proteasomu. Wiąże się preferencyjnie z chymotrypsynopodobną aktywnością podjednostki beta 5 proteasomów 20S.
Leki o innych mechanizmach działania [8, 38–41]	
Leki biologiczne	Darzalex (daratumumab) 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.
	Empliciti (elotuzumab) Lek przeciwnowotworowy, przeciwciało monoklonalne: immunostymulujące humanizowane przeciwciało monoklonalnym IgG1, którego działanie jest specyficznie ukierunkowane na białko SLAMF7 (należące do rodziny cząsteczek sygnalizujących aktywację limfocytów T), którego ekspresja jest bardzo wysoka w komórkach MM, niezależnie od nieprawidłowości cytogenetycznych.
	Blenrep (belantamab mafodotin) Lek przeciwnowotworowy, przeciwciało monoklonalne: Humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1k skoniugowane z produktem cytotoksycznym, maleimidokaproylo-monometylo-aurystatyną F (mcMMAF). Belantamab mafodotin wiąże się z antygenem dojrzewania komórek B (B cell maturation antigen, BCMA) na powierzchni komórki i szybko ulega internalizacji. Wewnątrz komórki nowotworowej uwalniany jest produkt cytotoksyczny, który zakłóca funkcjonowanie sieci mikrotubul, prowadząc do zatrzymania cyklu komórkowego i do apoptozy.
HDACs	Farydak (panobinostat) Lek z grupy innych leków przeciwnowotworowych: inhibitor deacetylazy histonowej (HDAC) hamującym aktywność enzymatyczną enzymów HDAC w stężeniach nanomolarnych. Panobinostat wykazuje większe działanie cytotoksyczne względem komórek nowotworowych niż wobec komórek prawidłowych.
GKS	deksametazon, prednizon Glikokortykosteroidy: leki zmniejszające aktywność układu odpornościowego (naturalnej obrony organizmu) poprzez przyłączenie 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).

Lek (substancja czynna)	Charakterystyka
Selineksor (Xpovio)	Doustny, pierwszy w swojej klasie, wolno odwracalny, silny i selektywny inhibitor eksportu jądrowego, związek, który specyficznie blokuje eksportynę (XPO1)

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

2.8.2. Dożylna i podskórna forma podania daratumumabu

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 [7, 42].

Należy zauważyć, że dożylna i podskórna forma podania Darzalexu różnią się sposobem i czasem dawkowania. Podskórnice podawany Darzalex (DARA SC) stosowany jest w stałej dawce wynoszącej 1800 mg, natomiast stosowanie roztworu do infuzji dożylnej wymaga dostosowania do masy ciała pacjenta (dawkowanie 16 mg/kg). Podanie podskórne ogranicza się do kilkuminutowej iniekcji leku. Infuzja dożylna może trwać kilka godzin (możliwe zróżnicowane tempo podawania DARA IV wynikające w przypadku IRR (Tabela 13)) [8]. Stała dawka podawania DARA SC ze względu na prostotę umożliwiła redukcję ewentualnych błędów w dawkowaniu i związanych z nimi kosztów (leczenie zdarzeń niepożądanych). Ponadto krótki czas podania formy podskórnej wpływa na lepszą akceptację terapii przez pacjentów jak i sam personel medyczny [43, 44].

Zalety związane z podskórnym podaniem DARA poprawiają więc komfort pacjentów i personelu medycznego i przyczyniają się do ograniczenia kosztów terapii schematami wielolekowymi z zastosowaniem DARA IV, w tym w refundowanym obecnie w określonych populacjach schemacie DVd². Warto zauważyć, że stosowany w schemacie DVd bortezomib (BOR) to lek dostępny w dożylnej i podskórnej formie podania, ale jak wskazują specjaliści w praktyce dominuje forma podskórna podania [45]. Wprowadzenie podskórnej formy DARA pozwoliłoby zatem stosować schemat DVd niewymagający dożylnego podawania 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 dożylnej 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,

² Refundacja w II linii leczenia (pacjenci kwalifikujący się do ASCT) i w III i IV linii leczenia (pacjenci kwalifikujący się i niekwalifikujący się do ASCT).

- wykazuje biorównoważność z produktem referencyjnym udowodnioną w badaniach biodostępności [46].

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[47].

Tabela 13.
Czas podania DARA SC i DARA IV

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

2.8.3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

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

- OS – przeżycie całkowite pacjentów (ang. *overall survival*), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu,
- PFS – czas wolny od progresji (ang. *progression-free survival*), definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu [48, 49].

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 [1, 48, 49].

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*) [1, 12]. MRD u pacjenta z rozpoznaniem MM definiuje się jako populację nowotworowych komórek plazmatycznych, która pozostała w organizmie chorego po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej (CR) [50].

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 14) [1, 12]. Zakres badań wykonywanych podczas monitorowania leczenia MM zaprezentowano uprzednio (Rozdz. 0, 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 [51, 52].

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 [51].

W opisie bezpieczeństwa nazewnictwo konkretnych zdarzeń niepożądanych stosowane jest zgodnie ze słownikiem MedDRA (ang. *the Medical Dictionary for Regulatory Activities*) [53].

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 [54].

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 [55].

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*) [55].

Opis i interpretację kwestionariuszy jakości życia przedstawiono poniżej (Tabela 15) [54, 55].

Tabela 14.
Ocena odpowiedzi na leczenie w MM wg IMWG (2016) [1]

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

Rodzaj odpowiedzi

Kryteria

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 plazmocytozowych 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 ≥ 10 g/l, białko M w moczu ≥ 200 mg/24h, klonalne sFLC ≥ 100 mg/l (pod warunkiem nieprawidłowego stosunku κ/λ).

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

W szpiczaku białkowym 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 κ 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 przepływową 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 plazmocytozowe tkanek miękkich (pozaszpikowe) mierzy się jako sumę iloczynów wymiarów prostopadłych zmian w badaniach obrazowych (TK, PET-TK, MR) lub za pomocą liniжки 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 15.

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

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

Opracowane na podstawie Leppert 2014 i poradnika kwestionariusza EQ-5D [54, 55].

2.8.4. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do jego zgonu jest podstawowym (I-rzędowym) punktem końcowym stosowanym w ocenie skuteczności terapii onkologicznych. Zaletami OS jest prostota jego pomiaru, istotność kliniczna oraz łatwość w interpretacji wyników. Wadą jest natomiast fakt, że na OS mają wpływ kolejno stosowane linie terapii, jak również wymóg zastosowania odpowiednio długiego czasu obserwacji w celu uzyskania wiarygodnych wyników. W związku z powyższym poszukuje się obecnie zastępczych punktów końcowych (surogatów) dla OS, wykazujących silny związek z OS, a wymagających krótszego czasu obserwacji [49, 56, 57].

Ze względu na wymienione wyżej znaczenie zależności między pierwszorzędowym punktem końcowym a jego zastępczymi punktami końcowymi poszukiwano opracowań oceniających związek pomiędzy OS i jego surogatami (PFS, EFS, TTP, MRD) w populacji pacjentów z MM. Zidentyfikowano 2 opracowania obejmujące analizy odnośnie do surogatów w terapii nowo zdiagnozowanego i nawrotowego/opornego MM (Félix 2013, Cartier 2015) oraz 1 opracowanie dotyczące wyłącznie nowo zdiagnozowanego MM (Avet-Loiseau 2019), którego ze względu na niezgodność z populacją docelową analiz nie ujęto w niniejszym dokumencie [58–60].

W przeglądzie Félix 2013 przedstawiono wyniki liniowej korelacji między TTP, PFS, EFS a OS opracowane na podstawie danych z 153 badań eksperymentalnych i obserwacyjnych, w tym 30 badań randomizowanych dla nowo zdiagnozowanego MM, 6 badań randomizowanych dotyczących leczenia nawrotowego/opornego MM oraz 14 badań randomizowanych dla terapii podtrzymującej MM. Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że istnieje umiarkowana lub silna korelacja między TTP, PFS, EFS i OS (współczynniki korelacji między TTP, PFS i EFS a OS wyniosły odpowiednio 0,51, 0,75, 0,84) wśród pacjentów z nowo zdiagnozowanym, jak również nawrotowym/opornym MM [58].

Natomiast w przeglądzie Cartier 2015 przedstawiono wyniki liniowej korelacji między PFS a OS opracowane na podstawie danych z 21 badań randomizowanych dla nowo zdiagnozowanego (14 RCT), nawrotowego/opornego MM (3 RCT) oraz dla terapii podtrzymującej MM (4 RCT). Wyniki analizy wykazały, że istnieje silna korelacja między PFS i OS (współczynniki korelacji wyniósł 0,67) wśród pacjentów z nowo zdiagnozowanym, jak również nawrotowym/opornym MM [59].

Tabela 16.
Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad MM

Cel analizy	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Cartier 2015 [59]				
Analiza zależności między PFS a OS w nowo zdiagnozowanym oraz nawrotowym/opornym MM.	The National Library of Medicine's PubMed, the Cochrane Collaboration's Central Register of Controlled Trials, Embase (styczeń 2002–grudzień 2013)	OS, PFS	21 RCT (12 048): 14 RCT dla nowo zdiagnozowanego MM, 3 RCT dla nawrotowego/opornego MM, 4 RCT dla terapii podtrzymującej MM	<ul style="list-style-type: none"> • PFS może być odpowiednimi surogatem względem OS w badaniach nad nowo zdiagnozowanym, jak również nawrotowym/opornym MM. • W badaniu wykazano silną korelację między PFS (wyrażonym przez HR) a OS (HR). • Współczynnik korelacji między PFS a OS wyniósł 0,67.
Félix 2013 [58]				
Analiza zależności między TTP, PFS, EFS a OS w nowo zdiagnozowanym oraz nawrotowym/opornym MM.	PubMed (styczeń 1970–luty 2011)	OS, TTP, PFS, EFS	153 ^a (22 696): 30 RCT dla nowo zdiagnozowanego MM, 6 RCT dla nawrotowego/opornego MM, 14 RCT dla terapii podtrzymującej MM	<ul style="list-style-type: none"> • TTP, PFS oraz EFS mogą być odpowiednimi surogatami względem OS w badaniach nad nowo zdiagnozowanym, jak również nawrotowym/opornym MM. • W badaniu wykazano umiarkowaną/silną korelację między efektem leczenia wyrażonym za pomocą mediany TTP, PFS i EFS a efektem leczenia wyrażonym medianą OS • Współczynniki korelacji między TTP, PFS i EFS a OS wyniosły odpowiednio 0,51 (p = 0,003), 0,75 (p<0,001) 0,84 (p<0,0001)).

EFS – czas wolny od zdarzeń (ang. *event-free survival*); MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – czas wolny od progresji (ang. *progression-free survival*); TTP – czas do wystąpienia progresji (ang. *time to progression*);

a) Przegląd obejmował badania obserwacyjne i eksperymentalne z wykluczeniem badań nad MM, w których stosowano allo-SCT, ze względu na fakt że interwencja ta dostępna jest dla młodszej populacji chorych, której status kliniczny różni się w znaczącym stopniu od większości pacjentów z MM.

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 17 dokumentów opublikowanych w latach 2013–2021 (Tabela 17).

Tabela 17.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla MM

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Wytyczne polskie			
PGSz (Polska Grupa Szpiczakowa)	Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytowych	2021	[2]
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2020	[22]
IHiT (Instytut Hematologii i Transfuzjologii)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM w IHiT	2013	[61]
Wytyczne zagraniczne			
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2016 (2018)	[62]
	Ocena skuteczności stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu kolejnych nawrotów MM	2016	[63]
	Ocena skuteczności stosowania daratumumabu skojarzonego z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) w leczeniu pierwszego nawrotu MM	2019	[64]
	Ocena skuteczności stosowania lenalidomidu skojarzonego z deksametazonem (schemat Rd) w leczeniu pierwszego nawrotu MM	2019	[65]
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	Ocena skuteczności stosowania karfilzomibu skojarzonego z deksametazonem (schemat Kd) w leczeniu pierwszego nawrotu MM	2020	[66]
	Ocena skuteczności stosowania izatuksymabu skojarzonego z pomalidomidem i deksametazonem (schemat IsaPd) w leczeniu kolejnych nawrotów MM	2020	[67]
	Ocena skuteczności stosowania ksazomibu w skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu kolejnych nawrotów MM	2018	[68]
	Ocena skuteczności stosowania bortezomibu w monoterapii w leczeniu pierwszego nawrotu MM	2007	[69]
ESMO (European Society for Medical Oncology)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2017 2021 ^a	[70] [71]
IMWG (International Myeloma Working Group)	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w nawrotowym MM	2021	[72]

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
American Society of Clinical Oncology (ASCO), Cancer Care Ontario (CCO)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2019	[73]
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2020	[21]
Alberta Health Services (AHS)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2015	[74]

a) Zalecenia stworzone we współpracy z *European Hematology Association (EHA)*

MM pozostaje nadal nawrotową i nieuleczalną chorobą. Zalecane jest wdrożenie leczenia I linii u wszystkich chorych z rozpoznaniem objawowym MM na podstawie kryteriów CRAM 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. [2, 21, 61, 62, 71–74].

Autorzy polskich zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu opornego lub nawrotowego MM zwracają uwagę na fakt, że obecny stan wiedzy utrudnia jednoznaczne wskazanie optymalnej ścieżki leczenia pacjentów [2, 22].

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 anti-CD3),
- stosowaniu innego (alternatywnego) schematu terapeutycznego lub poszerzenie stosowanego wcześniej schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (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,
- kolejnym ASCT – zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej terapii utrzymywała się co najmniej 12–18 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 [22].

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-ir³), w skojarzeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem. Uznawanymi opcjami pierwszego wyboru w leczeniu opornego lub nawrotowego MM są trójlewkowe 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 dwulewkowe Vd, Kd, Id oraz schematy oparte na starszych lekach jak bendamustyna [2, 21, 67, 70–73].

