

Analiza Problemu Decyzyjnego

Kyprolis (karfilzomib)

w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem
w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 19 lipca 2022 r.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie.....	10
1 Cel analizy	19
2 Opis problemu zdrowotnego.....	19
2.1 Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90)	19
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	20
2.3 Obraz kliniczny.....	21
2.4 Rozpoznanie	22
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	25
2.6 Epidemiologia	28
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	33
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	39
2.9 Leczenie szpiczaka plazmocytoowego	41
2.9.1 Ocena odpowiedzi na leczenie	45
2.9.2 Wytyczne praktyki klinicznej	47
2.9.2.1 Wytyczne polskie	49
2.9.2.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.....	49
2.9.2.1.2 Polska Grupa Szpiczakowa	50
2.9.2.2 Wytyczne zagraniczne	51
2.9.2.2.1 International Myeloma Working Group.....	51
2.9.2.2.2 The Society for Immunotherapy of Cancer	53
2.9.2.2.3 National Comprehensive Cancer Network.....	54
2.9.2.2.4 European Hematology Association i European Society for Medical Oncology	56
2.9.2.2.5 Belgia – panel ekspertów 2020.....	60
2.9.2.2.6 Szwajcaria – panel ekspertów 2019.....	61
2.9.2.2.7 <i>Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART)</i>	62
2.9.2.2.8 USA: zalecenia <i>evidence-based</i> ekspertów amerykańskich 2019.....	63
2.9.2.2.9 American Society of Clinical Oncology i Cancer Care Ontario.....	65
2.9.2.3 Podsumowanie przeglądu wytycznych klinicznych.....	66
2.9.3 Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	82
2.10 Niezaspokojona potrzeba lecznicza.....	91

2.11	Wybór populacji docelowej	93
2.12	Liczebność populacji docelowej	95
3	Opis ocenianej interwencji – Kyprolis (karfilzomib).....	97
3.1	Charakterystyka produktu leczniczego	99
3.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	111
4	Rekomendacji agencji HTA	113
4.1	Rekomendacje AOTMiT	113
4.2	Rekomendacje zagraniczne	114
5	Dobór komparatorów.....	119
6	Dobór punktów końcowych	132
7	Zakres analiz.....	134
7.1	Analiza kliniczna.....	134
7.2	Analiza ekonomiczna	135
7.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	136
8	Załączniki.....	138
8.1	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	138
8.2	Aktualnie obowiązujący program lekowy	144
8.3	Wnioskowany program lekowy.....	157
8.4	Przegląd komparatorów dla leku Kyprolis we wnioskowanym wskazaniu w opublikowanych analizach HTA	160
8.5	Opis komparatorów	169
8.5.1	Dawkowanie komparatorów przyjęte w analizie.....	169
8.5.2	Charakterystyki produktów leczniczych	170
8.5.2.1	Opis komparatora – schemat DVd	171
8.5.2.2	Opis komparatora – schemat Kd.....	181
8.5.2.3	Opis komparatora – schemat Pd i PVd.....	192
8.5.2.4	Opis komparatora – schemat Rd	204
8.5.3	Obecny sposób finansowania komparatorów	217
8.6	Leki refundowane w leczeniu szpiczaka plazmocytowego.....	218
8.7	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	222
	Spis tabel	223
	Spis wykresów	226
	Piśmiennictwo	227

Wykaz skrótów

ADCC	Cytotoksyczność zależna od przeciwciał (ang. <i>Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity</i>)
alloHSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
ANC	Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. <i>absolute neutrophil counts</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
ASMR	Korzyść dodatkowa (fr. <i>Amélioration du Service Médical Rendu</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BBD	bendamustyna + bortezomib + deksametazon
bd.	Brak danych
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BP	bendamustyna + prednizon
BTP	bendamustyna + talidomid + prednizon
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAR-T	Limfocyty z chimerycznym receptorem antygenowym (ang. <i>Chimeric Antigen Receptors, Chimeric T Cell Receptors</i>)
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMP	Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
CR	Remisja całkowita (ang. <i>Complete Remission</i>)
CRAB	Objawy związane z zaburzeniami stężenia wapnia, niewydolnością nerek, niedokrwistością i zmianami kostnymi (ang. <i>calcium, renal insufficiency, anemia, bones</i>)
CrCL	Klirens kreatyniny (ang. <i>creatinine clearance</i>)
CT	Tomografia komputerowa (ang. <i>Computed Tomography</i>)
CTd	cyklofosfamid + talidomid + deksametazon
CUA	Analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
D	Daratumumab
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>Disease-Free Survival</i>)

DoR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>Duration of Response</i>)
D-Rd	daratumumab + lenalidomid + deksametazon
DT PACE	talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd
DVd	daratumumab+ bortezomib +deksametazon
D-VMP	daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizon
D-VTd	daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EloPD	elotuzumab + pomalidomid + deksametazon
EloRd	elotuzumab + lenalidomid + deksametazon
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMN	<i>European Myeloma Network</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
Fc	Fragment przeciwciała, pełniący funkcję efektorową (ang. <i>Fragment crystallizable region</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food And Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GoR	Kategoria (siła) rekomendacji (ang. <i>Grade of Recommendation</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HD	W wysokiej dawce (ang. <i>High Dose</i>)
HDT	Terapia wysokodawkowana/wysokodawkowa (ang. <i>High-Dose Therapy</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	Dożylnie (łac. <i>in venam</i>)
ICd	Iksazomib, cyklofosfamid, deksametazon
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IGH	łańcuchy ciężkie immunoglobulin (ang. <i>immunoglobulin heavy chain</i>)
IL	interleukina
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRd	iksazomib + lenalidomid + deksametazon
IRR	Reakcje związane z wlewem (ang. <i>Infusion Related Reactions</i>)
ISS	Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (ang. <i>international staging system</i>)
IzaPD	izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów

K	Karfilzomib
Kd	karfilzomib + deksametazon
KE	Komisja Europejska
KRd	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LD	W niskiej dawce (ang. <i>Low Dose</i>)
LoE	Jakość (poziom) dowodów naukowych (ang. <i>Level of Evidence</i>)
MGUS	Gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (ang. <i>Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance</i>)
mMSMART	Stratyfikacja szpiczaka oraz terapie dopasowane do ryzyka według Mayo (ang. <i>Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy</i>)
MPR-R	melfalan + prednizon + lenalidomid
MPT	melfalan + prednizon + talidomid
MR	Rezonans magnetyczny (ang. <i>Magnetic Resonance imaging</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI CTCAE	powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu ds. Raka (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGF	Cytometria przepływowa nowej generacji (ang. <i>Next Generation Flow</i>)
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>Next Generation Sequencing</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	Niezaklasyfikowany gdzie indziej (ang. <i>not otherwise specified</i>)
OB	Odczyn Biernackiego
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
p.c.	Powierzchnia ciała
p.o.	Doustnie (łac. <i>per os</i>)
PAD	bortezomib + antracyklina + deksametazon
PanoVd	panobinostat + bortezomib + deksametazon
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pc.	Powierzchnia ciała
PCD	pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon
PD	Progresja choroby (ang. <i>Progressive Disease</i>)
Pd	pomalidomid + deksametazon
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PICOS	Schemat definiujący problem decyzyjny: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PR	Remisja częściowa (ang. <i>Partial Remission</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTHIT-PGSz	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polska Grupa Szpiczakowa
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PVd	pomalidomid + bortezomib + deksametazon
QALY	Rok życia w pełnym zdrowiu / skorygowany jego jakością (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
R	Lenalidomid
RCd	lenalidomid + cyklofosfamid + deksametazon
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
Rd	lenalidomid + deksametazon
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii medycznej
rev.	Rewizja, zrewidowane (ang. <i>revision</i>)
RIC	Zmniejszenie intensywności kondycjonowania (ang. <i>Reduced Intensity Conditioning</i>)
R-ISS	Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozowego (ang. <i>revised international staging system</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	Zdjęcie rentgenowskie
RVd	lenalidomid + bortezomib + deksametazon
s.c.	Podskórnice (łac. <i>subcutis</i>)
sCR	Rygorystyczna remisja całkowita (ang. <i>stringent Complete Response</i>)
SCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
SD	Stabilizacja choroby (ang. <i>Stable Disease</i>)
SITC	<i>Society for Immunotherapy of Cancer</i>
SLiM CRAB	Kryteria uszkodzenia narządowego w szpiczaku (ang. S – <i>Sixty</i> , Li – <i>Light Chains</i> , M – <i>Magnetic Resonance</i> , C – <i>Calcium</i> , R – <i>Renal Insufficiency</i> , A – <i>Anemia</i> , B – <i>Bones</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMR	Bezwzględna korzyść (fr. <i>Service Médical Rendu</i>)
TNT	Czas do kolejnej linii leczenia (ang. <i>Time to Next Treatment</i>)
TTP	Czas do progresji choroby (ang. <i>Time to Progression</i>)
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VCd	bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon
Vd	bortezomib + deksametazon
VGPR	Bardzo dobra remisja częściowa (ang. <i>Very Good Partial Remission</i>)