Leczenie pierwszego nawrotu różni się w zależności od terapii zastosowanej w linii I:

- W leczeniu pierwszego nawrotu MM po niepowodzeniu inhibitora proteasomu (w Polsce jedynym refundowanym w terapii I linii inhibitorem proteasomu jest bortezomib):
 - Chorzy powinni otrzymywać schematy oparte na leku o działaniu immunomodulującym tj. na lenalidomidzie i deksametazonie (Rd) w skojarzeniu z lekami o innym mechanizmie działania, takimi jak daratumumab (DRd), karfilzomib (KRd), elotuzumab (EloRd), iksazomib (IxaRd), izatuksymab (IsaKd, IsaPd) [21, 71, 73], ewentualnie schematy zawierające talidomid i/lub bendamustynę (BTD, BTP, BP) [2].
 - Autorzy europejskich wytycznych wskazują także na możliwość zastosowania u takich pacjentów terapii skojarzonych z nowymi lekami jak np. selineksor w skojarzeniu z Vd (SVd) [71].
 - W przypadku stwierdzenia podczas leczenia I linii odpowiedzi (wrażliwości) na bortezomib, u pacjentów z MM poza wymienionymi powyżej schematami tj. DRd, KRd, EloRd, IxaRd, IsaKd, SVd zaleca się zastosowanie schematu DVd [71].
- W przypadku wystąpienia niepowodzenia stosowania w I linii leczenia schematów opartych na lekach immunomodulujących (w tym lenalidomidu) w II linii zalecane jest leczenie oparte na bortezomibie lub innym inhibitorem proteasomu (np. karfilzomibie) przy czym preferowane jest zastosowanie schematów trójlewkowych (przeciwciała monoklonalne w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) np. schemat DVd, EloVd, IxaVd, PanVd, PVd, DKd, IsaKd, (alternatywnie VMP, VCd) [2, 70–73].
 - Eksperti z Polskiej Grupy Szpiczakowej w przypadku pacjentów, u których skuteczność ASCT trwała co najmniej 2 lata i u których nie ma przeciwwskazań rekomendują ponowną indukcyjną i powtórzną procedurę ASCT

W ramach leczenia kolejnych nawrotów wszystkie wytyczne prezentują szeroki zakres zalecanych terapii:

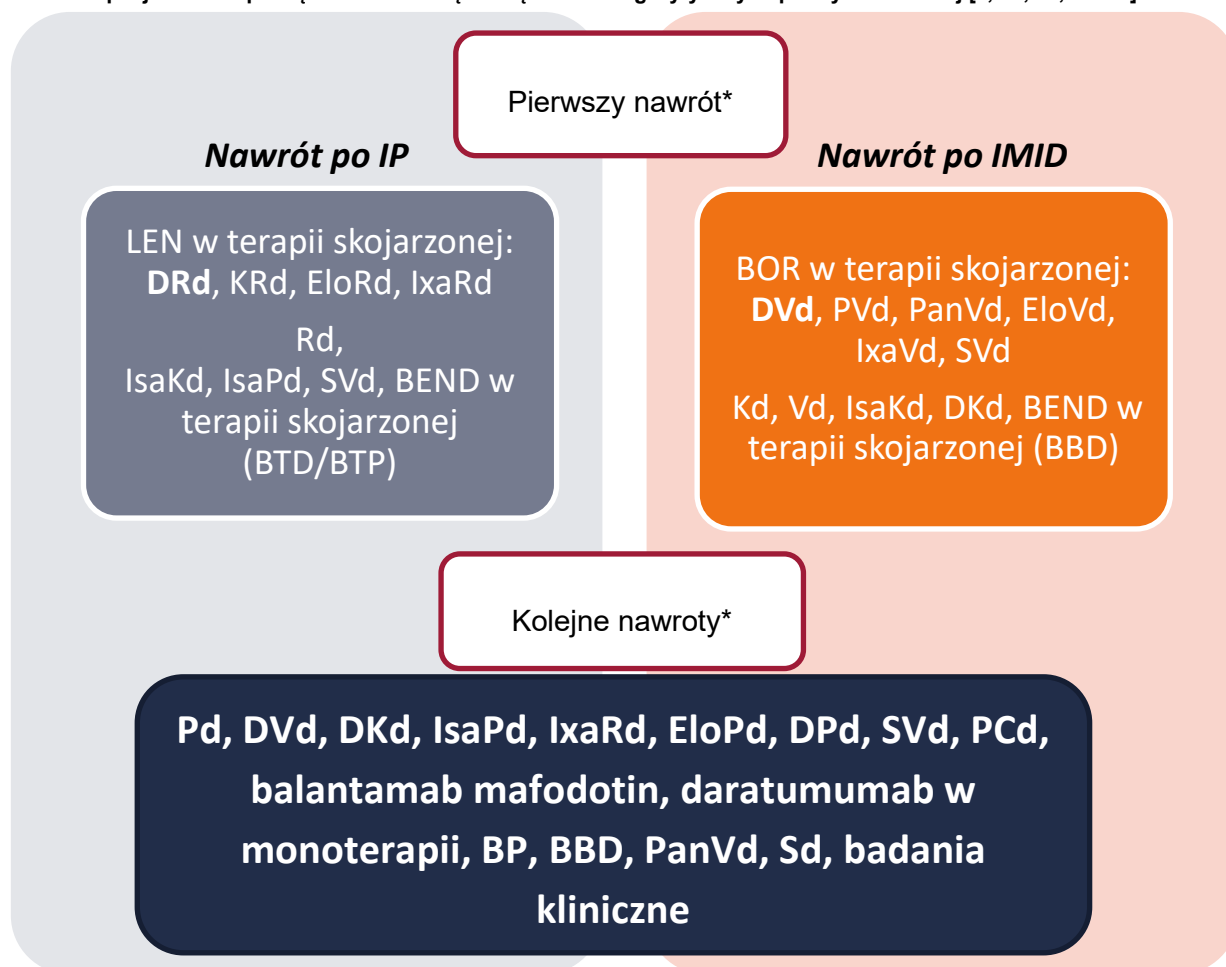
- zalecanymi schematami są schematy dwulewkowe Pd, Kd Vd lub znacznie bardziej preferowane schematy trójlewkowe oparte na Pd lub daratumumabie (EloPd, IsaPd, DVd, DKd, DPd).

³ Opcja wskazywana tylko przez NCCN i NICE

- Wśród alternatywnych opcji leczenia kolejnych nawrotów wymienia się także daratumumab w monoterapii oraz belantamab mafodotin,
- Autorzy wytycznych NICE wskazują, że u pacjentów po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach odpowiednią opcją leczenia jest skojarzenie panobinostatu z bortezomibem i deksametazonem (schemat PanVd), a po co najmniej 3 liniach leczenia odpowiednią terapią jest skojarzenie izatuksymabu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat IsaPd),
- Leczenie kolejnych nawrotów jest uzależnione od występowania oporności na leczenie zastosowane we wcześniejszych liniach (możliwe jest zastosowanie nie wdrożonych wcześniej opcji zalecanych przy wystąpieniu pierwszego nawrotu),
- W wytycznych ESMO oraz Polskiej Grupy Szpiczakowej poza różnego typu schematami leczenia wskazuje się, że właściwą opcją jest także udział pacjentów w badaniach klinicznych (Rysunek 6) [2, 21, 22, 63, 67, 71, 72].

Większość przeanalizowanych wytycznych nie uwzględniała zaleceń związanych z formą podania stosowanych leków, ale w najnowszych wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej (2021rok) pojawia się informacja, że obecnie dożylna forma stosowania DARA zamieniana jest na formę podskórną [2]

Rysunek 6.
Leczenie pacjentów z oporną lub nawrotową formą MM według wytycznych praktyki klinicznej [2, 21, 22, 61–74]



*Leczenie uzależnione od występowania oporności na konkretne leki zastosowane we wcześniejszej linii leczenia
BP – bendamustyna oraz prednizolon, BVD – bendamustyna+ bortezomib + deksametazon; LEN – lenalidomid; IP – inhibitor proteasomu; IMiD – leki immunomodulujące

Tabela 18.
Schematy zalecane do stosowania w nowo zdiagnozowanym MM* oraz w nawrotowym/opornym [2, 21, 22, 61–74]

Skrót	Składowe schematu
BBD^a	bendamustyna + bortezomib, deksametazon
BP	bendamustyna + prednizon
BTD/BTP^a	bendamustyna + talidomid + deksametazon/ bendamustyna + talidomid + prednizon
CRd	cyklofosfamid + lenalidomid + deksametazon
CTd	cyklofosfamid + talidomid + deksametazon
Daratumumab	Daratumumab w monoterapii
DRd	daratumumab + lenalidomid + deksametazon
DVd	daratumumab + bortezomib + deksametazon
DVMP	daratumumab + bortezom b + melfalan + prednizon
EloRd	elotuzumab + lenalidomid + deksametazon
EloVd	elotuzumab + bortezomib + deksametazon
IxaRd	iksazomib + lenalidomid + deksametazon
IsaPd	Izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
IxaVd	ksazomib + bortezomibu + deksametazon
KCd	karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon
Kd	karfilzomib + deksametazon
KRd	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
MP	melfalan + prednizon
MPR-R	melfalan + prednizon + lenalidomid ^b
MPT	melfalan + prednizon + talidomid
Pd	pomalidomid + deksametazon
PVd	pomalidomid + bortezomib + deksametazon
PanVd	panobinostat + bortezomib + deksametazon
Rd	lenalidomid + deksametazon
SVd	Selineksor + bortezomib + deksametazon
Sd	selineksor+ deksametazon
VCd	bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon
Vd	bortezom b + deksametazon
VMP	bortezomib + melfalan + prednizon
VRd	bortezomib + lenalidomid + deksametazon
VTd	bortezomib + talidomid + deksametazon

*Zaprezentowano schematy dla pacjentów niekwalifikujących się do ASCT w I linii leczenia MM.

a) Bendamustyna, wskazana jest zarówno w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z powodu polineuropatii, ale także w schematach dla opornych/nawrotowych postaci z talidomidem (schematy BTD, BTP) lub bortezomibem (schemat BBD).

b) Lenalidomid stosowany również jako leczenie podtrzymujące.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce leki stosowane w terapii opornego lub nawrotowego MM 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) [75, 76].

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

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają do stosowania w terapii MM szereg różnego rodzaju substancji (Rysunek 6). W Polsce ramach programu lekowego B.54 refundowane są 4 z nich:

- daratumumab podawany dożylnie (w schemacie DVd) w II linii leczenia (z ograniczeniami) oraz w III i IV linii leczenia,
- lenalidomid (w schemacie Rd) w II linii leczenia (z ograniczeniami) oraz od III linii leczenia,
- pomalidomid (w schemacie Pd) od III linii leczenia,
- karfilzomib (w schemacie KRd) w II-IV linii leczenia (z ograniczeniami, Tabela 19 [76]).

Szczegółowe informacje dotyczące kryteriów włączenia i wykluczenia z Programu lekowego B.54 z zastosowaniem różnych schematów leczenia przedstawia Tabela 19.

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

Wykaz leków refundowanych ujętych w katalogu chemioterapii we wskazaniu szpiczak plazmocytoowy (ICD-10: C90.0), przedstawiono poniżej (Tabela 20) [76]. Jest to m.in. bortezomib.

Leki z grupy glikokortykoidów stosowane w MM zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem ujęte w katalogu otwartym, zaprezentowano poniżej (Tabela 21) [76]. Jest to m.in. deksametazon stanowiący składową znacznej większości schematów leczenia MM w Polsce.

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

Talidomid refundowany jest w Polsce zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 roku (180/2019/DGL) w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia), jako substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski (Tabela 22) [75].

Tabela 19.

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 plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)” [76]

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Leczenie daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd)	
<p>Do programu kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozowego, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2. stopnia; • Pacjenci, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid. 	<p>Kryteria wykluczające udział w programie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na daratumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą; • Oporność na leczenie bortezomibem lub przeciwskazania do jego stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).
Leczenie lenalidomidem (schemat Rd)	
<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym w wieku 18 \ lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia; • stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2. stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3. stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib; • u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib. 	<p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna liczba neutrofilii $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ lub $< 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; • ciąża; • niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Leczenie pomalidomidem (schemat Pd)	
<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być włączeni pacjenci leczeni pomalidomidem w ramach innego sposobu finansowania do czasu objęcia refundacją leku w programie lekowym, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji wskazane powyżej oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo, określonych w kolumnie obok.</p>	<p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna liczba neutrofilii $< 1 \times 10^9/l$ i/lub liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$; • ciąża; • niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Leczenie karfilzomibem (schemat KRd)	
<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; • w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid); • nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia; • pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. 	<p>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezwzględna liczba neutrofilii $<0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $<30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $<75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z ChPL Revlimid); • ciąża i okres karmienia piersią; • niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); • nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; • nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; • niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA; • zawał mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy; • niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.

d – deksametazon;

Tabela 20.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii wskazane dla kodu ICD-10: C90.0 szpiczak mnogi [76, 77]

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

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
	Carboplatin-Ebewe	B	Rp
Melfalan	Alkeran	B	Rp
Pleryksafor	Mozobil	B	Rp
Winkrystyna	Vincristine Teva	B	Rp

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

a) W drugiej i następnych liniach leczenia.

b) Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej.

Tabela 21.

Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu MM [76, 77]

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

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

Tabela 22.

Refundacja w ramach świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne (chemioterapia) [75]

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

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

4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania schematu DRd oraz 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 23 oraz Tabela 24).

Schemat DRd

Pięć agencji HTA oceniło i wydało pozytywne rekomendacje odnośnie do finansowania schematu DRd w leczeniu nawrotowego lub opornego MM. Agencje SMC, HAS, IQWiG, PBAC oraz CADTH wydały pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania schematu DRd po uprzednio zastosowanej co najmniej jednej linii leczenia MM [78–83]. Rekomendacja agencji CADTH dla DRd warunkowana jest finansowo [80]. Z kolei szkocka agencja SMC wydała pozytywną rekomendację odnoszącą się zarówno do dożylnnej jak i podskórnej formy stosowania DARA w ramach schematu DRd [78, 82].

Agencja AOTMiT nie wydała rekomendacji odnośnie do finansowania schematu DRd w leczeniu nawrotowego lub opornego MM. Natomiast agencja NICE udostępniła informację o braku możliwości wydania rekomendacji finansowej dla schematu DRd z uwagi na fakt, że podmiot odpowiedzialny nie zgłosił dowodów do oceny zasadności finansowania DRd w terapii nawrotowego lub opornego MM [84].

Schemat DVd

Wszystkie analizowane agencje HTA pozytywnie odniosły się do finansowania schematu DVd u pacjentów z MM, którzy przebyli co najmniej jedną linię leczenia [64, 78, 81–83, 85–87]

Agencja SMC wydała pozytywną rekomendację odnoszącą się zarówno do dożylnnej jak i podskórnej formy stosowania DARA w ramach schematu DVd [78, 82].

Tabela 23.
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania schematu DRd i DVd w leczeniu nawrotowego lub opornego MM

Schemat terapii	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	IQWiG	CADTH	PBAC
DRd	BR	BR	PR [78, 82]	PR [81]	PR [79]	PR ^w [80]	PR [83]
DVd	PR [87]	PR [64]	PR [78, 82]	PR [88]	PR [79]	PR ^w [80]	PR [83]

BR – brak rekomendacji; PR – pozytywna rekomendacja;

Tabela 24.
Szczegółowy opis rekomendacji agencji HTA odnośnie do finansowania schematu DRd w leczeniu nawrotowego lub opornego MM

Agencja	Rekomendacja (data wydania)	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji	Ref.
DRd			
AOTMIT	BR	x	x
NICE	BR (2017)	Brak rekomendacji dotyczącej stosowania schematu DRd w terapii nawrotowego lub opornego MM z uwagi na fakt, że podmiot odpowiedzialny nie zgłosił dowodów do oceny zasadności finansowania DRd.	[84]
SMC	Czerwiec 2019 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania schematu DRd i DVd po uprzedniej \geq I linii leczenia MM. (podanie dożylnie DARA)	[78]
	Wrzesień 2020 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania schematu DRd i DVd po uprzedniej \geq I linii leczenia MM. (podanie podskórne DARA)	[80]
HAS	Luty 2018 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania schematu DVd u pacjentów z nawrotowym MM, u których zastosowano jedną linię leczenia	[88]
IQWiG	Luty 2018 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania schematu DVd u pacjentów z nawrotowym MM, u których zastosowano jedną linię leczenia	[79]
CADTH	Październik 2017 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania schematu DRd i DVd po uprzedniej \geq I linii leczenia MM. Rekomendacja warunkowana finansowo dla schematu DRd i DVd.	[80]
PBAC	Lipiec 2020 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania schematu DVd lub DRd u pacjentów z MM, w drugiej linii leczenia	[83]
DVd			
AOTMIT	Lipiec 2018)	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania schematu DVd w ramach programu lekowego. Program lekowy objął pacjentów leczonych co najmniej jedną linią leczenia, którzy przeszli ASCT lub pacjentów, którzy przeszli 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia	[87]
NICE	Kwiecień 2019 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania schematu DVd u pacjentów z nawrotowym MM, u których zastosowano jedną linię leczenia	[64]
SMC	Czerwiec 2019 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania schematu DRd i DVd po uprzedniej \geq I linii leczenia MM. (podanie dożylnie DARA)	[78]
	Wrzesień 2020 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania schematu DRd i DVd po uprzedniej \geq I linii leczenia MM. (podanie podskórne DARA)	[80]
HAS	Luty 2018 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania schematu DVd u pacjentów z nawrotowym MM, u których zastosowano jedną linię leczenia	[88]
IQWiG	Luty 2018 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania schematu DVd u pacjentów z nawrotowym MM, u których zastosowano jedną linię leczenia	[79]
CADTH	Październik 2017 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca stosowania schematu DRd i DVd po uprzedniej \geq I linii leczenia MM. Rekomendacja warunkowana finansowo dla schematu DRd i DVd.	[80]
PBAC	Lipiec 2020 roku	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania schematu DVd lub DRd u pacjentów z MM, w drugiej linii leczenia	[83]

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

5. Aktualna praktyka kliniczna

5.1. Program lekowy w Polsce

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 dostępne są 4 leki:

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

Najnowsze dane dotyczące liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach tego programu zawarto w sprawozdaniu z działalności NFZ z 2020 roku. W tym okresie leczenie schematem z lenalidomidem otrzymało 2032 pacjentów, z pomalidomidem 427 pacjentów, z daratumumabem 296 pacjentów, natomiast z karfilzomibem 157 pacjentów (Tabela 25) [89].

Tabela 25.

Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” [89]

Lek	Liczba leczonych w 2018 roku	Liczba leczonych w 2019 roku	Liczba leczonych w 2020 roku
Lenalidomid (podanie doustne, po) – schemat Rd	1 633	1 950	2032
Pomalidomid (podanie doustne, po) – schemat Pd	65 ^a	411	427
Daratumumab – schemat DVd	ND ^b	97 ^b	296
Karfilzomib – schemat KRd	ND ^b	59 ^b	157

a) Leczenie z wykorzystaniem pomalidomidu (schemat PomDex) w ramach PL B.54 obowiązuje od listopada 2018 roku.

b) Leczenie z wykorzystaniem daratumumabu (schemat DVd) oraz karfilzomibu (schemat KRd) w ramach PL B.54 obowiązuje od lipca 2019 roku.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■				
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

5.3. Raport NFZ

W grudniu 2019 roku został opublikowany raport grupy roboczej przy NFZ „Szpiczak plazmocytoowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego”. Celem raportu było przygotowanie w oparciu o dane NFZ analizy dotyczącej świadczeń udzielanych pacjentom z rozpoznaniem MM i wskazanie możliwości wykorzystania tych danych w budowaniu zasobów informacyjnych NFZ dotyczących danej jednostki chorobowej. W skład grupy roboczej opracowującej raport weszli przedstawiciele środowiska medycznego, pracownicy NFZ oraz ekonomiści. W ramach przygotowanego dokumentu analizowano świadczenia NFZ udzielane w latach 2016–2018 [3].

Analiza ścieżek leczenia objęła 2600 chorych, u których zdiagnozowano w 2016 roku MM. Spośród tej grupy pacjentów blisko 64% otrzymało chemioterapię. Wśród tej grupy 128 osób (8% osób, które miały jakąkolwiek chemioterapię) miało chemioterapię inną niż ta wskazywana jako dedykowana w leczeniu szpiczaka. Chemioterapię dedykowaną MM zastosowano u 1530 (60%) chorych, z czego u 30% zastosowano także z jednoczesnym ASCT. Ogólnie ASCT zastosowano u około 18% z 2600 chorych [3].

W leczeniu chemioterapeutycznym najczęściej wykorzystywanym schematem był VTd (32% chorych przyjmujących chemioterapię dedykowaną MM) oraz schemat VCd (21% chorych przyjmujących chemioterapię dedykowaną MM; Tabela 28). Ponad 2/3 spośród pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną MM przyjęło w latach 2013–2018 tylko jedną linię leczenia. U 21% pacjentów zastosowano dwie linie leczenia, a u 8% trzy lub więcej linii (Tabela 29). W pierwszej linii leczenia najczęściej wykorzystywanym schematem chemioterapii był również schemat VTd, a następnie VCd,

CTd i VMP (Tabela 30). W przypadku drugiej linii leczenia najczęściej u pacjentów z MM stosowano schematy CTd i VTd, ale należy podkreślić, że w drugiej linii leczenia występowało znacznie większe zróżnicowanie wykorzystywanych schematów (Tabela 31) [3].

Jak wcześniej zaznaczono spośród 2600 rozpoznanych w 2016 roku pacjentów z MM około 18% osób miało ASCT w latach 2016–2018. Prawie wszyscy (448 osób) należeli do grupy, która w latach 2016–2018 była leczona chemioterapią dedykowaną MM (około 30% osób poddanych chemioterapii dedykowanej MM). Przed ASCT pacjenci najczęściej stosowali jeden schemat leczenia chemioterapeutycznego [3].

W ramach raportu NFZ opisano również funkcjonowanie w latach 2016–2018 programu lekowego dedykowanego MM. Przed rozpoczęciem udziału w programie lekowym pacjenci najczęściej leczeni byli tylko jednym schematem chemioterapii. Najczęściej przed rozpoczęciem udziału w programie lekowym pacjenci byli leczeni jednym schematem chemioterapii (57%, Tabela 32). Najczęstszą przyczyną rozpoczęcia udziału w programie było zastosowanie dwóch poprzedzających protokołów leczenia (35%, Tabela 33). Natomiast najczęstszą przyczyną zakończenia udziału w programie lekowym był zgon pacjenta (69%, Tabela 34) [3].

Tabela 28.
Najczęstsze schematy chemioterapii wykorzystywane w leczeniu szpiczaka plazmocytowego (N = 1530)[3]

Schemat	Liczba pacjentów	Udział pacjentów wśród pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi
VTd (:bortezomib, talidomid, deksametazon)	495	32%
VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon)	314	21%
CTd (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon)	268	18%
Vd (bortezomib, deksametazon)	227	15%
VMP (bortezomib, melfalanu, prednizon)	215	14%
MPT(melfalan, talidomid, prednizon)	123	8%
TD (talidomid, deksametazon)	104	7%
CD (cyklofosfamid, deksametazon)	97	6%
MP (melfalan, prednizon)	89	6%
Bd (bendamustyna, prednizon)	74	5%
PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon)	62	4%
Wielolekowa	51	3%
BVd (bendamustyna, bortezomib i deksametazon)	27	2%
BTD (bendamustyna, talidomid i deksametazon)	27	2%

Tabela 29.
Struktura pacjentów wg liczby schematów chemioterapii dedykowanej pacjentom z MM (N = 1530) [3]

Liczba schematów	Liczba pacjentów	Udział pacjentów wśród pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi
1	1084	71%
2	314	21%
3	85	6%
≥4	45	2%

Tabela 30.
Schematy chemioterapii wykorzystywane jako pierwszy schemat leczenia rozpoznanych pacjentów [3]

Schemat	Liczba pacjentów (%), dla których dany schemat był pierwszym schematem leczenia	
	Łącznie niezależnie od liczby schematów w całym leczeniu (N = 1530)	W tym pacjenci leczeni tylko jednym schematem (N = 1084)
VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon)	435 (28%)	323 (30%)
VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon)	252 (16%)	197 (18%)
CTd (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon)	200 (13%)	125 (12%)
VMP/MPV (bortezomib, melfalan, prednizon)	173 (11%)	126 (12%)
Vd (bortezomib, deksametazon)	165 (11%)	108 (10%)
MPT (melfalan, prednizon, talidomid)	93 (6%)	69 (6%)
Pozostałe	210 (14%)	136 (12%)

Tabela 31.
Schematy chemioterapii wykorzystywane jako drugi schemat leczenia rozpoznanych pacjentów (N = 444) [3]

Schemat	Liczba pacjentów	Udział pacjentów wśród liczby pacjentów leczonych więcej niż jednym schematem chemioterapii
CTd (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon)	60	14%
VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon)	50	11%
VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon)	44	10%
Bd (bendamustyna, prednizon)	38	9%
CD (cyklofosfamid, deksametazon)	36	8%
VMP (bortezomib, melfalanu, prednizon)	34	8%
Pozostałe	182	40%

Tabela 32.
Struktura pacjentów wg liczby schematów chemioterapii dedykowanej MM przed programem lekowym (N = 388) [3]

Liczba schematów	Liczba pacjentów	Udział pacjentów wśród nowo rozpoznanych pacjentów leczonych w programie lekowym
0	26	7%

Liczba schematów	Liczba pacjentów	Udział pacjentów wśród nowo rozpoznanych pacjentów leczonych w programie lekowym
1	221	57%
2	68	18%
3	24	6%
≥4	49	12%

Tabela 33.
Przyczyna rozpoczęcia terapii w ramach programu lekowego wg SMPT (N = 388) [3]

Przyczyna	Liczba pacjentów	Udział pacjentów wśród nowo rozpoznanych pacjentów leczonych w programie lekowym
Co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia	135	35%
Co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła polineuropatia	111	29%
Brak planowania przeszczepienia komórek macierzystych szpiku i w I rzucie bortezomib	94	24%
Pozostałe	2	6%
Brak danych	80	21%

SMPT – system monitorowania programów terapeutycznych

Tabela 34.
Przyczyna zakończenia terapii w ramach programu lekowego wg SMPT (N = 209) [3]

Przyczyna	Liczba pacjentów	% pacjentów, dla których wykazano zakończenie terapii
Zgon	145	69%
Progresja choroby	14	7%
Toksyczność hematologiczna	6	3%
Inna choroba	6	3%
Rezygnacja pacjenta	6	3%
Inne lub brak danych	32	15%

SMPT – system monitorowania programów terapeutycznych

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Definiowanie populacji docelowej

[REDACTED]

[REDACTED] aktualnie schemat DVd jest objęty refundacją w ramach programu lekowego B.54 u pacjentów, tj. u pacjentów, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- przebyli jedną linię leczenia obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia,
- zastosowano u tych pacjentów 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid [76].

[REDACTED]

- [REDACTED]

- Wśród chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym w 1. linii terapii standardem terapii są schematy z bortezomibem (np. schematy VTD, VCD, MPV). Dalsze leczenie, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej powinno być sekwencyjnie w oparciu o różne rodzaje leków (w zależności od uprzednio zastosowanej terapii). W leczeniu pierwszego nawrotu choroby po niepowodzeniu inhibitora proteasomu (w Polsce jedynym refundowanym w terapii 1. linii inhibitorem proteasomu jest właśnie bortezomib) chorzy powinni otrzymywać schematy oparte na leku o działaniu immunomodulującym tj. na lenalidomidzie i deksametazonie (Rd) w skojarzeniu z lekami o innym mechanizmie działania, takimi jak daratumumab (DRd), karfilzomib (KRd), elotuzumab (EloRd), iksazomib (IxaRd), izatuzumab (IsaKd, IsaPd). Zatem po przebytych schemacie z bortezomibem w linii 1. należy w ramach linii 2. zastosować schemat z lenalidomidem, najlepiej trójlekowy. Pacjenci w Polsce od 2. linii leczenia kwalifikują się do programu lekowego B.54, a dostępnymi terapiami są schematy obejmujące leczenie z udziałem przeciwciała antyCD38 (daratumumab w schemacie DVd dla pacjentów po przeszczepie i po leczeniu bortezomibem), a także leczenie z lenalidomidem:

schemat indukujący (pomostowy) do ASCT (KRd) oraz Rd. [REDACTED]

Od maja 2021 roku [REDACTED] w terapii opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego do refundacji w Polsce wprowadzono nowe schematy leczenia (m.in. Kd w liniach od 2. do 4.). [REDACTED]

[REDACTED] Stąd w styczniu i lutym 2022 roku zgodnie z pismem nr OT.4231.63.2021.AMK.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego raport HTA uzupełniono o [REDACTED]

6.2. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – tj. **opcja terapeutyczna, która ma największe szanse na bycie zastąpioną przez ocenianą interwencję** (schemat DRd oraz schemat DVd).

[REDACTED]: Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym MM możliwe jest w ramach programu lekowego B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)”. Program lekowy obejmuje refundację:

- lenalidomidu (w schemacie Rd) w 2. linii leczenia (z ograniczeniami) oraz od 3. linii leczenia, który w I połowie 2020 roku zastosowano u 1582 pacjentów,
- pomalidomidu (w schemacie Pd) od 3. linii leczenia, który w I połowie 2020 roku zastosowano u 306 pacjentów,
- daratumumabu podawanego dożylnie (w schemacie DVd) w 2. linii leczenia (z ograniczeniami) oraz w 3. i 4. linii leczenia, który w I połowie 2020 roku zastosowano u 201 pacjentów,
- karfilzomibu (w schemacie KRd) w 2–4. linii leczenia (z ograniczeniami), który w I połowie 2020 roku zastosowano u 92 pacjentów [76].

Jako komparatory dla schematu DRd wskazano opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej oraz objęte refundacją w Polsce: schematy **Rd, DVd, Pd**.

⁴ Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2021 <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf>

Natomiast [redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted] Jako komparator dla schematu DVd wskazano zatem opcję terapeutyczną zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej, objętą refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.54, [redacted]

[redacted] schemat **Rd**. [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted] – schemat **Vd**. [redacted]

[redacted]
[redacted]

Z kolei schemat KRd nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej ze względu na wąską, specyficzną populację refundacyjną pacjentów. KRd stanowi terapię pomostową przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (ASCT), a celem jego zastosowania jest indukcja odpowiedzi (maksymalny czas stosowania KRd to 8 cykli), a następnie przeprowadzenie procedury przeszczepienia⁵. Schemat KRd nie będzie zatem zastępowany przez wnioskowane interwencje i nie stanowi on komparatora dla schematów leczenia DRd i DVd.

W styczniu i lutym 2022 roku zgodnie z pismem nr OT.4231.63.2021.AMK.2 oraz OT.4231.65.2021.AMK.20 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego uzupełniono raport HTA o [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

⁵ Rekomendacja nr 54/2018: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/REK/RP_54_2018_Kyprolis_MKP.pdf

⁶ Zlecenie nr 80/218 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5512-80-2018-zlc>

[REDAKTOWANE] schematy Vd oraz Kd, oba refundowane w Polsce. [REDAKTOWANE]

W maju 2021 roku w ramach programu lekowego B.54 rozpoczęto refundację dwóch nowych schematów leczenia – IRd stosowanego od 3. linii leczenia, który dedykowany jest wąskiej populacji pacjentów z obecnością wysokiego ryzyka cytogenetycznego oraz brakiem oporności na lenalidomid, a także schemat Kd do stosowania w liniach 2–4. [REDAKTOWANE]

6.3. PICOS

6.3.1. Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z opornym na leczenie i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. *multiple myeloma*), [REDAKTOWANE].

Aktualnie w Polsce schemat DVd jest refundowany w ramach programu lekowego B.54 u pacjentów, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

⁷ Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2021 <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf>

- przebyli jedną linię leczenia obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia,
- zastosowano u tych pacjentów 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid [76].

6.3.2. Interwencja

- Daratumumab stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd).
- Daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd).

Wnioskowana interwencja obejmuje schematy DRd i DVd, w ramach których podanie daratumumabu będzie mogło mieć formę wlewu dożylnego (IV) lub wstrzyknięcia podskórnego (SC).

6.3.3. Komparatory

- Dla DRd:
 - lenalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd),
 - daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd),
 - pomalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Pd),
 - karfilzomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd).
- Dla DVd:
 - bortezomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Vd),
 - lenalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd)⁸,
 - karfilzomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd).

6.3.4. Punkty końcowe

- 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,

⁸

- jakość życia,
- parametry farmakokinetyczne i satysfakcja z leczenia (dla oceny form podania IV i SC).

6.3.5. Dowody naukowe

- randomizowane badania kliniczne,
- 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 [8].

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 [8].

Daratumumab wykazał w warunkach *in vivo* silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, skutkując immunologiczną śmiercią komórek nowotworowych. Te badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszała liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+T_{regs}) i komórek B (CD38+B_{regs}). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną [8].

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 [8].

Postać farmaceutyczna

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór jest bezbarwny do koloru żółtego [8]. 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) [8]. 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 [8].

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) [8].

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 [8].

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 [8]. 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 [91].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku, produkt leczniczy DARZALEX® (schemat DVd)

jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego: B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)” [76].

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.) [8, 77].

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 [8].

Przed i po infuzji daratumumabu należy podać leki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. *Infusion-related reactions*, IRR) [8].

Dawkowanie

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

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg masy ciała, podawana w dożylnym wlewie, zgodnie z następującym schematem dawkowania podanym poniżej (Tabela 35) [8].

Tabela 35.
Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w monoterapii i w skojarzeniu z lenalidomidem (schemat cyklu 4-tygodniowego) [8]

Tygodnie	Schemat
Tygodnie 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)
Tygodnie 9. do 24. ^a	co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby ^b	co 4 tygodnie

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

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

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

Sposób podawania

DARZALEX jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Jest podawany w dożylniej infuzji po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Szczegółowa instrukcja jak rozcieńczyć produkt leczniczy przed podaniem znajduje się w CHPL [8].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje związane z infuzją

DARZALEX może powodować ciężkie reakcje związane z infuzją (IRR), w tym reakcje anafilaktyczne [8].