VRd	lenalidomid + bortezomib + deksametazon
VTd	bortezomib + talidomid + deksametazon
VTD-PACE	Deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd, bortezomib
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZLC	Zlecenie Ministra Zdrowia skierowane do AOTMiT, opublikowane w BIP AOTMiT
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Streszczenie

Cel i zakres

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z wnioskiem o refundację leku Kyprolis® (karfilzomib) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.

Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytoowy (ICD-10 C90) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych. Jednocześnie w Unii Europejskiej jego rozpowszechnienie oceniane jest na 4 przypadki na 10 tys. osób, wobec czego schorzenie to spełnia kryterium choroby rzadkiej. Surowy współczynnik zapadalności na szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w przeliczeniu na 100 tys. ludności wynosi wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2019 r. 4,46 ogółem. Dane dotyczące umieralności dostępne w KRN wskazują na wzrost umieralności z powodu rozpoznania ICD-10 C90 w 2019 r. odnotowano 1 410 zgonów związanych; surowy współczynnik umieralności 3,67 na 100 tys.

Objawy choroby (np. złamania patologiczne, zmęczenie, ból kości), ze względu na stopniowe obniżanie sprawności fizycznej chorego i trudności związane z ich kontrolą znacznie obniżają jakość życia i wpływają na czas przeżycia chorych.

Szpiczak plazmocytoowy jest nieuleczalną chorobą, w której ostatecznie prawie wszyscy pacjenci doświadczają kolejnych nawrotów i/lub oporności na stosowane leczenie i otrzymują

kolejne linie terapii. Nawet jeśli pierwsza linia leczenia okaże się bardzo skuteczna, prędzej czy później dojdzie do nawrotu lub progresji. Po każdym z nich czas odpowiedzi na leczenie skraca się, a choroba z biegiem czasu postępuje coraz szybciej.

Interwencja

Przedmiotem oceny będzie karfilzomib stosowany w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w drugiej, trzeciej i czwartej linii leczenia w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.

Kyprolis w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem podaje się dożylnie w postaci wlewu trwającego 10 minut przez dwa kolejne dni, co tydzień przez trzy tygodnie (dzień 1, 2, 8, 9, 15, 16), po czym następuje 12-dniowy okres przerwy w leczeniu (od 17 do 28 dni). Kyprolis 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 27 mg/m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia dawki produktu Kyprolis przewidziane w dniu 8. i 9. należy pominąć. Wnioskowany program lekowy, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, zakłada kontynuację terapii w opisanych cyklach do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Wybór populacji docelowej

Wybór populacji docelowej oparto na projekcie wnioskowanego programu lekowego. Do programu lekowego włączani mają być pełnoletni pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, w dobrym stanie

sprawności (ECOG 0-2), u których była wcześniej zastosowana co najmniej jedna, a co najwyżej trzy linie leczenia.

Aktualne postępowanie medyczne

U wszystkich chorych z rozpoznaniem objawowym szpiczakiem mnogim powinno się rozpocząć leczenie. Chorych kategoryzuje się ze względu na wiek i stan ogólny umożliwiający kwalifikację do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych szpiku. Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie przeżycia. Zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki. Wybór odpowiedniej terapii jest dodatkowo zależny od określonej oporności lub wrażliwości na wcześniej zastosowane leczenie.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, w tym w polskich, terapią zalecaną u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym są przede wszystkim schematy trójlekowe uwzględniające nowoczesne leki (inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne). Wymieniane schematy leczenia najczęściej zawierają takie leki, jak daratumumab, karfilzomib, bortezomib, lenalidomid, elotuzumab, pomalidomid, iksazomib, izatuksymab oraz deksametazon, a w niektórych wytycznych rekomendowane protokoły leczenia zawierały także wnetoklaks lub selineksor. Inną, wymienianą w części dokumentów opcją leczenia są także schematy dwulekowe, jak np. karfilzomib + deksametazon czy lenalidomid + deksametazon, choć niektórzy eksperci wspominają o ich gorszych wynikach leczenia w porównaniu do protokołów trójlekowych i nie zalecają ich szczególnie u pacjentów z czynnikami wysokiego ryzyka.

Komparatory

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi w 2021 r. przez Polską Grupę Szpiczakową schemat skojarzony karfilzomib + lenalidomid + deksametazon należy stosować u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub bez oporności na lenalidomid w przypadku pierwszej wznowy/progresji. Eksperci z *European Hematology Association* i *European Society for Medical Oncology* wskazują w zaleceniach z 2021 r., że leczenie skojarzone KRd de-
dykowane jest dla pacjentów leczonych wcześniej schematem bortezomib + lenalidomid + deksametazon wrażliwych na lenalidomid [I, A] lub bortezomib [I, A] oraz pacjentów leczonych wcześniej schematem daratumumab + lenalidomid + deksametazon wrażliwych na lenalidomid [konsensus ekspertów] oraz pacjentów leczonych wcześniej schematem daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizolon lub daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon wrażliwych na bortezomib [konsensus ekspertów]. Podobnie wytyczne *International Myeloma Working Group* z 2021 r. zalecają schemat KRd w przypadku pierwszej wznowy (w drugiej linii leczenia) u chorych bez stwierdzonej oporności na lenalidomid [1A]. Również najnowsze wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z marca 2022 r. wskazują schemat KRd jako opcję preferowaną u chorych leczonych wcześniej co najmniej jedną linią terapii (z zaznaczeniem, że leczenie to oceniane było głównie w populacji pacjentów wrażliwych na lenalidomid lub z brakiem oporności na tą substancję). W związku z powyższym, kierując się zapisami wnioskowanego programu lekowego oraz wytycznymi praktyki klinicznej, należy przyjąć, że leczenie oceniany schematem będzie możliwe począwszy od drugiej linii leczenia, przede wszystkim u pacjentów z brakiem oporności na lenalidomid.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że dobór terapii drugiej (i kolejnych linii) u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym powinien być zindywidualizowany, zależny przede wszystkim od rodzaju wcześniej stosowanego leczenia oraz jego efektywności. Zaleca się przede wszystkim schematy trójlekowe oparte na nowych technologiach lekowych: inhibitorach proteasomów, lekach immunomodulujących czy przeciwciałach monoklonalnych. Mniej zalecane, choć również możliwe do rozważenia są schematy dwulekowe oparte na podobnych technologiach lekowych, a w dalszych liniach także monoterapia daratumumabem. Należy zwrócić uwagę, że wg m. in. polskich wytycznych PTOK schematy terapii trój- i dwulekowych należy zastosować na jak najwcześniejszym etapie, by w pełni wykorzystać ich potencjał, a inne leki stosować dopiero na dalszych etapach leczenia.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w pierwszej kolejności należy rozważyć potencjalne komparatory stanowiące aktualną, krajową praktykę kliniczną. We wcześniejszych ocenach AOTMiT dla leku Kyprolis, jak również dla innych terapii ocenianych w rozpatrywanym wskazaniu jako komparatory stanowiące taką właśnie praktykę kliniczną wskazywano leki finansowane już w ramach obowiązującego programu lekowego i jednocześnie wskazywane jako terapie zalecane w krajowych wytycznych klinicznych

Należy mieć jednak na uwadze, że odpowiedzi ekspertów klinicznych wynikają w dużej mierze z realnej dostępności leczenia dla polskich chorych, ograniczonej kryteriami refundacyjnymi narzuconymi w programie lekowym. Podobnie krajowe wytyczne kliniczne, w pierwszej kolejności wskazują schematy już finansowane i dostępne w leczeniu chorych. Z kolei zagraniczne wytyczne kliniczne (np. EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, NCCN 5.2022) nie wprowadzają podziału na leczenie rekomendowane u chorych potencjalnie kwalifikujących się do procedury przeszczepienia komórek krwiotwórczych, a wyłącznie w oparciu o wcześniej zastosowane leczenie.

Jak zaznaczono powyżej, wg wytycznych klinicznych, rozpatrywany schemat KRd jest dedykowany głównie dla pacjentów bez

oporności/wcześniej nieleczonych lenalidomidem. Warto przy tym podkreślić, że wymienione powyżej schematy finansowane i/lub rekomendowane są w dużej mierze dla chorych po leczeniu tą substancją i/lub z wykształconą opornością na to leczenie:

- Schemat DVd w Polsce finansowany jest w co najmniej 2 linii, u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia, po leczeniu bortezomibem, z możliwością jego ponownego zastosowania pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia, z ECOG 0-2, a w trzeciej lub czwartej linii po leczeniu lenalidomidem i bortezomibem. Dodatkowo niektóre wytyczne kliniczne wskazują, że terapia skojarzona DVd powinna być stosowana u pacjentów z opornością na lenalidomid w drugiej linii leczenia (PGSz 2021, IMWG 2021) lub trzeciej linii leczenia (EHA-ESMO 2021). W przypadku pacjentów, u których w ramach leczenia pierwszej linii zastosowano schematy oparte na bortezomibie i wystąpiła u nich progresja lub neuropatia schemat DVd wg obowiązujących zasad refundacyjnych nie mógłby być zastosowany, więc nie stanowi właściwego komparatora dla KRd w tej (znaczej) części populacji.
- Schemat Rd finansowany jest dla chorych w 2 linii po leczeniu bortezomibem niekwalifikujących się do HSCT lub dla pacjentów, u których wystąpiła polineuropatia obwodowa ≥ 2 st. po leczeniu talidomidem lub ≥ 3 st. po leczeniu bortezomibem, podczas gdy wytyczne wskazują, że można go zastosować w przypadku oporności na lenalidomid (PGSz 2021) lub po leczeniu schematem D-Rd (EHA-ESMO 2021). Leczenie to jest również refundowane

począwszy od trzeciej linii leczenia; w tym przypadku wytyczne nie wskazują na określone schematy leczenia w poprzednich liniach. Schemat ten należy rozważać jako podstawowy komparator dla schematu KRd, gdyż dany chory musi mieć wskazania do zastosowania schematu opartego na lenalidomidzie i brak przeciwwskazań do jego zastosowania.

- Schemat Kd jest refundowany w drugiej linii i dalszych liniach leczenia wyłącznie u pacjentów z LVEF $\geq 40\%$ i ECOG 0-2, przy czym wg wytycznych klinicznych w drugiej linii leczenia należy go zastosować u chorych z opornością na leczenie lenalidomidem (PGSz 2021, IMWG 2021).
- Schemat PVd jest wskazywany, przez część gron eksperckich jako opcja terapeutyczna preferowana w drugiej linii leczenia pacjentów z opornością na lenalidomid (IMWG 2021, PGSz 2021). Na konieczność stwierdzenia oporności na lenalidomid wskazują również warunki refundacji – po leczeniu lenalidomidem z progresją w trakcie leczenia, bez przeciwwskazań do bortezomibu. Warunkiem refundacji tego schematu jest wcześniejsze leczenie lenalidomidem z progresją choroby oraz brak przeciwwskazań do terapii bortezomibem, przez co schemat ten nie stanowi właściwego komparatora dla KRd (po wystąpieniu oporności na lenalidomid nierekomendowane są schematy z lenalidomidem w dalszej terapii).
- Schemat Pd finansowany jest w warunkach polskich począwszy od trzeciej linii leczenia u chorych otrzymujących wcześniej lenalidomid i bortezomib, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Na

podobne miejsce tego schematu w algorytmie leczenia wskazują również wytyczne kliniczne (PGSz 2021, NCCN 5.2022). Obecnie część ekspertów wskazuje, że schematy dwulekowe charakteryzują się gorszymi wynikami leczenia w porównaniu do protokołów trójlekowych, o czym może również świadczyć spadek liczby pacjentów leczonych pomalidomidem finansowanym w ramach programu lekowego. Generalnie schemat ten powinien być dedykowany osobom, u których nie można zastosować lenalidomidu i bortezomibu, tak więc tylko hipotetyczne mógłby być komparatorem dla KRd. Ponadto w kontekście ewentualnego porównania pośredniego ze schematem Pd należy uwzględnić, że w próbie RCT *MM-003*, w której porównano Pd z deksametazonem w dużej dawce, włączano pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytowym poddanym co najmniej 2 wcześniejszym liniom leczenia zawierającym bortezomib i/lub lenalidomid (*Miguel 2013*). Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia w obu ramionach badania była równa 5, a 95% chorych było opornych na lenalidomid. Przytoczone dane świadczą o znaczących różnicach w charakterystyce populacji pomiędzy próbami *MM-003* i *ASPIRE*, które zasadniczo ograniczają wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego metodą Buchera lub NMA pomiędzy terapiami KRd oraz Pd z wykorzystaniem wyników tych badań.

- Schemat IRd refundowany jest w Polsce począwszy od trzeciej linii leczenia, wyłącznie u pacjentów z brakiem oporności na lenalidomid, jednak konieczne jest potwierdzenie wysokiego ryzyka

cytogenetycznego u pacjentów. Podobnie wytyczne NCCN 5.2022 wskazują, że jest to leczenie preferowane u pacjentów nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub z brakiem oporności na ten lek. Wydaje się więc zasadnym twierdzenie, że schemat IRd nie stanowi właściwego komparatora dla schematu KRd w trzeciej i czwartej linii leczenia, gdyż dedykowany jest jedynie wąskiej grupie pacjentów, u których potwierdzono wysokie ryzyko cytogenetyczne.