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 [8].

W badaniach klinicznych, u około połowy pacjentów leczonych produktem leczniczym DARZALEX zgłaszano IRR [8].

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 nieżyt nosa, gorączka, dyskomfort w klatce piersiowej, świąd i niedociśnienie tętnicze [8].

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) [8].

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 [8].

Neutropenia/Trombocytopenia

DARZALEX może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii [8].

Należy okresowo w trakcie terapii badać całkowitą liczbę krwinek, zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych stosowanych w schemacie podstawowym. Należy obserwować pacjentów z neutropenią, czy nie występują objawy zakażenia. Może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego DARZALEX, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. Można rozważyć leczenie wspomagające z zastosowaniem przetoczeń krwi lub podaniem czynników wzrostu [8].

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 [8].

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 [8].

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 [8].

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 [8].

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 [8].

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 [8].

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 [8].

Substancje pomocnicze

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. Stanowi to odpowiednio 0,46% i 1,86% zalecanej przez WHO, maksymalnej dawki dobowej sodu, wynoszącej 2 g dla osoby dorosłej [8].

Możliwość identyfikacji produktu

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu leczniczego [8].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w pkt 6.1. [8].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu (produkt leczniczy DARZALEX) przedstawiono poniżej (Tabela 36) [8].

Tabela 36.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu* (produkt leczniczy DARZALEX) u pacjentów z MM [8]

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

a) Wskazuje zbiorczy termin.

b) Reakcje związane z infuzją obejmują określone przez badaczy terminy związane z infuzją (ciężkie reakcje związane z infuzją obejmowały skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk krtani, obrzęk płuc, niedoleganie 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 [8].

Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji [8].

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 dożylnej, DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może być stosowany jako alternatywa dożylnej 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) [8].

Dawkowanie

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

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.
Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w monoterapii i w skojarzeniu z lenalidomidem (schemat cyklu 4-tygodniowego) [8]

Tygodnie	Schemat
Tygodnie 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)
Tygodnie 9. do 24. ^a	co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby ^b	co 4 tygodnie

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

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

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

Sposób podawania

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

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 [8].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

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

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

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

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

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

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

Neutropenia/Trombocytopenia

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

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

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

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

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

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

Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi

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

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

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

Masa ciała (> 120 kg)

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

Substancje pomocnicze

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

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

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w pkt 6.1. [8].

Zdarzenia niepożądane

Z wyjątkiem IRR, profil bezpieczeństwa produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych (ocenił 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%).

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu (produkt leczniczy DARZALEX) przedstawiono poniżej (Tabela 38) [8].

Tabela 38.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu* (produkt leczniczy DARZALEX) u pacjentów z MM [8]

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

a) Wskazuje zbiorczy termin.

7.2. Bortezomib

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XX32 [34, 92]

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 [34, 92].

Bortezomib jest wysoce selektywnym związkiem dla proteasomu. W stężeniach 10 moli bortezomib nie hamuje żadnego z wielu różnych receptorów i badanych proteaz. Jest jednocześnie ponad 1500razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano *in vitro*. Wykazano, że bortezomib rozłącza się z połączenia z proteasomem w czasie okresu półtrwania $t_{1/2}$ wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest odwracalne. Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych, kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B (ang. nuclear factor kappa B [NF- κ B]). Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF- κ B 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 [34, 92].

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Biały lub białawy liofilizowany proszek bądź zbrylony proszek [34, 92].

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 płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych [34, 92].

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Skojarzona terapia z deksametazonem: Bortezomib podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu leczenia. Pacjenci uzyskujący odpowiedź lub stabilizację choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej, mogą kontynuować to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle [34, 92].

Sposób podania

Bortezomib Accord 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny wyłącznie do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych [34, 92].

Velcade, Bortezomib Accord 3,5 mg i Bortezomib SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych [34, 92, 93].

Bortezomibu nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem [34, 92].

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 [34, 92].

Wstrzyknięcie podskórne

Rozcieńczony roztwór bortezomibu należy podawać w postaci podskórnego wstrzyknięcia w udo (prawe lub lewe) lub brzuch (po prawej lub lewej stronie). Roztwór należy wstrzykiwać podskórnie, pod kątem 45-90°. Należy zmieniać strony podczas kolejnych wstrzyknięć. W razie wystąpienia miejscowej reakcji po wstrzyknięciu podskórnym produktu leczniczego, zaleca się podawać podskórnie roztwór bortezomibu o mniejszym stężeniu (lub zmianę na podawanie dożylnie. Gdy bortezomib podaje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z zaleceniami podawania w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych [34, 92].

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 [34, 92].

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 [34, 92].

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 [34, 92].

Toksyczność hematologiczna

Bardzo często leczeniu bortezomibem towarzyszy toksyczność hematologiczna (małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość). W badaniach u pacjentów z nawracającym szpiczakiem mnogim leczonych bortezomibem oraz u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, leczonych bortezomibem w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzR-CAP), jedną z najczęstszych toksyczności hematologicznych była przemijająca trombocytopenia. Liczba płytek była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu bortezomibu i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości. Najmniejsze stwierdzone liczby płytek krwi wynosiły średnio 40% wartości początkowej w badaniach monoterapii szpiczaka mnogiego oraz 50% w badaniu MCL. U pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim nasilenie małopłytkowości było związane z liczbą płytek krwi występującą przed leczeniem: jeżeli początkowe wartości były mniejsze niż 75 000/ μ l, u 90% spośród 21 pacjentów podczas badania stwierdzano liczbę płytek krwi \leq 25 000/ μ l, w tym u 14% pacjentów liczba płytek krwi była poniżej 10 000/ μ l. Natomiast, gdy początkowe

wartości liczby płytek krwi były większe niż 75 000/ μ l, tylko u 14% spośród 309 pacjentów stwierdzono w trakcie badania liczbę płytek krwi \leq 25000/ μ l. U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002), częściej stwierdzano (56,7% vs. 5,8%) trombocytopenię stopnia \geq 3 w grupie leczonej bortezomibem (BzR-CAP) w porównaniu z grupą nie leczoną bortezomibem (rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna i prednizon [R-CHOP]). Obie grupy nie różniły się w zakresie całkowitej częstości zdarzeń krwotocznych (6,3% w grupie BzR-CAP a 5,0% w grupie R-CHOP), a także zdarzeń krwotocznych stopnia 3 i wyższych (BzR-CAP: 4 pacjentów [1,7%]; R-CHOP: 3 pacjentów [1,2%]). W Grupie BzR-CAP, 22,5% pacjentów miało przetoczenia płytek krwi w porównaniu z 2,9% pacjentów w grupie R-CHOP. Podczas leczenia bortezomibem stwierdzano krwawienia żołądkowo-jelitowe i śródmózgowe. Dlatego należy badać liczbę płytek krwi przed każdym podaniem bortezomibu. Należy wstrzymać leczenie bortezomibem w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej 25 000/ μ l, jak również w razie skojarzenia z melfalanem i prednizonem, jeśli liczba płytek krwi wynosi \leq 30 000/ μ l. Należy starannie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia. Podczas leczenia bortezomibem należy często wykonywać pełną morfologię krwi z różnicowaniem, w tym liczbę płytek krwi. W celu leczenia trombocytopenii, jeśli jest to klinicznie wskazane, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi (patrz punkt 4.2). U pacjentów z MCL stwierdzano przemijającą neutropenię odwracalną między cyklami, bez dowodów na skumulowaną neutropenię. Liczba neutrofilów była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu bortezomibu i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. W badaniu LYM-3002, czynniki stymulujące kolonie stosowało 78% pacjentów w ramieniu BzR-CAP i 61% pacjentów w ramieniu R-CHOP. Ponieważ pacjenci z neutropenią mają zwiększone ryzyko zakażeń, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów zakażeń i niezwłocznie leczyć. Zgodnie z lokalnymi standardami, w celu leczenia toksyczności hematologicznych, można stosować czynniki stymulujące kolonie granulocytów. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów w przypadku powtarzających się opóźnień w podaniu cyklu [34, 92].

Uczynienie 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 [34, 92].

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 pacjenci 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 [34, 92].

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 [34, 92].

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 dożylniej z podskórną, częstość występowania zdarzeń neuropatii obwodowej stopnia ≥ 2 wynosiła 24% w grupie wstrzyknięć podskórnych i 41% w grupie wstrzyknięć dożylnych ($p=0,0124$). Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 3 wystąpiła u 6% pacjentów w grupie terapii podskórnej w porównaniu z 16% w grupie terapii 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 [34, 92].

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 [34, 92].

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 [34, 92].

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 wystąpi PRES zaleca się odstawienie bortezomibu [34, 92].

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 [34, 92].

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

W badaniach klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego [34, 92].

Choroby płuc

Wśród pacjentów otrzymujących bortezomib w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznannej etiologii, takich jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. acute respiratory distress syndrome, ARDS). Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem pacjentów. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia, w celu określenia stanu wyjściowego do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu. W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (np. kaszel, duszność) należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i wdrożyć właściwe leczenie. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem terapii bortezomibem. W badaniu klinicznym dwóch pacjentów (z dwóch), otrzymujących dużą dawkę cytarabiny (2 g/m² na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny równocześnie z daunorubicyną i bortezomibem z powodu nawrotu ostrej białaczki szpikowej, zmarło w wyniku ARDS we wczesnym etapie terapii, a badanie zostało zakończone. Dlatego też nie jest zalecane takie leczenie w skojarzeniu z dużą dawką cytarabiny (2 g/m² na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny [34, 92].

Zaburzenia czynności nerek

Powikłania dotyczące nerek są częste wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie obserwować [34, 92].

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 [34, 92].

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 [34, 92].

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 [34, 92].

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 [34, 92].

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 [34, 92].

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 [34, 92].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem bortezomibu (przedstawiono poniżej (Tabela 36) [34, 92].

Tabela 39.
Barczo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem bortezomibu u pacjentów z MM [34, 92]

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

Status rejestracyjny

Bortezomib (produkt leczniczy Velcade), otrzymał w dniu 26 kwietnia 2004 roku pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało ostatnio przedłużone 10 stycznia 2014 roku [93].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku finansowaniu ze środków publicznych podlegają produkty lecznicze Bortezomib Accord, Bortezomib Glenmark, Bortezomib SUN, Bortezomib Zentiva i Bortezomib Adamed, Bortezomib medac [76].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępne w Polsce preparaty bortezomibu przedstawiono poniżej (Tabela 46) [77].

Tabela 40.
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.**
Bortezomib Adamed	Adamed Pharma S.A.* Synthon Hispania S.L.** Synthon s.r.o.** Adamed Pharma S.A.**
Bortezomib Fresenius Kabi	Fresenius Kabi Deutschland GmbH** Fresenius Kabi Oncology Plc.**
Bortezomib Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.* Synthon Hispania S.L.** Synthon s.r.o.**
Bortezomib Hetero	Hetero Europe S.L.* Pharmadox Healthcare Ltd.**
Bortezomib Hospira	Pfizer Europe MA EEIG* Pfizer Service Company BVBA** Hospira UK Limited**
Bortezomib Krka	Krka, d.d., Novo mesto*.**

Preparat	Wytwórca
Bortezomib medac	Medac GmbH* Synthon Hispania S.L.** Synthon s.r.o.**
Bortezomib MSN	Vivanta Generics s.r.o.* Wessling Hungary Kft.**
Bortezomib Mylan	Mylan S.A.S.* Synthon Hispania S.L.** Synthon, s.r.o.**
Bortezomib Polpharma	Polpharma S.A.* Synthon, s.r.o.** Synthon Hispania S.L.**
Bortezomib Sandoz	Sandoz GmbH*** Synthon Hispania S.L.** Synthon, s.r.o.** Salutas Pharma GmbH**
Bortezom b Stada	STADA Arzneimittel AG*** STADAPHARM GmbH**
Bortezom b SUN	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.***
Bortezomib Zentiva	Zentiva, k.s.* Synthon Hispania S.L.** Synthon s.r.o.**
Vortemysel	Alvogen ICo S.a.r.l.* Synthon Hispania S.L.** Synthon s.r.o.**

*Podmiot odpowiedzialny.

**Wytwórca.

7.3. Lenalidomid

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki o działaniu immunosupresyjnym, kod ATC: L04AX04 [32].

Mechanizm działania

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu *Natural Killer* (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty [32].

W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q [32].

Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. *deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1*), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W obecności lenalidomidu cereblon wiąże białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym [32].

Postać farmaceutyczna

Kapsułka twarda.

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde: Niebiesko-zielone/białe kapsułki, rozmiar 4, 14,3 mm, oznaczone symbolem „REV 2.5 mg”. Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu [32].

Revlimid 5 mg kapsułki twarde: Białe kapsułki, rozmiar 2, 18,0 mm, oznaczone symbolem „REV 5 mg”. Każda kapsułka zawiera 5 mg lenalidomidu [32].

Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde: Jasnożółte/białe kapsułki, rozmiar 2, 18,0 mm, oznaczone symbolem „REV 7.5 mg”. Każda kapsułka zawiera 7,5 mg lenalidomidu [32].

Revlimid 10 mg kapsułki twarde: Niebiesko-zielone/jasnożółte kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 10 mg”. Każda kapsułka zawiera 10 mg lenalidomidu. [32].

Revlimid 15 mg kapsułki twarde: Jasnoniebieskie/białe kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 15 mg”. Każda kapsułka zawiera 15 mg lenalidomidu [32].

Revlimid 20 mg kapsułki twarde: Niebiesko-zielone/jasnoniebieskie kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 20 mg”. Każda kapsułka zawiera 20 mg lenalidomidu [32].

Revlimid 25 mg kapsułki twarde: Białe kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 25 mg”. Każda kapsułka zawiera 25 mg lenalidomidu [32].

Wskazania do stosowania

Szpiczak mnogi

Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych [32].

Produkt Revlimid w terapii skojarzonej z deksametazonem, z bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu [32].

Produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia [32].

Zespoły mielodysplastyczne

Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych

z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe [32].

Chłoniak z komórek płaszczą

Produkt Revlimid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą [32].

Chłoniak grudkowy

Produkt Revlimid w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (ang. FL – *follicular lymphoma*) (stopnia 1–3a) [32].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Revlimid powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych [32].

We wszystkich wskazaniach:

- dawkowanie modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych,
- dostosowania dawki, w trakcie leczenia i przy wznowianiu leczenia, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia, lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem,
- w przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu,
- jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę; jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia [32].

Dawkowanie

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

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$ lub $< 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne [32].

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4, 9. do 12. i 17. do 20. każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle

leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1.-4. co 28 dni. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby [32].

Szczegóły dotyczące etapów zmniejszania dawki oraz zaleceń w przypadku trombocytopenii i neutropenii zaprezentowano w CHPL [32].

Sposób podawania

Podanie doustne . Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać doustnie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez [32].

W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia [32].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy przed rozpoczęciem leczenia zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych [32].

Ostrzeżenie dotyczące ciąży

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Lenalidomid wywoływał u małą wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie. W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi [32].

Wszystkie pacjentki muszą spełniać warunki programu zapobiegania ciąży, chyba że istnieją wiarygodne dowody, że pacjentka nie może zajść w ciążę [32].

Szczegóły dotyczące środków ostrożności dotyczących ciąży znajdują się w ChPL [32].

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów przyjmujących lenalidomid zgłaszano zawał mięśnia sercowego, szczególnie u tych ze znanymi czynnikami ryzyka oraz w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia u pacjentów stosujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem. Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka – w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy – powinni zostać poddani dokładnej obserwacji, oraz należy

podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia) [32].

Epizody choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic

Ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) jest podwyższone w związku ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Obserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem [32].

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczą leczenie lenalidomidem w monoterapii było związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej) w porównaniu do pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu [32].

Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (głównie zawału mięśnia sercowego i epizodów naczyniowo-mózgowych) jest podwyższone w związku ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Obserwowano mniejsze ryzyko w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. Częstość występowania choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic była mniejsza u pacjentów leczonych lenalidomidem w monoterapii niż u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu [32].