Brak jest badań porównujących bezpośrednio większość wskazanych schematów z schematem KRd, na co wskazują wyniki dostępnych analiz HTA np. analizy NICE. W ramach oceny przeprowadzonej w 2020 r. eksperci NICE potwierdzili, że nie jest możliwe przeprowadzenie porównania bezpośredniego schematów KRd i DVd, dla których podstawowe wyniki pochodzą z prób RCT *ASPIRE* (KRd vs Rd) i *CASTOR* (DVd vs Vd) (*NICE Kyprolis 2020a*). Dane pochodzące z badań pierwotnych porównujących różne schematy leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozowego tworzą dwie odrębne sieci. Jedna z nich jest skupiona wokół skojarzenia lenalidomidu z deksametazonem (Rd), natomiast centrum drugiej sieci stanowi skojarzenie bortezomibu z deksametazonem (Vd). Istotnymi czynnikami wpływającymi na ocenę skuteczności terapii szpiczaka plazmocytozowego są różnice w charakterystykach pacjentów i definicjach punktów końcowych, takie jak wiek pacjentów, ich stan sprawności (wyrażony np. w skali ECOG), choroby współistniejące, liczba wcześniej zastosowanych linii leczenia, stwierdzona oporność inhibitory proteasomu lub leki immunomodulujące, ryzyko cytogenetyczne, zaawansowanie kliniczne choroby, obecność choroby pozaszpikowej oraz ocena przeżycia bez progresji lub czasu do progresji. Dodatkowo należy uwzględnić różnice w metodykę prób klinicznych, np. możliwość zmiany

ramienia badanego (ang. *cross-over*) czy obecność zaślepienia (*Cope 2020, Davies 2022*).

Na tym etapie nie jest możliwe przeprowadzenie klasycznego porównania pośredniego pomiędzy schematami znajdującymi się w tych dwóch różnych sieciach. Próba stworzenia rozległej wielowęzłowej metaanalizy sieciowej jest ograniczona przez znaczącą heterogenność poszczególnych badań w zakresie metodyki i populacji. Dodatkowo w przypadku porównań NMA konieczne jest stosowanie różnych uproszczeń i założeń celem połączenia tych dwóch niezależnych sieci opartych na bortezomibie i lenalidomidzie, gdzie niektóre węzły łączy się wykorzystując dopasowywane dane z badań obserwacyjnych, albo dedykowane analizy MAIC lub ogólne założenia o równoważnej skuteczności niektórych schematów leczenia. Wszystkie te podejścia wiążą się z różnymi, znaczącymi ograniczeniami (*Cope 2020, Davies 2022*). Należy także pamiętać, że z uwagi na fakt, że wyniki badań klinicznych dla części schematów pochodzą sprzed około 15 lat należy spodziewać się, w związku ze znacznym postępem w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w ostatnich latach, różnice te będą ulegać dalszemu pogłębieniu (*Davies 2022*).

Alternatywnym podejściem jest wykonanie porównań MAIC (ang. *matchingadjusted indirect comparison*, MAIC), korygowanych charakterystykami wyjściowymi, wykorzystując wyniki niezależnych kohort z różnych badań, co pozwala częściowo znieść ograniczenia wynikające z heterogeniczności populacji, przy czym mogą one być wykonane tylko przy dostępie do danych pierwotnych w przypadku przynajmniej jednego badania klinicznego. **Wszystkie wskazane powyżej zagadnienia należy uwzględnić przy ocenie rzeczywistej możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego, ze zdefiniowanymi wyjściowo proponowanymi komparatorami.**

Dodatkowo, w związku z wprowadzonymi od 1 marca 2022 r. zmianami w programie lekowym dla chorych na szpiczaka plazmocytoowego dostępne są doustny lenalidomid, włączony do terapii dla chorych na szpiczaka plazmocytoowego w pierwszej linii w skojarzeniach z deksametazonem (Rd) oraz z bortezomibem i deksametazonem (RVd) dla chorych wcześniej nieleczonych niekwalifikowanych do transplantacji autologicznej. [REDACTED]

Mając na uwadze powyżej omówione ograniczenia, w ramach analizy klinicznej mimo wszystko zostanie podjęta próba porównania ocenianego schematu KRd z wszystkimi najczęściej wymienionymi schematami leczenia, które są dostępne dla pacjentów w Polsce w ramach programu lekowego, a zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej i/lub opiniami ekspertów klinicznych stanowią rzeczywistą praktykę kliniczną w rozważnej populacji. Jako podstawowy komparator należy wybrać schemat Rd, gdyż dany chory musi mieć wskazania do zastosowania schematu opartego na lenalidomidzie i brak przeciwwskazań, w drugiej linii można wskazać jeszcze alternatywne postępowanie trójlekowe czyli schemat DVd i ewentualnie Kd, a w dalszych liniach można rozważyć Rd, DVd, Kd oraz dodatkowo PVd i Pd, przy czym ten ostatni schemat dwulekowy jest dedykowany raczej chorym bez możliwości zastosowania bortezomibu i lenalidomidu.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kyprolis w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- Populacja (P. z ang. *Population*) – dorośli (≤ 18 lat) chorzy na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy otrzymujący uprzednie leczenie ≥ 1 i ≤ 3 liniami leczenia, z ECOG 0-2;
- Interwencja (I. z ang. *Intervention*) – karfilizomib + lenalidomid + deksametazon (schemat KRd) w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Kyprolis;
- Komparatory (C. z ang. *Comparison*) – daratumumab + bortezomib + deksametazon (schemat DVD); karfilizomib + deksametazon (schemat Kd); lenalidomid + deksametazon (schemat Rd); pomalidomid + bortezomib + deksametazon (schemat PVd); pomalidomid + deksametazon (schemat Pd);
- Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. *Outcomes*) – przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TTP), odpowiedź na leczenie, brak (niewykrywalność) minimalnej choroby resztkowej (negatywizacja MRD), jakość życia (QoL), bezpieczeństwo;
- Rodzaj włączonych badań (S. z ang. *Study design*) – Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, post-marketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej.

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Kyprolis w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci

inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Kyprolis w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o

objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Kyprolis w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Kyprolis jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Kyprolis w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy na wnioskowanych zasadach.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Kyprolis. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia szpiczaka plazmocytozy. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania

poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z

wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

1 Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z wnioskiem o refundację leku Kyprolis® (karfilzomib) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90)

Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi; PCM, z ang. *plasma cell myeloma*) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych (*Jamroziak 2020*). Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 szpiczak plazmocytowy opisywany jest kodem C.90 (*ICD-10 2019*). Według klasyfikacji ICD-11 szpiczak plazmocytowy opisywany jest kodem 2A83.1 (*ICD-11 2022*).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 szpiczaka plazmocyto-
wego (*ICD-10 2019*).

ICD-10	Rozpoznanie
C90	Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych
C90.0	Szpiczak mnogi
C90.1	Białaczka plazmatycznokomórkowa
C90.2	Pozaszpiczkowa postać szpiczaka
C90.3	Szpiczak jednoogniskowy

Zgodnie ze zaktualizowaną w 2016 r. klasyfikacją WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej, wykorzystywanej klinicznie, wyróżnia się następujące warianty szpiczaka plazmocyto-
wego: szpiczak bezobjawowy, szpiczak niewydzielający oraz białaczka plazmocyto-
wa (*Giannopoulos 2021a, Giannopoulos 2021*). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej wykorzystywana klinicznie (*Giannopoulos 2021a, Giannopoulos 2021*).

Nowotwory wywodzące się z komórki plazmatycznej	Warianty
Gamma-patia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, z ang. <i>monoclonal gammopathy of undermined significance</i>)	
Szpiczak plazmatyczno-komórkowy	Szpiczak bezobjawowy (tłący) (SMM, z ang. <i>smouldering multiple myeloma</i> ; AMM, <i>asymptomatic multiple myeloma</i>)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Nowotwory wywodzące się z komórki plazmatycznej	Warianty
	Szpiczak niewydzielający (NSMM, z ang. <i>non-secretory multiple myeloma</i>)
	Białaczka plazmatyczno-komórkowa (PCL, z ang. <i>plasma cell leukemia</i>)
Guz plazmatyczno-komórkowy	
Choroby z odkładania immunoglobulin	
Szpiczak z osteosklerozą (zespół POEMS)	

2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiopatogeneza PCM pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Oprócz ekspozycji środowiskowej istotną rolę odgrywa również predyspozycja genetyczna, ponieważ ryzyko zachorowania na PCM u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem jest prawie 4-krotnie wyższe (*Jamroziak 2020*).

Do bezobjawowych stadiów prekursorowych PCM należą gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, z ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) oraz szpiczak tłący się (SMM, z ang. *smouldering multiple myeloma*). Typowy rozwój tego nowotworu polega na stopniowej ewolucji od wczesnego i bezobjawowego stadium MGUS, przez objawowego PCM, do końcowej, występującej tylko u części chorych fazy białaczki plazmocytozowej (*Jamroziak 2020*).

Wstępny etap patogenezy jest prawdopodobnie konsekwencją przewlekłej stymulacji antygenowej związanej z infekcjami, chorobami przewlekłymi lub narażeniem na karcynogeny chemiczne oraz promieniowanie i polega na powstaniu licznych łagodnych klonów plazmocytoz. Następnie, przy udziale translokacji obejmujących różne onkogeny i sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgH), rozwija się MGUS. Drugą, alternatywną do translokacji z udziałem genów IgH drogą transformacji nowotworowej jest wytworzenie kariotypu hyperdiploidalnego; mechanizm transformacji nie jest w tym przypadku poznany. Prawdopodobnie MGUS poprzedza wystąpienie PCM u wszystkich chorych, jednak ze względu na brak objawów klinicznych najczęściej pozostaje nierozpoznana (*Jamroziak 2020*).

W kolejnym etapie u części chorych na MGUS (ok. 1%/rok) dochodzi do dalszej proliferacji i ekspansji klonu nowotworowego prowadzącej ostatecznie do rozwoju objawowego PCM, przy czym u części chorych występuje dodatkowy, bezobjawowy, etap pośredni SMM. Ryzyko progresji SMM do postaci

objawowej PCM wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od momentu rozpoznania i następnie maleje jednak do wielkości takich jak w MGUS. Za procesy progresji odpowiadają niestabilność genetyczna i wtórne mutacje onkogenów i genów supresorowych oraz aberracje chromosomowe (np. del13, del17p), ale główną rolę wydaje się odgrywać bezpośrednia i pośrednia stymulacja klonu nowotworowego przez komórki mikrośrodowiska szpiku kostnego (*Jamroziak 2020*).

Uważa się, że za aktywację osteoklastów odpowiadają zaburzenia równowagi pomiędzy nasilonym „wytwarzaniem” liganda aktywatora receptora jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-κB (RANKL) a zmniejszonym wytwarzaniem osteoprotegeryny. Aktywowane przez komórki podścieliska osteoklasty, wydzielające osteopontynę, nasilają angiogenezę, przez co promują wzrost PCM. Zwiększonej aktywności osteoklastów towarzyszy zmniejszona aktywność osteoblastów wskutek wytwarzanego przez komórki PCM homologu białka DKK1 (Dickkopf1), które jest kluczowym regulatorem metabolizmu kostnego w przebiegu PCM hamującym różnicowanie prekursorów osteoblastów. Komórki PCM hamują ponadto dojrzewanie osteoblastów poprzez blokowanie RUNX2 – ich kluczowego czynnika transkrypcyjnego (*Giannopoulos 2021a*).

2.3 Obraz kliniczny

Do objawów ogólnych należą osłabienie (u 32 % chorych) oraz utrata masy ciała (24%) (*Giannopoulos 2021a*).

Objawy PCM wynikają przede wszystkim:

- ze stopniowego zastępowania prawidłowego utkania szpiku przez nacieki patologicznych plazmacytów, co powoduje niewydolność hematopoezy,
- z produkcji przez komórki szpiczakowe monoklonalnego białka immunoglobulinowego (tzw. białka M), co może prowadzić do niewydolności nerek i/lub zespołu nadlepkości, oraz
- z wydzielania przez nowotworowe plazmocyty cytokin prozapalnych stymulujących osteoklasty i aktywujących destrukcję kostną (*Jamroziak 2020*).

Najbardziej typową cechą PCM są zmiany osteolityczne, spowodowane m.in. nadmiernym pobudzeniem osteoklastów i zahamowaniem aktywności osteoblastów (*Giannopoulos 2021a*). Ich klinicznie najbardziej typową prezentacją PCM stanowią bóle kostne, obecne u około 70% chorych w okresie rozpoznania. Są one spowodowane zmianami osteolitycznymi, które mogą prowadzić do złamań patologicznych, w tym stosunkowo często kompresyjnych złamań kręgow. Bóle kostne mogą dotyczyć każdej lokalizacji, ale dość często są umiejscowione w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa (*Jamroziak 2020*).

Spśród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20%), hiperkalcemia (ok. 13%), nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10-krotnie częściej niż w populacji kontrolnej) (*Jamroziak 2020*). Często występują również objawy neurologiczne (powstające wskutek ucisku lub uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych przez złamania patologiczne lub bezpośrednio przez guz nowotworowy) oraz polineuropatia obwodowa czuciowa lub czuciowo-ruchowa, symetryczna i dystalna (*Giannopoulos 2021a*).

2.4 Rozpoznanie

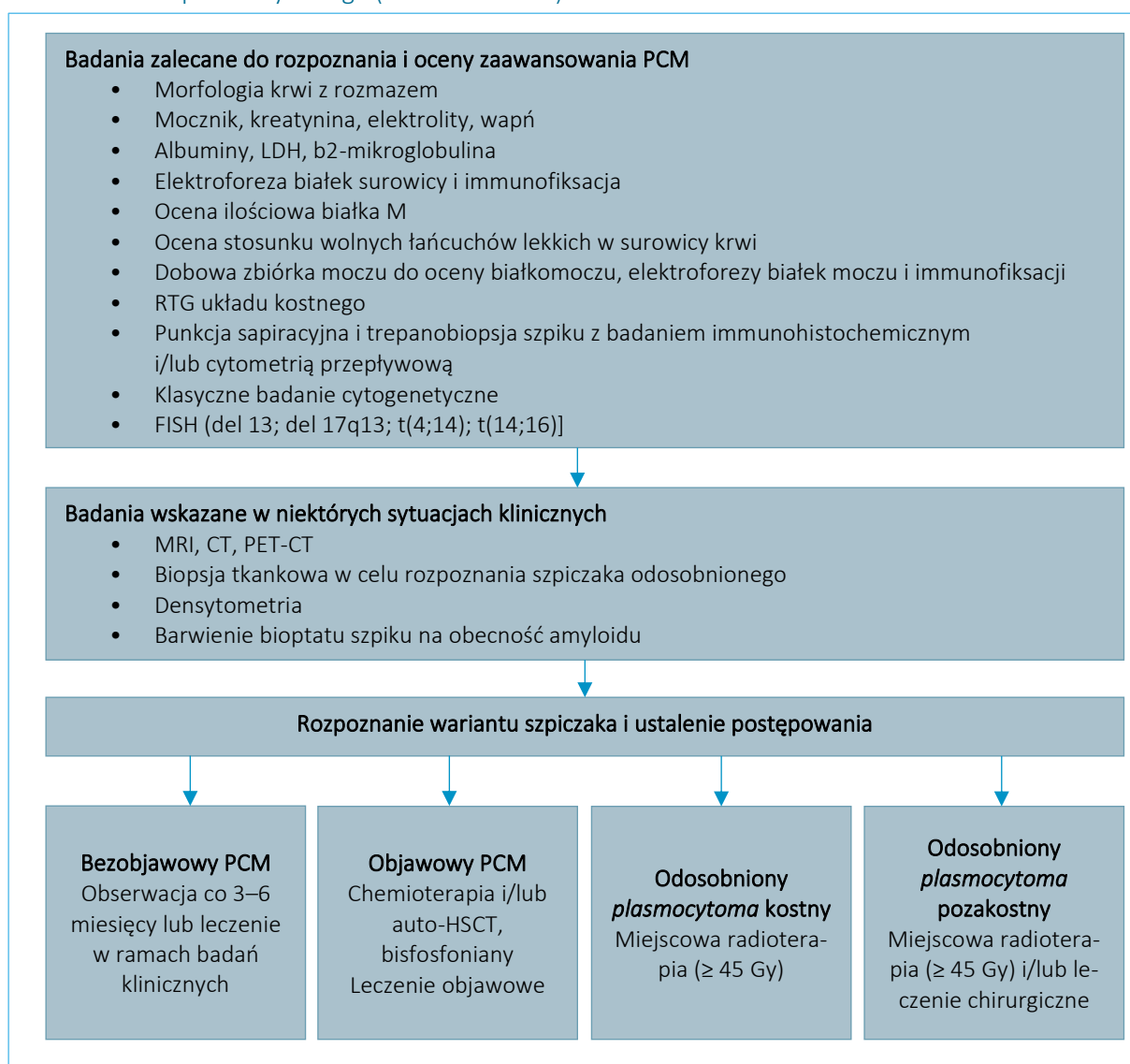
Niespecyficzność objawów jest przyczyną częstego rozpoznawania PCM w bardzo zaawansowanym stadium (*Jamroziak 2020*).