W związku z tym, pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej – w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy – powinni być poddani dokładnej obserwacji. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody choroby zakrzepowo-zatorowej mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów. Z tego względu czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zakrzepicy, takie jak hormonalna terapia zastępcza, powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid i deksametazon. Przy stężeniu hemoglobiny powyżej 12 g/dl należy zakończyć leczenie czynnikami wpływającymi na erytropoezę [32].

Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują następujące objawy: duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęki nóg lub ramion. Zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po starannej ocenie czynników ryzyka u danego pacjenta [32].

Jeżeli u pacjenta występują jakiegokolwiek epizody choroby zakrzepowo-zatorowej, należy przerwać leczenie i rozpocząć standardową terapię przeciwzakrzepową. Po ustabilizowaniu pacjenta w terapii przeciwzakrzepowej i po opanowaniu wszelkich objawów choroby zakrzepowo-zatorowej, zgodnie z oceną ryzyka i potencjalnych korzyści, można ponownie podjąć leczenie lenalidomidem w pierwotnej dawce. Pacjent podczas leczenia lenalidomidem powinien stosować terapię przeciwzakrzepową [32].

Neutropenia i trombocytopenia

Głównymi działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę lenalidomidu są neutropenia i trombocytopenia. W celu kontrolowania cytopenii należy wykonywać oznaczenia morfologii krwi obejmujące liczbę krwinek białych z rozmazem, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem, co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie co miesiąc. U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka badania kontrolne należy przeprowadzać co 2 tygodnie w 3. i 4. cyklu, a następnie na początku każdego cyklu. Konieczne może być zmniejszenie dawki [32].

W przypadku wystąpienia neutropenii, lekarz powinien rozważyć w leczeniu pacjenta zastosowanie czynników wzrostu. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania epizodów gorączki [32].

Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania leków, mogących wywoływać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne). Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania lenalidomidu z innymi produktami o działaniu mielosupresyjnym [32].

- Szpiczak mnogi: pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon [32]. Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon [32].

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon [32].

Zaburzenia czynności tarczycy

Opisano przypadki niedoczynności i nadczynności tarczycy. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się optymalną kontrolę współistniejących chorób mających wpływ na czynność tarczycy. Zaleca się kontrolowanie czynności tarczycy na początku i podczas leczenia [32].

Neuropatia obwodowa

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu, o którym wiadomo, że może wywoływać ciężką neuropatię obwodową [32].

Nie obserwowano zwiększonej częstości występowania neuropatii obwodowej w powiązaniu ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednizonem, monoterapią lenalidomidem lub długotrwałym stosowaniem lenalidomidu w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim [32].

Skojarzone leczenie lenalidomidem, dożylnym bortezomibem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neuropatii obwodowej [32].

Częstość była niższa, gdy bortezomib podawano podskórnie. Dodatkowe informacje, zawarto w ChPL bortezomibu [32].

Reakcja typu „tumour flare” i zespół rozpadu guza

W związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu rozpadu guza (ang. TLS – *Tumour Lysis Syndrome*). TLS i reakcje typu „tumour flare” (ang. TFR – *Tumour Flare Reaction*) często obserwowano u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. CLL – *Chronic Leucocytic Leukemia*) i niezbyt często u pacjentów z chłoniakami, którym podawano lenalidomid. Odnotowano przypadki TLS prowadzące do zgonu w trakcie stosowania lenalidomidu. Ryzyko TLS i TFR dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie lenalidomidu u tych pacjentów. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani, szczególnie w 1. cyklu lub w trakcie zwiększania dawki, i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności. Odnotowano przypadki TLS u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem, natomiast nie odnotowano takich przypadków u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym leczonych lenalidomidem [32].

Reakcje alergiczne

U pacjentów leczonych lenalidomidem odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznej/nadwrażliwości [32]. Ścisłej obserwacji należy poddać pacjentów, u których uprzednio występowały reakcje alergiczne w trakcie leczenia talidomidem, ze względu na odnotowane w literaturze przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem [32].

Ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem lenalidomidu odnotowano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym SJS, TEN oraz DRESS. Lekarze powinni udzielić pacjentom porady w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów tych reakcji oraz poinformować ich o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia tych objawów. Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS, TEN lub DRESS. Nie należy wznowiać leczenia po ustąpieniu tych reakcji. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej należy, w zależności od stopnia ciężkości, rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem nie powinni otrzymywać lenalidomidu [32].

Nietolerancja laktozy

Kapsułki leku Revlimid zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [32].

Drugie nowotwory pierwotne

W badaniach klinicznych uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano zwiększenie częstości drugich nowotworów pierwotnych (ang. SPM – *second primary malignancies*) (3,98 na 100 osobołat) w porównaniu do grup kontrolnych (1,38 na 100 osobołat). Nieinwazyjne SPM obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych SPM były to guzy łagodne [32].

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów leczonych lenalidomidem w terapii skojarzonej odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostra niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby i mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby. Mechanizm ciężkiej hepatotoksyczności wywoływanej lekami jest nieznan, jednak w niektórych przypadkach, przebyte wirusowe zapalenie wątroby, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych oraz terapia antybiotykowa mogą stanowić czynniki ryzyka [32].

Często zgłaszano występowanie nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby potwierdzone wynikami testów były w zasadzie bezobjawowe i ustępowały po przerwaniu leczenia. Po powrocie parametrów do wartości początkowych, można rozważyć leczenie mniejszą dawką [32].

Lenalidomid jest wydalany przez nerki. U pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć nadmiernego wzrostu stężenia leku we krwi, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych oraz hepatotoksyczności. Należy monitorować czynność wątroby, szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w

wywiadzie, lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zaburzają czynność wątroby [32].

Zakażenia z neutropenią lub bez neutropenii

Pacjenci ze szpiczakiem mnogim są narażeni na zakażenia, włączając zapalenie płuc. U pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano wyższą częstość występowania w porównaniu z pacjentami z NDMM, niekwalifikującymi się do przeszczepu, oraz u pacjentów z NDMM po przeszczepie, otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem w porównaniu z placebo. Zakażenia ≥ 3 . stopnia występowały przy neutropenii u mniej niż jednej trzeciej pacjentów. Pacjenci ze znanym ryzykiem zakażenia powinni być ściśle monitorowani. Wszystkich pacjentów należy pouczyć, aby w przypadku pierwszych objawów zakażenia (np. kaszel, gorączka, itd.) skontaktować się z lekarzem, co pozwoli to na wczesne podjęcie leczenia i w efekcie na złagodzenie choroby [32].

Reaktywacja zakażenia wirusowego

U pacjentów otrzymujących lenalidomid zgłaszano występowanie reaktywacji zakażenia wirusowego, w tym ciężkich przypadków reaktywacji zakażenia wirusem półpaśca lub zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) [32].

W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusowego zakończyła się zgonem [32].

W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca prowadziła do wystąpienia rozlanego półpaśca, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez wirusa półpaśca lub ocznej postaci półpaśca, co wymagało tymczasowego wstrzymania lub przerwania podawania lenalidomidu oraz wprowadzenia odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego [32].

U pacjentów przyjmujących lenalidomid, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach prowadziło to do ostrej niewydolności wątroby, co skutkowało zakończeniem leczenia lenalidomidem oraz wprowadzeniem odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego. Przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia HBV, zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Należy zachować środki ostrożności, jeśli lenalidomid jest stosowany u pacjentów zakażonych w przeszłości HBV, w tym u pacjentów HBc dodatnich, ale HBsAg negatywnych. Pacjentów tych należy poddać dokładnej obserwacji w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia [32].

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia

Podczas stosowania lenalidomidu odnotowano przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*), w tym przypadki śmiertelne. Występowanie PML notowano w okresie od kilku miesięcy do kilku lat po rozpoczęciu leczenia lenalidomidem. Najczęściej przypadki te zgłaszano u pacjentów przyjmujących jednocześnie deksametazon lub u tych, u których wcześniej stosowano inną chemioterapię immunosupresyjną. Zadaniem lekarza jest regularne kontrolowanie pacjenta oraz uwzględnianie PML w diagnostyce różnicowej u pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami neurologicznymi oraz objawami kognytywnymi lub behawioralnymi. Lekarz powinien również doradzić pacjentowi, że należy powiedzieć swojemu partnerowi lub opiekunowi o odbywanym leczeniu, ponieważ mogą oni zauważyć objawy, których pacjent nie jest świadomy [32].

Ocena PML powinna opierać się na badaniu neurologicznym, diagnostyce metodą rezonansu magnetycznego mózgu i analizie płynu mózgowo-rdzeniowego dla DNA JC (JCV) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) lub biopsji mózgu z testowaniem na JCV. Negatywne wyniki PCR JCV nie wykluczają PML. Jeśli nie można postawić alternatywnej diagnozy, wskazane mogą być dalsze obserwacje oraz wykonanie dodatkowych badań [32].

Jeśli podejrzewa się PML, należy wstrzymać dalsze podawanie leku, aż do czasu wykluczenia, że PML nie występuje. Jeśli badania potwierdzą PML, konieczne jest natychmiastowe przerwanie podawania lenalidomidu [32].

Zaćma

Zgłaszano większą częstość występowania zaćmy u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu. Zaleca się regularne kontrolowanie wzroku [32].

Przeciwwskazania

Lenalidomid jest przeciwwskazany:

- w nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- u kobiet ciężarnych,
- u kobiet mogących zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu
- zapobiegania ciąży [32].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu (produkt leczniczy Revlimid przedstawiono poniżej (Tabela 41, Tabela 42) [32].

Tabela 41.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu* (produkt leczniczy Revlimid) w terapii skojarzonej u pacjentów z MM [32]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Ogółem	
<p>zapalenie płuc^{a,b}, zakażenie górnych dróg oddechowych^a, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)^a, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli^a, zapalenie błony śluzowej nosa, neutropenia^{a,b,c}, trombocytopenia^{a,b,c}, niedokrwistość^a, zaburzenia krwotoczne^c, leukopenia, limfopenia, hipokaliemia^{a,b}, hiperglikemia, hipoglikemia, hipokalcemia^a, hiponatremia^a, odwodnienie^b, zmniejszone łaknienie^b, zmniejszenie masy ciała, depresja, bezsenność, neuropatie obwodowe^b, parestezja, zawroty głowy^b, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy, zaćmy, niewyraźne widzenie, epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej^c, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej^{a,b,c}, niedociśnienie tętnicze^b, duszność^{a,b}, krwawienie z nosa^c, kaszel, biegunka^{a,b}, zaparcie^a, ból brzucha^b, nudności, wymioty^b, niestrawność, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, wysypki^b, świąd, osłabienie mięśni^b, kurcze mięśni, ból łączki^a, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (włączając ból pleców^{a,b}), ból kończyny, ból mięśni, ból stawów^a, niewydolność nerek (włączając ostre przypadki)^{a,b}, zmęczenie^{a,b}, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka^{a,b}, astenia, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, dreszcze), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi</p>	<p>posocznica^{a,b}, zapalenie błony śluzowej nosa zakażenie płuc^b, zakażenie układu moczowego^b, zapalenie zatok^a, gorączka neutropeniczna^{a,c}, pancytopenia^a, niedoczynność tarczycy, hipomagnezemia, hiperurykemia, hiperkalcemia^d, ataksja, zaburzenia równowagi, omdlenia^b, neuralgia, dyzestezja, zmniejszona ostrość widzenia, migotanie przedsionków^{a,b}, bradykardia, nadciśnienie tętnicze, wybroczyny^c, zaburzenia głosu, krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)^{b,c}, utrudnione połykanie, uszkodzenie komórek wątroby^b, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby^a, hiperbilirubinemia, pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, nadmierna pigmentacja skóry, egzema, rumień, obrzęki stawów, krwiomoc^c, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, zaburzenia wzroku, ból w klatce piersiowej^{a,b}, letarg, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, upadki, słuczenia^{ch}</p>

3.–4. stopnia

neutropenia^{a,b,c}, trombocytopenia^{a,b,c}, niedokrwistość^a, leukopenia, limfopenia, neuropatie obwodowe^b, epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej^c, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej^{a,b,c}, zmęczenie^{a,b}

zapalenie płuc^{a,b}, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)^a, zapalenie tkanki łącznej^a, posocznica^{a,b}, zakażenie płuc^b, zapalenie oskrzeli^a, zakażenie układu oddechowego^b, zakażenie układu moczowego^b, zakażenie zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, ostra białaczka szpikowa^a, zespół mielodysplastyczny^a, rak płaskonabłonkowy skóry^{a,c,e}, gorączka neutropeniczna^{a,c}, pancytopenia^a, niedokrwistość hemolityczna, hipokaliemia^{a,b}, hiperglikemia, hipokalcemia^a, cukrzyca^a, hipofosfatemia, hiponatremia^a, hiperurykemia, dna moczanowa, odwodnienie^b, zmniejszone łaknienie^b, zmniejszenie masy ciała, depresja, bezsenność, epizody mózgowo-naczyniowe^a, zawroty głowy^b, omdlenia^b, neuralgia, zaćma, zawał mięśnia sercowego (włączając ostre przypadki)^{a,c}, migotanie przedsionków^{a,b}, zastoinowa niewydolność serca^a, tachykardia, niewydolność serca^{a,b}, choroba niedokrwienna serca^a, zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze^b, nadciśnienie tętnicze, ostre wyczerpanie oddechowe^a, duszność^{a,b}, ból opłucnowy^b, hipoksja^b, krwawienie z przewodu pokarmowego^{a,b,c}, niedrożność jelita cienkiego^b, biegunka^b, ból brzucha^b, zaparcie^a, nudności, wymioty^b, zastój żółci^a, hepatotoksyczność, uszkodzenie komórek wątroby^b, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby^a, wysypki^b, osłabienie mięśni^b, ból kości^a, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (włączając ból pleców^{a,b}), obrzęk obwodowy, gorączka^{a,b}, astenia

Rd – lenalidomid, deksametazon; RMP – lenalidomid, melfalan, prednizon; RVd – lenalidomid, bortezomib, deksametazon; *Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Revlimid w schemacie Rd, RMP, RVd. a) Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, lub z melfalanem i prednizonem. b) Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów z NDMM, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. c) Szczegóły w ChPL w sekcji Opis wybranych działań niepożądanych. d) Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku. e) W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem leczonych lenalidomidem/deksametazonem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

Tabela 42.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu (produkt leczniczy Revlimid) zgłoszone w okresie po wprowadzaniu leku do obrotu [32]

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

Status rejestracyjny

Lenalidomid (produkt leczniczy Revlimid, podmiot odpowiedzialny Celgene Europe B.V.) otrzymał w dniu 14 czerwca 2007 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 16 lutego 2017 roku [32].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku, produkt leczniczy Revlimid® (schemat Rd) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego: B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)” [76].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępne w Polsce preparaty lenalidomidu przedstawiono poniżej (Tabela 43) [77].

Tabela 43.

Preparaty lenalidomidu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [77].

Preparat	Wytwórca
Revlimid	Celgene Europe B.V.* Celgene Europe Limited** Celgene Distribution B.V.**
Lenalidomide Accord – zarejestrowany, ale z względu na ochronę patentową nie jest dostępny	Accord Healthcare Limited* Pharmadox Healthcare Ltd.**

*Podmiot odpowiedzialny.

**Wytwórca.

7.4. Pomalidomid

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX06 [95].

Mechanizm działania

Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka mnogiego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka mnogiego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linii komórkowe wrażliwe na lenalidomid, jak i na linii komórkowe odporne na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (Natural Killer) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonka [95].

Pomalidomid wiąże się bezpośrednio z białkiem o nazwie cereblon (CRBN), stanowiącym część kompleksu ligazy E3, w skład którego wchodzi białko wiążące uszkodzony kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA) 1 (ang. DDB1 — Deoxyribonucleic acid Damage-Binding protein 1), kulina 4 (ang. CUL4 — Cullin 4) oraz regulator kulin-1 (Roc1), i może hamować autoubikwitynację białka CRBN w kompleksie. Ligazy ubikwitynowe E3 odpowiadają za poliubikwitynację różnorodnych białek substratowych, co może częściowo wyjaśniać plejotropowe efekty komórkowe obserwowane w przypadku leczenia pomalidomidem [95].