Wstępna ambulatoryjna diagnostyka przesiewowa u chorego z podejrzeniem PCM, prowadzona na przykład przez lekarza rodzinnego, powinna obejmować przede wszystkim morfologię krwi obwodowej z rozmazem, stężenie kreatyniny, wapnia, dehydrogenazy mleczanowej (LDH, z ang. *lactate dehydrogenase*) i albuminy w surowicy, OB, elektroforezę białek (proteinogram) surowicy i zagęszczonego moczu (z 24-godzinnej zbiórki), a w przypadku obecności zlokalizowanego bólu kostnego należy również wykonać badanie radiologiczne (RTG) zajętej okolicy (*Jamroziak 2020*).

W przypadku pełnej diagnostyki prowadzonej w ośrodku hematologicznym należy jednocześnie przeprowadzić bardziej czułe badania w kierunku obecności białka M (w surowicy metodą densytometryczną) i zmian kostnych oraz ocenę szpiku w kierunku występowania klonalnego nacieku plazmocytozy. U wszystkich pacjentów z podejrzeniem PCM należy przeprowadzić ocenę radiologiczną kośćca pod kątem występowania zmian osteolitycznych i złamań patologicznych. Zgodnie ze standardem zalecanym przez Europejską Sieć Szpiczaka (EMN, z ang. *European Myeloma Network*) optymalną metodą służącą do tego celu jest niskodawkowana tomografia komputerowa całego ciała (WBLD-CT, z ang. *whole body low dose computed tomography*). Alternatywą dla WBLD-CT jest pozytonowa tomografia emisyjna–tomografia komputerowa (PET-CT, z ang. *positron emission tomography–computed tomography*), przy czym interpretacja wyniku pod kątem wskazań do leczenia PCM powinna koncentrować się wokół obecności lub braku zmian osteolitycznych w części CT badania. W przypadku braku dostępności WBLD-CT i PET-CT należy wykonać klasyczną ocenę radiologiczną kości, przy czym minimalny zakres powinien obejmować zdjęcia RTG kręgosłupa szyjnego, piersiowego, lędźwiowego, kości udowych, ramiennych, czaszki oraz miednicy, a także zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej (tylno-przednie i boczne) oraz miejsc, w których chory zgłasza dolegliwości. Jeżeli u pacjenta z podejrzeniem PCM lub SMM wynik

badania WBLD-CT, PET-CT lub RTG w kierunku zmian osteolitycznych jest ujemny, należy dodatkowo wykonać badanie całego ciała lub co najmniej kręgosłupa i miednicy metodą rezonansu magnetycznego (MRI, z ang. *magnetic resonance imaging*). Zmiany ogniskowe kości widoczne w MRI poprzedzają rozwój zmian osteolitycznych. Według ostatnich kryteriów opracowanych przez Międzynarodową Grupę ds. Szpiczaka (IMWG, z ang. *International Myeloma Working Group*) obecność u chorego co najmniej 2 takich zmian stanowi jeden z objawów definiujących szpiczaka. Rezonans magnetyczny kręgosłupa jest również badaniem z wyboru przy podejrzeniu ucisku rdzenia kręgowego przez guz plazmocytowy, a także jest preferowaną techniką w ocenie zmian pozaszpikowych (*Jamroziak 2020*).

Wykres 1. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z podejrzeniem szpiczaka plazmocyтового (*Jamroziak 2020*).



auto-HSCT – przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*); CT – tomografia komputerowa (z ang. *computed tomography*); FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (z ang. *fluorescence in situ hybridization*); MRI – rezonans magnetyczny (z ang. *magnetic resonance imaging*); PET-CT – pozytonowa tomografia emisyjna–tomografia komputerowa (z ang. *positron emission tomography–computed tomography*); RTG – badanie radiologiczne.

W celu potwierdzenia rozpoznania PCM należy wykonać biopsję aspiracyjną szpiku z oceną cytologiczną oraz trepanobiopsję szpiku z badaniem immunohistochemicznym, w tym oceną klonalności komórek wykazujących ekspresję CD138. Klonalność plazmocytów może zostać również oceniona za pomocą immunofenotypowania materiału z biopsji aspiracyjnej. Stwierdzenie obecności klonalnych plazmocytów w materiale uzyskanym drogą biopsji chirurgicznej guza jest wymagane do rozpoznania odosobnionego guza plazmocytowego. Zgodnie z nowymi kryteriami diagnostycznymi IMWG do rozpoznania PCM konieczne jest stwierdzenie nacieku klonalnych plazmocytów stanowiącego co najmniej 10% komórek jądrowych szpiku (*Jamroziak 2020*).

Tabela 3. Kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytowego według klasyfikacji IMWG z 2014 roku (*Jamroziak 2020*).

Choroba	Kryteria rozpoznania
Tłący się szpiczak plazmocytowy	<ul style="list-style-type: none"> • Immunoglobulinowe białko monoklonalne klasy IgA lub IgG w surowicy w stężeniu ≥ 30 g/l lub w moczu w stężeniu > 500 mg/h i/lub • Naciek klonalnych plazmocytów w szpiku stanowiący 10–60% komórek szpiku oraz • Brak objawów definiujących szpiczaka wymienionych poniżej
Szpiczak plazmocytowy	<p>Naciek klonalnych plazmocytów w szpiku $> 10\%$ lub klonalne plazmocyty w biopsji tkankowej oraz ≥ 1 z objawów definiujących szpiczaka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hiperkalcemia (skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> 0,25$ mmol/l powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub $> 2,75$ mmol/l (11 mg/dl)) • niewydolność nerek: klirens kreatyniny < 40 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy > 173 μmol/l (2 mg/dl) • niedokrwistość: stężenie hemoglobiny > 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub < 10 g/dl • zmiany osteolityczne w klasycznym RTG kości, CT lub PET-CT • naciek klonalnych plazmocytów stanowiący $> 60\%$ komórek szpiku • stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy > 100 lub $< 0,01$ • obecność ≥ 2 zmian ogniskowych w badaniu MRI

CT – tomografia komputerowa (z ang. *computed tomography*); Ig – immunoglobulina; MRI – rezonans magnetyczny (z ang. *magnetic resonance imaging*); PET – pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. *positron emission tomography*); RTG – badanie radiologiczne.

Do rozpoznania odosobnionego guza plazmocytowego konieczne jest stwierdzenie nacieku plazmocytów w materiale uzyskanym za pomocą biopsji chirurgicznej guza. Wyróżniono również nową kategorię odosobnionego guza plazmocytowego z minimalnym zajęciem szpiku ($< 10\%$ klonalnych plazmocytów). Do rozpoznania białaczki plazmocytowej, zarówno w postaci pierwotnej, jak i wtórnej, wymagane jest stwierdzenie co najmniej 20% krążących plazmocytów we krwi obwodowej lub ich bezwzględnej liczby większej lub równej 2 G/l (*Jamroziak 2020*).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg kliniczny PCM charakteryzuje się naprzemiennymi okresami remisji, uzyskiwanymi za pomocą chemioterapii i nawrotów. Mimo wrażliwości klonalnych plazmocytów na wiele różnych leków cytotoksycznych uzyskiwane odpowiedzi mają charakter przejściowy i są coraz krótsze w kolejnych liniach leczenia. Z tego powodu PCM pozostaje nowotworem nieuleczalnym u znacznej większości chorych (*Jamroziak 2020*).

W PCM wyróżnia się wiele klinicznych i laboratoryjnych czynników rokowniczych. Można je zasadniczo podzielić na: zależne od pacjenta i zależne od biologii i masy nowotworu; podział ten jednak nie jest bezwzględny (*Jamroziak 2020*).

Do najistotniejszych parametrów zależnych od chorego, które niekorzystnie wpływają na wynik terapii, należy zaliczyć: podeszły wiek (> 75 lat), zły stan ogólny (> 2 w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]) oraz stwierdzenie niewydolności nerek podczas rozpoznania. Bardzo istotnym czynnikiem, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, jest stan sprawności. W grupie starszych chorych powikłania chemioterapii są częstą przyczyną wczesnego zakończenia terapii lub konieczności znacznej redukcji dawek leków, co powoduje suboptymalną intensywność terapii i pogarsza rokowanie (*Jamroziak 2020*).

Wśród najistotniejszych parametrów o niezależnym wpływie na rokowanie, na które wpływa biologia nowotworu, wyróżnia się charakterystyczne dla PCM anomalie cytogenetyczne. Ze względu na rodzaj aberracji cytogenetycznych PCM dzieli się na 2 duże kategorie: typ hiperdiploidalny, o lepszym rokowaniu, w którym występują trisomie chromosomów nieparzystych, oraz typ niehiperdiploidalny, który charakteryzuje się obecnością translokacji genów immunoglobulinowych i ma agresywny przebieg kliniczny. Podczas progresji i kolejnych nawrotów w klonie nowotworowym pojawiają się wtórne aberracje, w tym związane ze złym rokowaniem: delecja 17p (TP53), delecje 13q, delecja 1p i amplifikacja 1q. Za najważniejsze aberracje cytogenetyczne, które wiążą się z niekorzystnym rokowaniem, uważa się obecnie t(4;14), t(14;16), t(14;20) oraz del 17p, oceniane metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, z ang. *fluorescence in situ hybridization*). Wśród tych aberracji t(4;14) i del 17p obserwuje się względnie często (łącznie u ok. 15–25% chorych w okresie rozpoznania), a ich negatywny wpływ na efekt terapii został dobrze udokumentowany w wielu badaniach prospektywnych. Rzadziej badane anomalie w obrębie chromosomu 1. (delecja 1p i amplifikacja 1q) również występują z dużą częstością i stanowią istotny czynnik niekorzystnego rokowania. Na podstawie stwierdzanych zmian cytogenetycznych powstały różne klasyfikacje ryzyka cytogenetycznego, z których najbardziej kompletna jest klasyfikacja

opracowana przez badaczy z Mayo Clinic (*Jamroziak 2020*). Szczegóły dotyczące tej klasyfikacji zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Klasyfikacja mMSMART 2.0 – podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytozy na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z Mayo Clinic (*Jamroziak 2020*).

Wysokie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Standardowe ryzyko
FISH	Del 13 w badaniu metafazalnym	Pozostałe, w tym:
<ul style="list-style-type: none"> del 17p t(14;16) t(14;20) 	Hipodiploidia	<ul style="list-style-type: none"> Hiperdiploidia t(11;14) t(6;14)
Niekorzystny profil ekspresji genów	t(4;14) metodą FISH	
	Indeks znakowania plazmocytozy > 3%	

Określenie czynników prognostycznych jest nieodzowną częścią racjonalnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na szpiczaka plazmocytozy. Markery prognostyczne służą do identyfikacji pacjentów, u których występuje ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby i skróconego całkowitego czasu przeżycia. W ocenie rokowania w szpiczaku plazmocytozy wykorzystuje się wiele klinicznych i laboratoryjnych wskaźników o różnej wartości prognostycznej. Obecnie oceny dokonuje się najczęściej w oparciu o wprowadzoną w 2005 roku klasyfikację Greippa i wsp. znaną jako ISS (Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna, z ang. *International Staging System*), a obecnie zastępowaną a obecnie zastępowaną przez jej wersję zmodyfikowaną R-ISS (z ang. *Revised International Staging System*). Klasyfikacja R-ISS poza dotychczas stosowanymi w skali ISS parametrami: stężeniem β_2 -mikroglobuliny (β_2 -M) i albuminy w surowicy wykorzystuje ocenę ryzyka cytogenetycznego (do grupy wysokiego ryzyka zaliczono chorych z del17p, t(4;14) i t(14;16)) oraz stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (*Giannopoulos 2021*). Oba systemy oceny przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 5. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy (ISS) (*Giannopoulos 2021*).

Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia
ISS 1	β_2 -M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl	62 miesiące
ISS 2	β_2 -M < 3,5 mg/l albumina < 3,5 g/dl lub β_2 -M 3,5-5,5 mg/l	44 miesiące
ISS 3	β_2 -M > 5,5 mg/l	29 miesięcy

Tabela 6. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy (R-ISS) (*Giannopoulos 2021*).

Stadium	Parametr	Odsetek przeżycia 5-letniego
R-ISS 1	β_2 -M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl brak aberracji wysokiego ryzyka (patrz R-ISS 3)	82%

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Stadium	Parametr	Odsetek przeżycia 5-letniego
	stężenie LDH w normie	
R-ISS 2	niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%
R-ISS 3	β_2 -M > 5,5 mg/l i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16) lub/i LDH powyżej normy	40%

W ostatnim czasie opublikowano drugą rewizję klasyfikacji R-ISS (R2-ISS), w której uwzględniono kolejny czynnik wysokiego ryzyka cytogenetycznego – dodatkową kopię 1q (*gain*)/amplifikację 1q (*D'Agostino 2022*).

W ostatniej dekadzie dzięki zastosowaniu nowych leków uzyskano co najmniej podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomie 5–7 lat. Należy jednak wziąć pod uwagę, że poprawa rokowania dotyczy przede wszystkim pacjentów z grupy standardowego ryzyka (*Jamroziak 2020*). Według aktualnych danych *American Cancer Society*, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium I, II i III wynosi według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ISS), odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy. W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania (R-ISS) 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio: 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III (*Giannopoulos 2021*), a zgodnie z R2-ISS odpowiednio 88% dla R2-ISS I, 75% dla R2-ISS II, 56% dla R2-ISS III, 37% dla R2-ISS IIV (*D'Agostino 2022*).