W obecności pomalidomidu w warunkach *in vitro* białka substratowe Aiolos i Ikaros są przeznaczane do ubikwitynacji i w konsekwencji degradacji, co prowadzi do bezpośrednich działań cytotoksycznych i immunomodulacyjnych. W warunkach *in vivo* leczenie pomalidomidem prowadziło do zmniejszenia stężenia białka Ikaros u pacjentów z nawrotowym, opornym na lenalidomid szpiczakiem mnogim [95].

Postać farmaceutyczna

Kapsułka twarda.

Produkt leczniczy Imnovid 1 mg kapsułki twarde.

Kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 4, z ciemnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i żółtym nieprzezroczystym korpusem, z nadrukiem „POML” białym tuszem i „1 mg” czarnym tuszem [95].

Produkt leczniczy Imnovid 2 mg kapsułki twarde

Kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 2, z ciemnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i pomarańczowym nieprzezroczystym korpusem, z nadrukiem „POML 2 mg” białym tuszem [95].

Produkt leczniczy Imnovid 3 mg kapsułki twarde

Kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 2, z ciemnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i zielonym nieprzezroczystym korpusem, z nadrukiem „POML 3 mg” białym tuszem [95].

Produkt leczniczy Imnovid 4 mg kapsułki twarde

Kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 2, z ciemnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem niebieskim nieprzezroczystym korpusem, z nadrukiem „POML 4mg” białym tuszem [95].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid [95].

Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby [95].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy, którzy mają doświadczenie w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych [95].

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Zalecana dawka początkowa to 4 mg pomalidomidu doustnie raz na dobę w dniach od 1 do 21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności [95].

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki twarde Imnovid należy przyjmować doustnie o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, razem z pokarmem lub bez pokarmu. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę pomalidomidu w dniu, kiedy powinna zostać przyjęta, powinien przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia [95].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Teratogenność

W okresie ciąży stosowanie pomalidomid jest przeciwwskazane, ponieważ można spodziewać się działania teratogennego pomalidomidu. Pomalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Stwierdzono, że pomalidomid stosowany w okresie głównej organogenezy wykazuje działanie teratogenne u szczurów i królików [95].

Wszystkie pacjentki muszą spełniać warunki programu zapobiegania ciąży, chyba że istnieją wiarygodne dowody, że pacjentka nie może zajść w ciążę [95].

Kryteria określające, że kobieta jest niezdolna do zajścia w ciążę:

Pacjentka lub partnerka pacjenta jest uznawana za niezdolną do zajścia w ciążę, jeśli spełnia co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- • wiek ≥ 50 lat i naturalny brak menstruacji przez ≥ 1 rok (brak menstruacji po leczeniu
- przeciwnowotworowym lub w czasie karmienia piersią nie wyklucza możliwości zajścia
- w ciążę),
- • przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa,
- • uprzednia obustronna resekcja jajowodami lub histerektomia,
- • genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy [95].

Poradnictwo

Pomalidomid jest przeciwwskazany u kobiet mogących zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków:

- • Pacjentka rozumie spodziewane ryzyko teratogenności leku dla płodu.
- • Pacjentka rozumie konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji bez przerwy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.
- • Nawet, jeśli kobieta mogąca zajść w ciążę ma zanik menstruacji (amenorrhoea), musi przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji.
- • Pacjentka jest w stanie stosować i przestrzegać skutecznych metod antykoncepcji.
- • Pacjentka została poinformowana i rozumie potencjalne następstwa ciąży oraz konieczność natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w przypadku podejrzenia zajścia w ciążę.
- • Pacjentka rozumie konieczność rozpoczęcia leczenia zaraz po wydaniu jej pomalidomidu, poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego.
- • Pacjentka rozumie konieczność wykonywania testów ciążowych i zgadza się na ich wykonywanie nie rzadziej niż co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej
- sterylizacji przez podwiązanie jajowodów.

- Pacjentka potwierdza, że rozumie zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem pomalidomidu [95].

W przypadku kobiet mogących zajść w ciążę lekarz przepisujący produkt leczniczy musi upewnić się,

że:

- pacjentka przestrzega zasad programu zapobiegania ciąży, w tym uzyskać potwierdzenie
- odpowiedniego stopnia ich zrozumienia,
- pacjentka wyraziła zgodę na wspomniane powyżej warunki [95].

W przypadku mężczyzn zażywających pomalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że pomalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w trakcie leczenia. W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególne populacje z potencjalnie wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, mężczyźni zażywający pomalidomid muszą spełniać następujące warunki:

- Zrozumieć spodziewane ryzyko teratogenności leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę.
- Zrozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę niestosującą skuteczną antykoncepcję przez cały okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i 7 dni po przerwaniu i (lub) zakończeniu leczenia. Dotyczy to także pacjentów płci męskiej po zabiegu wazektomii, którzy powinni używać prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę, ponieważ płyn nasienny, pomimo nieobecności plemników, może w dalszym ciągu zawierać pomalidomid.
- Zrozumieć, że jeśli partnerka zajdzie w ciążę podczas, gdy mężczyzna jest w trakcie leczenia pomalidomidem lub 7 dni po zakończeniu leczenia, powinien on natychmiast poinformować o tym lekarza oraz że zaleca się, aby partnerka skontaktowała się z lekarzem specjalizującym się lub mającym doświadczenie w teratologii, w celu oceny i uzyskania porady [95].

Antykoncepcja

Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować co najmniej jedną właściwą metodę antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia pomalidomidem i nawet w przypadku przerwy w stosowaniu leku, jeśli pacjentka nie zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzonej co miesiąc. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika opieki zdrowotnej w celu uzyskania porady dotyczącej zapobiegania ciąży, by można było rozpocząć stosowanie antykoncepcji [95].

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

- implant,
- wewnątrzmaciczny system hormonalny uwalniający lewonorgestrel,

- • octan medroksyprogesteronu w postaci depot (o przedłużonym uwalnianiu),
- • sterylizacja przez podwiązanie jajowodów,
- • pożycie seksualne tylko z mężczyzną po wazektomii; wazektomia musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami spermy,
- • pigułki hamujące owulację, zawierające tylko progesteron (tzn. dezogestrel).

Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim przyjmujących pomalidomid i deksametazon, stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane. Jeśli pacjentka aktualnie stosuje złożone doustne środki antykoncepcyjne, powinna zmienić stosowaną metodę antykoncepcyjną na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4–6 tygodni po zaprzestaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych [95].

Implanty i systemy wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel zwiększają ryzyko zakażenia w trakcie ich umieszczania oraz nieregularnego krwawienia z pochwy. Należy rozważyć podanie zapobiegawczo antybiotyków, szczególnie u pacjentek z neutropenią [95].

Nie zaleca się stosowania wewnątrzmacicznych wkładek uwalniających miedź ze względu na potencjalne ryzyko zakażenia w trakcie ich umieszczania i utratę krwi menstruacyjnej, co może pogorszyć stan pacjentów z ostrą neutropenią lub ostrą trombocytopenią [95].

Dodatkowe środki ostrożności

Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie przekazywali tego leku innej osobie oraz aby zwrócili wszelkie niewykorzystane kapsułki do apteki po zakończeniu leczenia [95].

Podczas leczenia pomalidomidem (włącznie z przerwami w podawaniu produktu leczniczego) oraz przez 7 dni po zakończeniu przyjmowania pomalidomidu pacjent nie może oddawać krwi, nasienia lub spermy [95].

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki [95].

Materiały edukacyjne, ograniczenia w zakresie przepisywania oraz wydawania leku

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom opieki zdrowotnej materiały edukacyjne, aby ułatwić pacjentom uniknięcie ekspozycji płodu na pomalidomid i podkreślić ostrzeżenia dotyczące teratogenności pomalidomidu, oraz dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i wskazówki o konieczności wykonywania testów ciążyowych. Lekarz przepisujący lek musi poinformować pacjentów płci męskiej i

żeńskiej o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym leku oraz o ścisłych zasadach postępowania dotyczących zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży, a także przekazać odpowiednią broszurę edukacyjną dla pacjenta, kartę pacjenta i (lub) narzędzie równoważne, zgodne z wdrożonym krajowym systemem kart dla pacjentów. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji został wprowadzony w porozumieniu z odpowiednimi władzami krajowymi. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji obejmuje wykorzystanie kart pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania szczegółowych danych związanych ze wskazaniem, mający na celu monitorowanie wykorzystania produktu leczniczego poza wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej, przeprowadzenie testu ciążowego, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinno mieć miejsce tego samego dnia. Wydanie pomalidomidu kobietom mogącym zająć w ciążę powinno nastąpić w ciągu 7 dni po wystawieniu recepty, po przeprowadzeniu nadzorowanego przez pracownika opieki zdrowotnej testu ciążowego z wynikiem negatywnym. Kobietom mogącym zająć w ciążę można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach, natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia [95].

Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Neutropenia była, przed niedokrwistością i trombocytopenią, najczęściej zgłaszanym hematologicznym działaniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich hematologiczne reakcje niepożądane, szczególnie neutropenia. Należy pouczyć pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali epizody gorączki. Lekarze powinni obserwować, czy nie występują u pacjentów objawy krwawienia, w tym krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.8). Morfologia krwi z rozmazem powinna być monitorowana na początku leczenia, raz w tygodniu przez 8 pierwszych tygodni leczenia, a następnie raz w miesiącu. Konieczne może być dostosowanie dawki. U pacjentów może być konieczne zastosowanie produktów krwiopochodnych i (lub) czynników wzrostu [95].

Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub w skojarzeniu z deksametazonem wystąpiły żylnie zdarzenia zatorowo-zakrzepowe (głównie zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowe (zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu). Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej – w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy – powinni być poddani dokładnej obserwacji. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują następujące objawy:

duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęk ramienia lub nogi. Zaleca się (jeśli nie jest to przeciwwskazane) leczenie przeciwzakrzepowe (np. kwasem acetylosalicylowym, warfaryną, heparyną lub kłopidogrelem), zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą zastosowania działań profilaktycznych należy podjąć po dokładnej ocenie czynników ryzyka dla określonego pacjenta. W badaniach klinicznych pacjenci otrzymywali zapobiegawczo kwas acetylosalicylowy lub inne leczenie przeciwzakrzepowe. Stosowanie czynników wpływających na erytropoezę niesie ryzyko zdarzeń zakrzepowych, w tym zakrzepowo-zatorowych. Z tego względu czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zdarzeń zatorowo-zakrzepowych, powinny być stosowane ostrożnie [95].

Zaburzenia czynności tarczycy

Opisano przypadki niedoczynności tarczycy. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się optymalną kontrolę współistniejących chorób mających wpływ na czynność tarczycy. Zaleca się kontrolowanie czynności tarczycy na początku i podczas leczenia [95].

Neuropatia obwodowa

Pacjentów z trwającą neuropatią obwodową ≥ 2 . stopnia wykluczono z badań klinicznych pomalidomidu. W przypadku, gdy rozważa się leczenie pomalidomidem takich pacjentów, należy zachować właściwe środki ostrożności [95].

Istotne zaburzenia czynności serca

Pacjentów z zaburzeniami czynności serca (zastoinową niewydolnością serca [klasa III lub IV według NYHA]; przebyłym w ciągu 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia zawałem mięśnia sercowego, niestabilną lub słabo kontrolowaną dławicą piersiową) wyłączono z badań klinicznych pomalidomidu. Zgłaszano zdarzenia serca, w tym przypadki zastoinowej niewydolności serca, obrzęku płuc oraz migotania przedsionków (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca lub czynnikami ryzyka ze strony serca. W przypadku, gdy rozważa się leczenie pomalidomidem takich pacjentów, należy zachować właściwe środki ostrożności, w tym okresowe monitorowanie w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych zdarzeń serca [95].

Zespół rozpadu guza

Największe ryzyko zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów z dużą masą guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności [95].

Drugie pierwotne nowotwory

U pacjentów otrzymujących pomalidomid zgłaszano występowanie drugich pierwotnych nowotworów, takich jak rak skóry niebędący czerniakiem. Lekarze powinni dokładnie zbadać pacjentów przed

leczeniem oraz w trakcie leczenia, czy nie wystąpiły u nich drugie pierwotne nowotwory, stosując standardowe metody przesiewowe właściwe dla raka, i wdrożyć leczenie zgodnie z zaleceniami [95].

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem pomalidomidu zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej oraz ciężkich reakcji dermatologicznych, w tym SJS, TEN oraz DRESS. Pacjentom należy udzielić porady w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów tych reakcji oraz poinformować ich o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia tych objawów. Należy zakończyć stosowanie pomalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS, TEN lub DRESS. Nie należy wznowiać leczenia po ustąpieniu tych reakcji. Pacjentów z ciężkimi reakcjami alergicznymi związanymi ze stosowaniem talidomidu lub lenalidomidu w wywiadzie wykluczono z badań klinicznych. U tych pacjentów może występować zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości i nie powinni oni przyjmować pomalidomidu. Należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia pomalidomidem w przypadku wystąpienia wysypki skórnej stopnia 2.-3. Należy trwale zakończyć leczenie pomalidomidem w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego i reakcji anafilaktycznej [95].

Zawroty głowy i splątanie

Zgłaszano występowanie zawrotów głowy i splątania u pacjentów stosujących pomalidomid. Pacjenci muszą unikać sytuacji, w których problemem mogą być zawroty głowy lub splątanie. Pacjenci nie powinni przyjmować bez uprzedniej konsultacji z lekarzem innych produktów leczniczych, które mogą powodować zawroty głowy lub splątanie [95].

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas leczenia pomalidomidem obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc oraz schorzeń pokrewnych, w tym zapalenia płuc. Pacjentów, u których wystąpi ostry atak lub pogorszenie objawów ze strony płuc, należy starannie zdiagnozować w celu wykluczenia śródmiąższowej choroby płuc. Leczenie pomalidomidem należy przerwać do czasu zbadania tych objawów. W przypadku potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc należy rozpocząć odpowiednie leczenie. Leczenie pomalidomidem można wznowić wyłącznie po starannej ocenie korzyści i ryzyka [95].

Zaburzenia wątroby

U pacjentów leczonych pomalidomidem obserwowano znacząco podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej oraz stężenie bilirubiny. Odnotowano również przypadki zapalenia wątroby skutkujące zakończeniem leczenia pomalidomidem. Przez pierwsze 6 miesięcy leczenia pomalidomidem zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby, a później zgodnie ze wskazaniami klinicznymi [95].

Zakażenia

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach prowadziło to do ostrej niewydolności wątroby, co skutkowało

zakończeniem leczenia pomalidomidem. Przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia HBV zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Należy zachować środki ostrożności, jeśli pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest stosowany u pacjentów zakażonych w przeszłości HBV, w tym u pacjentów HBc dodatnich, ale HBsAg negatywnych. Tacy pacjenci powinni być poddani dokładnej obserwacji w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia [95].

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PWL)

W związku ze stosowaniem pomalidomidu zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, w tym również przypadki śmiertelne. PWL była zgłaszana od kilku miesięcy do kilku lat po rozpoczęciu leczenia pomalidomidem. Przypadki te zwykle zgłaszano u pacjentów przyjmujących jednocześnie deksametazon lub wcześniej leczonych inną chemioterapią immunosupresyjną. Lekarze powinni monitorować pacjentów w regularnych odstępach czasu, a także uwzględnić PWL w diagnostyce różnicowej u osób z nowymi lub nasilającymi się objawami neurologicznymi oraz objawami kognitywnymi lub behawioralnymi. Lekarze powinni również doradzić pacjentom, aby poinformowali oni swoich partnerów lub opiekunów o tym, że są w trakcie leczenia, ponieważ osoby trzecie mogą zauważyć objawy, których pacjent nie jest świadomy. Ocena PWL powinna opierać się na badaniu neurologicznym, obrazowaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego i analizie płynu mózgowo-rdzeniowego pod kątem DNA wirusa JC (JCV) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) lub biopsji mózgu z badaniem w kierunku JCV. Ujemny wynik badania PCR w kierunku JCV nie wyklucza PWL. Jeśli nie będzie możliwe postawienie innej diagnozy, mogą być uzasadnione dodatkowe badania kontrolne i oceny. Jeśli zachodzi podejrzenie PWL, należy wstrzymać dalsze podawanie leku do momentu jej wykluczenia. Jeśli badanie potwierdza PWL, podawanie pomalidomidu musi zostać natychmiast przerwane [95].

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej kapsułce, więc zasadniczo nie zawiera sodu. Informacje na temat innych produktów leczniczych podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Imnovid można znaleźć w odpowiedniej ChPL [95].

Przeciwwskazania

Pomalidomid jest przeciwwskazany:

- w nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- u kobiet ciężarnych,
- u kobiet mogących zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży,
- u pacjentów płci męskiej niezdolnych do przestrzegania metod antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami [95].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem przedstawiono poniżej

Tabela 44.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z MM [95]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Ogółem	
zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, zmniejszony apetyt, duszność, kaszel, biegunka, nudności, zaparcia, ból kości, kurcze mięśni, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy,	posocznica neutropeniczna, odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, półpasiec, gorączka neutropeniczna, hiperkaliemia, hiponatremia, zmniejszony poziom świadomości, neuropatia obwodowa czuciowa, zawroty głowy, drżenie, splątanie, zawroty głowy, zakrzepica żył głębokich, wymioty, krwawienie z przewodu pokarmowego, wysypka, świąd, zaburzenia czynności nerek, zatrzymanie moczu, ból w obrębie miednicy, zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba płytek krwi, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku finansowaniu ze środków publicznych podlega produkt leczniczy Imnovid [76].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym preparatem pomalidomidu jest Imnovid®, którego wytwórcą jest Celgene Distribution B.V. (podmiot odpowiedzialny: Celgene Europe B.V.) [77].

7.5. Karfilzomib

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XX45 [96].

Mechanizm działania

Karfilzomib jest inhibitorem proteasomów z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych. Wiąże się wybiórczo i nieodwracalnie z resztą N treoniny na końcu łańcucha zawierającego aktywne miejsca proteasomu 20S, rdzeniowym kompleksem katalitycznym w obrębie proteasomu 26S, ale nie działa lub działa w niewielkim stopniu na proteazy należące do innych klas. W modelach nieklinicznych karfilzomib wykazywał właściwości antyproliferacyjne i proapoptotyczne w nowotworach układu krwiotwórczego. U zwierząt karfilzomib hamował aktywność proteasomów we krwi i w tkankach, a także tempo wzrostu guza w modelach szpiczaka mnogiego. W badaniach in vitro wykazano niewielki toksyczny wpływ karfilzomibu na układ nerwowy oraz minimalną reakcję na proteazy inne niż proteasomalne [96].

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Liofilizowany proszek barwy białej lub białawej [96].

Wskazania do stosowania

Karfilzomib (produkt leczniczy Kyprolis) w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia [96].

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Pacjenci, u których pc. jest większe niż 2,2 m² powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla pc. wynoszącego 2,2 m². Zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki [96].

Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem

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

trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Karfilzomib jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 123 mg). Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności [96].

Podczas leczenia skojarzonego karfilzomibem z deksametazonem, deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg w 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., i 23. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni. Deksametazon należy podać w czasie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu [96].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia serca

Po podaniu produktu Kyprolis występowały nowe przypadki niewydolności serca lub nasilenia niewydolności serca (np. zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc, zmniejszenie frakcji wyrzutowej), niedokrwienia mięśnia sercowego i zawału mięśnia sercowego. Stwierdzono zgon pacjenta z powodu zatrzymania akcji serca następnego dnia po podaniu produktu Kyprolis i odnotowano śmiertelne przypadki niewydolności serca oraz zawału mięśnia sercowego [96].

Chociaż przed podaniem produktu w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, wszystkich chorych należy obserwować w celu wykrycia przeciążenia objętościowego serca. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, u których istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca. U pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia leczenia występuje niewydolność serca lub istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca, całkowitą objętość płynów można zmodyfikować odpowiednio do wskazań klinicznych [96].

W przypadku wystąpienia incydentów sercowych stopnia 3. lub 4. należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu ich ustąpienia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia 11 dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka [96].

Ryzyko wystąpienia niewydolności serca jest zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat). Ryzyko wystąpienia niewydolności serca jest również zwiększone u pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Przed rozpoczęciem leczenia zalecana jest dokładna ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Do udziału w badaniach klinicznych nie kwalifikowano pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA (ang. New York Heart Association), po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego i z niekontrolowanymi farmakologicznie nieprawidłowymi zmianami przewodzenia impulsów w sercu. U tych pacjentów ryzyko rozwoju powikłań kardiologicznych jest zwiększone. U pacjentów z przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami niewydolności serca stopnia III lub IV wg klasyfikacji NYHA, po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego (w ciągu poprzednich 4 miesięcy) i z niekontrolowaną dławicą piersiową lub zaburzeniami rytmu serca, przed rozpoczęciem leczenia produktem Kyprolis należy przeprowadzić wszechstronną ocenę

kardiologiczną pacjenta. Ocena ta powinna być skoncentrowana na optymalizacji stanu pacjenta, a w szczególności kontrolowaniu ciśnienia krwi i przywróceniu równowagi płynów. Następnie należy zachować ostrożność w trakcie leczenia pacjentów i objąć ich ścisłym nadzorem [96].

Zmiany w zapisie elektrokardiograficznym

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT. U pacjentów otrzymujących produkt Kyprolis zgłaszano przypadki częstoskurczu komorowego [96].

Toksyczny wpływ na układ oddechowy

U pacjentów otrzymujących produkt Kyprolis występowały przypadki zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), ostra niewydolność oddechowa i ostre rozlane naciekowe zapalenie płuc, takie jak zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie płuc. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Należy przeprowadzić ocenę i przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu ustąpienia objawów, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka [96].

Nadciśnienie płucne

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis zgłaszano przypadki nadciśnienia płucnego. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Należy przeprowadzić ocenę pacjenta zależnie od okoliczności. W przypadku stwierdzenia nadciśnienia płucnego należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu na początku leczenia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka [96].

Duszność

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis często zgłaszano występowanie duszności. Należy ocenić duszność, aby wykluczyć zaburzenia układu krążenia i oddechowego, w tym niewydolność serca i zespoły płucne. W przypadku stwierdzenia duszności stopnia 3. i 4. należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jej ustąpienia lub powrotu do stanu początkowego, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka [96].

Nadciśnienie

Podczas stosowania produktu Kyprolis obserwowano występowanie nadciśnienia, w tym przełomu nadciśnieniowego i stanu zagrożenia w przebiegu nadciśnienia. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Nadciśnienie zgłaszano częściej u pacjentów otrzymujących produkt Kyprolisw skojarzeniu z daratumumabem w badaniu 20160275. Zalecane jest kontrolowanie nadciśnienia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. U wszystkich pacjentów przyjmujących Kyprolis należy rutynowo przeprowadzać ocenę w celu wykrycia nadciśnienia i w razie potrzeby zastosować

odpowiednie leczenie. Jeśli nadciśnienia nie można kontrolować, należy zmniejszyć dawkę produktu Kyprolis. W przypadku stwierdzenia przełomu nadciśnieniowego należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu na początku leczenia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka [96].

Ostra niewydolność nerek

U osób otrzymujących produkt Kyprolis zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Przypadki ostrej niewydolności nerek zgłaszano częściej u chorych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego stosujących produkt Kyprolis w monoterapii. W badaniach klinicznych fazy 3., częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących ostrej niewydolności nerek była większa u pacjentów z niższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia niż wśród pacjentów z wyższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia. U większości pacjentów wartość klirensu kreatyniny była niezmienna w czasie. Przynajmniej raz w miesiącu lub według uznanych zaleceń postępowania terapeutycznego należy kontrolować czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z niską wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia [96].

Zespół rozpadu guza

Wśród pacjentów otrzymujących Kyprolis zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome, TLS), w tym ze skutkiem śmiertelnym. Pacjentów z rozległymi zmianami nowotworowymi należy uważać za osoby, u których ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza jest zwiększone. Przed podaniem produktu Kyprolis w cyklu 1., a w razie potrzeby także w kolejnych cyklach, należy upewnić się, że pacjenci są dobrze. U pacjentów, u których stwierdza się duże ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza, należy rozważyć podanie produktów obniżających stężenie kwasu moczowego. W trakcie leczenia pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów zespołu rozpadu guza (w tym oznaczaniem stężeń elektrolitów w surowicy krwi w regularnych odstępach) i w razie ich wystąpienia bezzwłocznie zastosować odpowiednie postępowanie. Podawanie produktu Kyprolis należy przerwać do czasu ustąpienia objawów zespołu rozpadu guza [96].

Reakcje na wlew

U osób otrzymujących produkt Kyprolis zgłaszano występowanie reakcji na wlew, w tym reakcji groźnych dla życia. Do ich objawów można zaliczyć gorączkę, dreszcze, bóle stawów, bóle mięśni, zaczerwienienie twarzy, obrzęk twarzy, wymioty, osłabienie, duszność, niedociśnienie, omdlenie, bradykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej lub dławicę piersiową. Reakcje te mogą wystąpić bezpośrednio po podaniu lub przed upływem 24 godzin po podaniu produktu Kyprolis. Przed podaniem produktu Kyprolis należy zastosować deksametazon w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew [96].

Krwotok i małopłytkowość

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis zgłaszano przypadki krwotoków (np. krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok płucny i krwotok wewnątrzczaszkowy), które były często związane z małopłytkowością. Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem [96].

Kyprolis powoduje małopłytkowość, przy czym liczba płytek krwi jest najmniejsza w 8. lub 15. Dniu.każdego cyklu trwającego 28 dni, a przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia zwiększa się ponownie do wartości na początku leczenia. W trakcie leczenia produktem Kyprolis należy często kontrolować liczbę płytek krwi. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać dawkowanie leku [96].

Epizody żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

U pacjentów otrzymujących Kyprolis zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, obejmujących zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej zakończony zgonem. Należy ściśle monitorować pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka występowania choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków, które mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy (np. leki pobudzające erytropoezę lub hormonalna terapia zastępcza). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia takich objawów jak zadyszka, ból w klatce piersiowej, krwiotłucie, obrzęk lub ból kończyn górnych lub dolnych. W zależności od indywidualnej oceny korzyści i ryzyka należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej [96].

Hepatotoksyczność

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, w tym także śmiertelne. Kyprolis może spowodować zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie leku Aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny należy oznaczyć na początku leczenia, a następnie kontrolować raz w miesiącu w trakcie leczenia karfilzomibem niezależnie od wartości na początku leczenia [96].

Mikroangiopatia zakrzepowa

Wśród pacjentów otrzymujących produkt Kyprolis zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) i zespołu hemolityczno-mocznicowego (ang. haemolytic uraemic syndrome, HUS). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów TTP/HUS. W razie podejrzenia TTP/HUS należy przerwać podawanie produktu Kyprolis i przeprowadzić ocenę pacjentów w celu ewentualnego występowania TTP/HUS. Po wykluczeniu TTP/HUS można wznowić leczenie produktem Kyprolis. Nie wiadomo, czy

wznowienie leczenia produktem Kyprolis jest bezpieczne u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano TTP/HUS [96].

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

Wśród osób otrzymujących Kyprolis zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). PRES, nazywany wcześniej zespołem odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), jest rzadkim zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się pod postacią drgawek, bólu głowy, letargu, splątania, utraty wzroku, zaburzeń świadomości oraz innych zaburzeń widzenia i neurologicznych z towarzyszącym nadciśnieniem. Rozpoznanie zespołu potwierdza się na podstawie wyników obrazowych badań neuroradiologicznych. W razie podejrzenia PRES należy przerwać podawanie produktu Kyprolis. Nie wiadomo, czy wznowienie leczenia produktem Kyprolis jest bezpieczne u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano PRES [96].

Przeciwwskazania

Karfilzomib jest przeciwwskazany u:

- osób z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną
- kobiet karmiących piersią [96].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karfilzomibu przedstawiono poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem karfilzomibu u pacjentów z MM [96]

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

Status rejestracyjny

Karfilzomib (produkt leczniczy Kyprolis, podmiot odpowiedzialny Amgen Europe B.V..) otrzymał w dniu 19 listopada 2015 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 25 czerwca 2020 roku [96].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2022 roku karfilzomib jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego: B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10 C.90.0)” [97].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym w Polsce preparatem karfilzomibu jest Kyprolis którego wytwórcą jest Amgen Europe B.V [77].

7.6. Deksametazon

Grupa farmakoterapeutyczna

Kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy. Kod ATC: H02AB02 [98–100].

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 [98, 100].

Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż predyzolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne [98, 100].

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 [98, 100].

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 [99].

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 [98].

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 [98].

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 [100].

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 [100].

Wskazania do stosowania

Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami. Pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu [99].

Choroby neurologiczne

Obrzęk mózgu (wyłącznie z objawami zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego potwierdzonego badaniem przy użyciu tomografii komputerowej) wywołany guzem mózgu, interwencją neurochirurgiczną, ropniem mózgu [98].

Choroby płuc i dróg oddechowych

Zaostrzenie objawów astmy w przypadkach, w których właściwe jest użycie kortykosteroidów doustnych (OCS – ang. *oral corticosteroids*), krup [98].

Choroby dermatologiczne

Początkowy etap leczenia rozległych, poważnych, ostrych chorób skóry wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów, np. erythrodermia (złuszczające zapalenie skóry), pęcherzyca zwykła [98, 100].

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) [98]

Poważny postępujący przebieg aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów np. szybko postępujące destrukcyjne formy choroby i (lub) objawy pozastawowe [98].

Poważny układowy przebieg młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (choroba Still'a) [98].

Zapalenie mięśni [100].

Choroby hematologiczne

Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych [98].

Choroby zakaźne

Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wyłącznie w połączeniu z terapią przeciwnieinfekcyjną [98].

Choroby onkologiczne

Opieka paliatywna w chorobach nowotworowych [98].

Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi [98, 100].

Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami [98, 100].

Przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego [100].

Inne choroby

Profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych, w ramach terapii przeciwwymiotnej [98].

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 [98–100].

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 [98, 100].

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 [98, 100].

Sposób podawania

Deksametazon należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego. Należy unikać spożywania napojów zawierających alkohol lub kofeinę [98, 100].

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 [98, 100].

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 [98, 100].

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 [98, 100].

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 pasożytozy (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 [98, 100].

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 [98, 100].

Reakcja anafilaktyczna

Może dojść do poważnych reakcji anafilaktycznych [98, 100].

Zapalenie ścięgna

Ryzyko wystąpienia zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna zwiększa się u pacjentów leczonych jednocześnie glikokortykosteroidami i fluorochinolonami [98, 100].

Miastenia gravis

Miastenia gravis obecna przed rozpoczęciem leczenia deksametazonem może w początkowej fazie kuracji ulec zaostrzeniu [98, 100].

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 [98, 100].

Wady narządu wzroku

Układowe leczenie glikokortykosteroidami może spowodować chorioretinopatię, która może prowadzić do pogorszenia wzroku lub nawet jego utraty [98, 100].

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 [98, 100].

Kortykosteroidy powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z opryszczką oka ze względu na możliwość perforacji rogówki [98, 100].

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) [98, 100].

Oznaki podrażnienia otrzewnej po perforacji żołądkowo-jelitowej mogą nie wystąpić u pacjentów otrzymujących wysokie dawki glikokortykosteroidów [98, 100].

Cukrzyca

Podczas podawania deksametazonu osobom chorym na cukrzycę należy wziąć pod uwagę większe zapotrzebowanie na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe [98, 100].

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 [98, 100].

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 [98, 100].

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) [98, 100].

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 [98, 100].

Podczas długotrwałej kuracji deksametazonem zalecane są regularne kontrolne wizyty lekarskie (obejmujące badania wzroku raz na trzy miesiące) [98, 100].

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 [98, 100].

Kortykosteroidy trzeba stosować ostrożnie u pacjentów z migreną, ponieważ mogą one powodować zatrzymanie płynów [98, 100].

Zmiany psychologiczne

Zmiany psychologiczne przyjmują różne formy, a najczęstszą z nich jest euforia. Mogą także wystąpić depresja, reakcje psychotyczne i skłonności samobójcze [98, 100].

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 [98, 100].

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 [98, 100].

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 [98, 100].

Wstrzymanie leczenia

Dawkę glikokortykosteroidów należy zmniejszać stopniowo [98, 100].

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 [98, 100].

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 [98, 100].

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 [98, 100].

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 [98, 100].

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 [98, 100].

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 [98, 100].

Uwagi na temat dopingu

Wykonywanie testów dopingowych w trakcie przyjmowania deksametazonu może skutkować wynikiem pozytywnym [98, 100].

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 [98, 100].

Przeciwwskazania

Deksametazon jest przeciwwskazany:

- w nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- w przypadku zakażeń układowych, chyba że zostanie zastosowana specyficzna terapia przeciwniekcyjna,
- 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 [98–100].

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 [98–100]. Zwykle występujące skutki uboczne krótkotrwałej kuracji deksametazonem (dni/tygodnie) obejmują przyrost masy ciała, zaburzenia psychiczne, 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) [98–100]. 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 [99].

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 [99].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku, deksametazon (produkty lecznicze Dexamethasone Krka®, Demezón, Pabi-Dexamethason®) jest dostępny z odpłatnością ryczałtową w ramach katalogu otwartego [76].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępne w Polsce preparaty deksametazonu przedstawiono poniżej (Tabela 46) [77].

Tabela 46.
Preparaty deksametazonu^a dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [77]

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

*Podmiot odpowiedzialny.

**Wytwórca.

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

8. Bibliografia

1. Dmoszyńska A. Nowotwory limfoproliferacyjne. Gammopatie monoklonalne. Szpiczak plazmocytowy, w: *Interna Szczeklika 2019* Kraków 2019.
2. Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz, Dytfeld D. (2021) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2021. Dostęp: https://hematoonkologia.pl/upload/ZPGS_22022021_sl.pdf.
3. 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.
4. Światowy Dzień Walki ze Szpiczakiem – wyzwania dla polskiej hematoonkologii. Dostęp: <https://www.termedia.pl/wartowiedziec/Swiatowy-Dzien-Walki-ze-Szpiczakiem-wyzwania-dla-polskiej-hematoonkologii,33617.html> (2.3.2020).
5. KRN. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komorek-plazmatycznych/#nm>.
6. Kaufman JL, Usmani SZ, San-Miguel J, Bahlis N, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Ho PJ, Kim K, Takezako N, Moreau P, Krevvata M, Pei H, Ukropec J, i in. (2019) Four-Year Follow-up of the Phase 3 Pollux Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood* 134(Supplement_1):1866–1866.
7. 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).
8. CHPL Darzalex (daratumumab). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200603148292/anx_148292_pl.pdf.
9. Jamroziak K. (2013) Wytyczne PTOK. Nowotwory z komórek plazmatycznych. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_20_Nowotwory_z_komorek_plazmatycznych_2013_0301.pdf.
10. WHO. (2008) CSIOZ: Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Dostęp: https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf.
11. WHO. ICD-11 codes. Dostęp: <https://icd.who.int/> (21.10.2019).
12. Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marañda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-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 plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2018/2019. *Acta Haematologica Polonica* 49(4):157–206.
13. Kazandjian D. (2016) Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin. Oncol.* 43(6):676–681.
14. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf.
15. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów: Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (21.10.2019).
16. 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.
17. AOTMiT. (2018) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf (21.10.2019).
18. AOTMiT. (2019) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/AWA/166_awa_ot.4331.41.2019_kyprolis_bip.pdf.
19. AOTMiT. (2019) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/AWA/ot.4331.33.2019_ninlaro_awa_bip.pdf (21.10.2019).

20. 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.
21. NCCN guidelines_version_4_2021. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
22. Jamroziak K. (2020) Wytyczne PTOK. Szpiczak plazmocytowy. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf.
23. Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, Aljurf M, Alsharif F. (2017) The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Adv Hematol* 2017:.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. KRN. Leki przeciwnowotworowe. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/leki-przeciwnowotworowe/>.
28. Medycyna praktyczna. Przeciwnowotworowe leczenie systemowe. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/leczenie/84482,leczenie-systemowe>.
29. Perzyński AS, Jamroziak K. (2017) Rola daratumumabu w leczeniu chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. *Hematologia* 8(4):255–264.
30. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. (2015) Multiple myeloma. *The Lancet* 385(9983):2197–2208.
31. ChPL Thalidomide Celgene (talidomid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information_pl.pdf.
32. ChPL Revlimid (lenalidomid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf.
33. CHPL Imnovid (pomalidomid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf.
34. CHPL Bortezomib Accord (bortezomib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-accord-epar-product-information_pl.pdf.
35. CHPL Kyprolis (karfilzomib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf.
36. CHPL Ninlaro (iksazomib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_pl.pdf.
37. (2020) Karyopharm Expanded Access Program for the Treatment of Patients with Multiple Myeloma Patients with SVd: Selinexor (KPT-330) plus Velcade (Bortezomib) and Dexamethasone. Dostęp: [http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2020/KEAP-Treatment-Plan-MM-SVd_version-3.0_\(002\).pdf](http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2020/KEAP-Treatment-Plan-MM-SVd_version-3.0_(002).pdf).
38. CHPL Farydak (panobinostat). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/farydak-epar-product-information_pl.pdf.
39. CHPL Empliciti (elotuzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information_pl.pdf.
40. 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.
41. ChPL Blenrep (belantamab mefodotin). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_pl.pdf.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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>.

46. 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.
47. 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>.
48. 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.
49. FDA. (2018) Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
50. Sanchez-Vega B, Ayala R, Cedena T, Martinez-Lopez J. (2017) Ocena minimalnej choroby resztkowej w szpiczaku plazmocytozowym. *Hematologia* 8(3):219–227.
51. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (24.10.2019).
52. First Clinical Research. (2012) Adverse Event Terminology. Dostęp: https://firstclinical.com/journal/2012/1207_Adverse.pdf (24.10.2019).
53. MedDRA. Dostęp: <https://www.meddra.org/> (24.10.2019).
54. 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.
55. 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.
56. Haslam A, Hey SP, Gill J, Prasad V. (2019) A systematic review of trial-level meta-analyses measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology. *Eur. J. Cancer* 106:196–211.
57. Holstein SA, Suman VJ, McCarthy PL. (2019) Should Overall Survival Remain an Endpoint for Multiple Myeloma Trials? *Curr Hematol Malig Rep* 14(1):31–38.
58. Félix J, Aragão F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, Rodrigues R, Rijo JF. (2013) Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer* 13:122.
59. Cartier S, Zhang B, Rosen VM, Zarotsky V, Bartlett JB, Mukhopadhyay P, Wagner S, Davis C. (2015) Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. *Oncol Res Treat* 38(3):88–94.
60. Avet-Loiseau H, Ludwig H, Landgren O, Paiva B, Morris C, Yang H, Zhou K, Ro S, Mateos M-V. (2019) Minimal Residual Disease Status as a Surrogate Endpoint for Progression-Free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Studies: A Meta-analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 0(0):
61. Jamrozik K, Czyż J, Warzocha K. (2013) Szpiczak plazmocytozowy - zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia* 4(4):339–357.
62. NICE. (2018) Myeloma: diagnosis and management [NG35]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35>.
63. NICE. (2016) Panobinostat for treating multiple myeloma after at least 2 previous treatments. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta380/resources/panobinostat-for-treating-multiple-myeloma-after-at-least-2-previous-treatments-pdf-82602842988229>.
64. NICE. (2019) Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma [TA573]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta573>.
65. NICE. (2019) Lenalidomide plus dexamethasone for multiple myeloma after 1 treatment with bortezomib [TA586]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta586>.
66. NICE. (2020) Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta657/resources/carfilzomib-for-previously-treated-multiple-myeloma-pdf-82609203694021>.
67. 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>.
68. NICE. (2018) Ixazomib with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta505/resources/ixazomib-with-lenalidomide-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma-pdf-82606721221573>.
69. NICE. (2007) Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma [TA129]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta129>.
70. 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.

71. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, i in. (2021) Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 0(0):
72. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, Ludwig H, Mikhael J, Terpos E, Schjesvold F, Martin T, Yong K, Durie BGM, Facon T, Jurczyszyn A, i in. (2021) Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 22(3):e105–e118.
73. 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.
74. 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>.
75. 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>.
76. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/4ffea408-99c5-4cf8-ad53-06d92c715985>.
77. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 9 lipca 2020 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2020/48/journal/6191.
78. 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>.
79. IQWiG. IQWiG Reports – Commission No. A18-03 Daratumumab (multiple myeloma) – Addendum to Commission A17-401. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A18-03_Daratumumab_Addendum-to-Commission-A17-40_V1-1.pdf.
80. CADTH. (2017) Darzalex for Multiple Myeloma (second-line or beyond). pCODR 10104. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_2ndln_fn_rec.pdf.
81. HAS. (2018) Commission de la Transparence. Darzalex 20mg. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16172_DARZALEX_en_association_PIC_INS_Avis3_CT16172.pdf.
82. 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>.
83. 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>.
84. NICE. (2017) Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma (terminated appraisal) [TA454]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta454/resources/daratumumab-with-lenalidomide-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma-terminated-appraisal-pdf-82604845090501>.
85. NICE. (2019) Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta573/resources/daratumumab-with-bortezomib-and-dexamethasone-for-previously-treated-multiple-myeloma-pdf-82607141125573>.
86. IQWiG. IQWiG Reports – Commission No. A17-40 Daratumumab (multiple myeloma) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Extract. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A17-40_Daratumumab_Extract-of-dossier-assessment_V1-0.pdf.
87. 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.
88. HAS. (2018) DARZALEX (daratumumab), monoclonal antibody. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/darzalex_association_summary_ct15400.pdf.
89. NFZ. Uchwała Nr 5/2021/IV z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. Załącznik: Tabela IV 3.2 szpitalne programy lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.htm>.
90. [REDAKOWANA]
91. 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.

92. ChPL Bortezomib SUN (bortezomib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-sun-epar-product-information_pl.pdf.
93. (2020) ChPL Velcade (bortezomib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_pl.pdf.
94. 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 Polskie. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/44/journal/5462.
95. ChPL Imnovid (pomalidomid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf.
96. ChPL Kyprolis (karfilzomib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf.
97. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/165d8f91-fa95-48e3-bbbe-d3796604c257>.
98. ChPL Dexamethasone Krka (deksametazon). 4mg, 8mg. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=33405-c>.
99. ChPL Pabi-Dexamethason (deksametazon). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=1836-c>.
100. 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) [3]	13
Tabela 2.	Zachorowania i zgony z powodu szpiczaka plazmocytozowego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90) w Polsce w 2018 roku (KRN) [15]	14
Tabela 3.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem MM (ICD-10: C90.0, AOTMiT, NFZ) [17–19]	14
Tabela 4.	Zastosowane leczenie u nowo rozpoznanych pacjentów z MM w Polsce w latach 2014–2016 (NFZ) [3]	15
Tabela 5.	Charakterystyka zawodowa pacjentów z MM (którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia) poddanych badaniu ankietowemu (Robinson 2017) [20]	15
Tabela 6.	Kryteria rozpoznania MM wg IMWG (2014) [1]	18
Tabela 7.	Zakres badań wykonywanych w MM wg IMWG, NCCN [1, 21]	19
Tabela 8.	Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [1, 2]	21
Tabela 9.	Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (R-ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [1, 2, 22]	21
Tabela 10.	Grupy ryzyka cytogenetycznego w MM wg IFM, Mayo Clinic (Rochester) [1]	22
Tabela 11.	Grupy ryzyka cytogenetycznego w MM wg IMWG [1]	22
Tabela 12.	Grupy leków stosowane w terapii MM [1, 2, 30]	28
Tabela 13.	Czas podania DARA SC i DARA IV	30
Tabela 14.	Ocena odpowiedzi na leczenie w MM wg IMWG (2016) [1]	33
Tabela 15.	Opis i interpretacja kwestionariuszy EORTC QLQ-30, EQ-5D-5L, EQ-5D VAS	34
Tabela 16.	Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad MM	36
Tabela 17.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla MM	37
Tabela 18.	Schematy zalecane do stosowania w nowo zdiagnozowanym MM* oraz w nawrotowym/opornym [2, 21, 22, 61–74]	41
Tabela 19.	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 plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)” [76]	43
Tabela 20.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii wskazane dla kodu ICD-10: C90.0 szpiczak mnogi [76, 77]	44
Tabela 21.	Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu MM [76, 77]	45
Tabela 22.	Refundacja w ramach świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne (chemioterapia) [75]	45
Tabela 23.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania schematu DRd i DVd w leczeniu nawrotowego lub opornego MM	46
Tabela 24.	Szczegółowy opis rekomendacji agencji HTA odnośnie do finansowania schematu DRd w leczeniu nawrotowego lub opornego MM	47
Tabela 25.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)” [89]	48
Tabela 26.	Ogólne wyniki ankiety eksperckiej dotyczącej stosowanych obecnie schematów w II linii leczenia pacjentów z MM [90]	49
Tabela 27.	Szczegółowe wyniki ankiety eksperckiej dotyczącej stosowanych obecnie schematów w II linii leczenia pacjentów z MM [90]	49
Tabela 28.	Najczęstsze schematy chemioterapii wykorzystywane w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego (N = 1530)[3]	51
Tabela 29.	Struktura pacjentów wg liczby schematów chemioterapii dedykowanej pacjentom z MM (N = 1530) [3]	52
Tabela 30.	Schematy chemioterapii wykorzystywane jako pierwszy schemat leczenia rozpoznanych pacjentów [3]	52

Tabela 31.	Schematy chemioterapii wykorzystywane jako drugi schemat leczenia rozpoznanych pacjentów (N = 444) [3].....	52
Tabela 32.	Struktura pacjentów wg liczby schematów chemioterapii dedykowanej MM przed programem lekowym (N = 388) [3].....	52
Tabela 33.	Przyczyna rozpoczęcia terapii w ramach programu lekowego wg SMPT (N = 388) [3].....	53
Tabela 34.	Przyczyna zakończenia terapii w ramach programu lekowego wg SMPT (N = 209) [3].....	53
Tabela 35.	Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w monoterapii i w skojarzeniu z lenalidomidem (schemat cyklu 4-tygodniowego) [8].....	62
Tabela 36.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu* (produkt leczniczy DARZALEX) u pacjentów z MM [8].....	65
Tabela 37.	Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX w monoterapii i w skojarzeniu z lenalidomidem (schemat cyklu 4-tygodniowego) [8].....	66
Tabela 38.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu* (produkt leczniczy DARZALEX) u pacjentów z MM [8].....	70
Tabela 39.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem bortezomibu u pacjentów z MM [34, 92]	79
Tabela 40.	Preparaty bortezomibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [77]	79
Tabela 41.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu* (produkt leczniczy Revlimid) w terapii skojarzonej u pacjentów z MM [32]	89
Tabela 42.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu (produkt leczniczy Revlimid) zgłoszone w okresie po wprowadzaniu leku do obrotu [32]	91
Tabela 43.	Preparaty lenalidomidu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [77].....	91
Tabela 44.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z MM [95]	101
Tabela 45.	Preparaty deksametazonu ^a dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [77]	118
Rysunek 1.	Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z populacji docelowej analiz HTA.....	11
Rysunek 2.	Etapy rozwoju MM [1].....	17
Rysunek 3.	Etapy rozwoju MM oraz czas przeżycia chorych [1]	22
Rysunek 4.	Rodzaje terapii stosowanej w leczeniu szpiczaka plazmocytowego.....	25
Rysunek 5.	Mechanizm działania daratumumabu (źródło grafiki: [29])	27
Rysunek 6.	Leczenie pacjentów z oporną lub nawrotową formą MM według wytycznych praktyki klinicznej [2, 21, 22, 61–74].....	40