Zgodnie z raportem NFZ „Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego” spośród 1,5 tys. rozpoznanych pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi plazmocytowemu, ok. 20% zmarło w ciągu roku od daty pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka plazmocyтового, a okresu dwóch lat nie przeżyło 32% pacjentów (*NFZ 2019*). Szczegółowe informacje dotyczące przeżycia pacjentów prezentuje tabela poniżej.

Tabela 7. Łączne przeżycia pacjentów rozpoznanych ze szpiczakiem w 2016 r., którzy w latach 2016–2018 byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (*NFZ 2019*).

Liczba rozpoznanych pacjentów [tys.]	Udział pacjentów, którzy zmarli w ciągu:			
	0,5 roku	1 roku	1,5 roku	2 lat
1,5	13,1%	20,1%	26,5%	31,9%

Pierwotna białaczka plazmatyczno-komórkowa (liczba klonalnych plazmocyty we krwi obwodowej ponad $2 \times 10^9/l$ lub ponad 20% leukocytów w rozmazie krwi obwodowej) występuje w 2–5% przypadków szpiczaka. Izolowany szpiczak kości występuje u ok. 3–5% chorych, w 65% przypadków u mężczyzn, mediana wieku – 55 lat. Podobne cechy demograficzne wykazuje postać pozakostna szpiczaka (*Giannopoulos 2021*).

2.6 Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy – zapadalność, chorobowość i umieralność

Szpiczak plazmocytowy stanowi 1-2% zachorowań na nowotwory, a 10-15% – wśród nowotworów hematologicznych. Jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem limfoidalnym po przewlekłej białaczce limfocytowej i chłoniaku z dużych komórek B (*Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020*).

Zgodnie z estymacją GLOBOCAN w 2020 roku na świecie wystąpiło prawie 177 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego (kod ICD-10 C90 łącznie z rozpoznaniem C88 Złośliwe choroby immunoproliferacyjne) oraz ponad 117 tys. zgonów z powodu tego nowotworu. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety. Standaryzowana wiekiem zapadalność na szpiczaka plazmocytozowego szacowana jest na 2,2 i 1,5 na 100 tys., odpowiednio wśród mężczyzn i kobiet. Standaryzowane wskaźniki umieralności wynoszą, odpowiednio, 1,4 i 0,9 na 100 tys. Ryzyko skumulowane zachorowania wynosi 0,25 wśród mężczyzn i 0,17 wśród kobiet, natomiast ryzyko skumulowane zgonu odpowiednio 0,15 i 0,10 (*Sung 2021*).

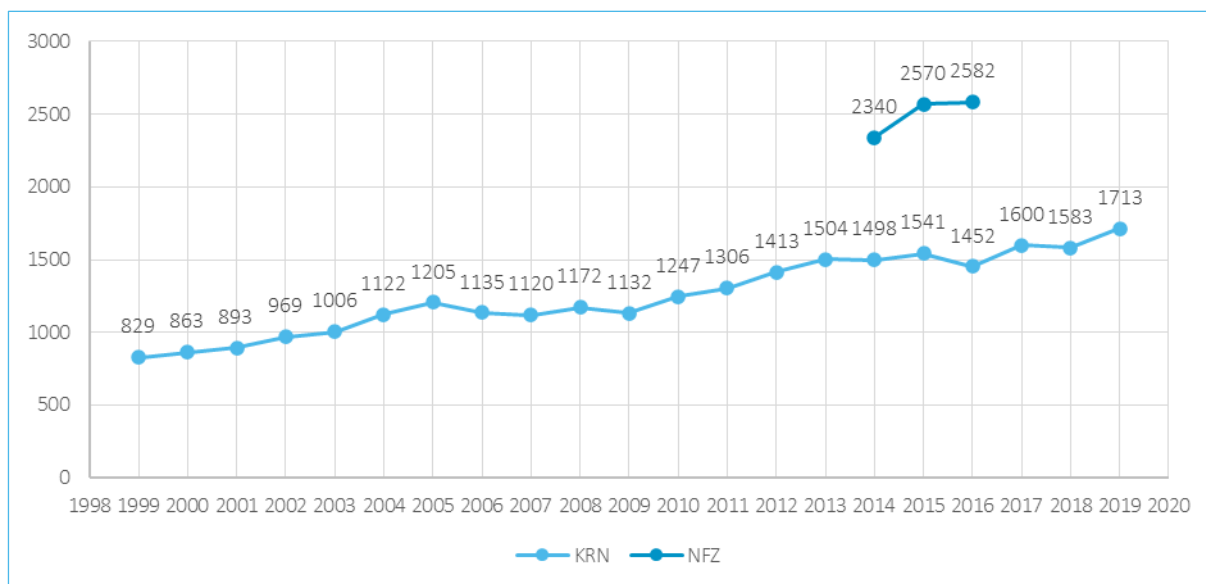
W Unii Europejskiej rozpowszechnienie szpiczaka plazmocytozowego oceniane jest na 4 przypadki na 10 tys. osób, wobec czego schorzenie to spełnia kryterium choroby rzadkiej (chorobowość < 5 na 10 tys.; *EMA 2015a; Orphanet 2021 - ORPHA:29073*).

Według danych prezentowanych przez GLOBOCAN w Polsce w 2020 r. odnotowano 2 276 zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego oraz 1 749 zgonów z powodu tego rozpoznania. W okresie 5 lat liczba zachorowań wyniosła 6 148 przypadków (chorobowość 5-letnia: 16,24 na 100 tys.) (*GLOBOCAN 2021*). W porównaniu ze wskaźnikami dla Europy przeciętna chorobowość 5-letnia była niższa (16,24 vs 18,44) (*GLOBOCAN 2021a*).

Należy jednak mieć na uwadze, że dostępne źródła danych, dotyczące zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego w Polsce, dają zróżnicowane oszacowania zapadalności. Autorzy polskich wytycznych postępowania w szpiczaku plazmocytozowym zwracają uwagę, że liczba nowych zachorowań prezentowana przez Krajowy Rejestr Nowotworów, wskazująca na zachorowalność niższą od europejskiej, może być niedoszacowana, a analiza Narodowego Funduszu Zdrowia wskazuje na inne liczby (*Giannopoulos 2021*).

Na wykresie poniżej zestawiono liczby nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) podawane przez KRN oraz w raporcie dotyczącym szpiczaka plazmocytozowego w Polsce opracowanym przez NFZ (*KRN 2022, NFZ 2019*).

Wykres 2. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce (KRN 2022, NFZ 2019).



Analiza NFZ dotyczyła, w porównaniu z danymi zbieranymi przez KRN, ograniczonego okresu czasu (lata 2014-2016 vs 1999-2017) i porównanie możliwe jest tylko dla lat 2014-2016. W tym okresie dane KRN wskazują na roczną liczbę nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego w zakresie 1452-1541, a dane NFZ – 2340-2582, co pokazuje możliwą skalę niedoszacowania. Ponadto w danych KRN widoczny jest generalnie wzrost liczby zachorowań w analizowanym przedziale czasowym.

Surowy współczynnik zapadalności na szpiczaka plazmocytoowego na 100 tys. ludności wynosi wg KRN (2019 r.) 4,46 ogółem; 4,35 wśród mężczyzn i 4,57 wśród kobiet. W raporcie NFZ wskaźniki zapadalności podano dla wyodrębnionych, starszych grup wiekowych (tabela poniżej).

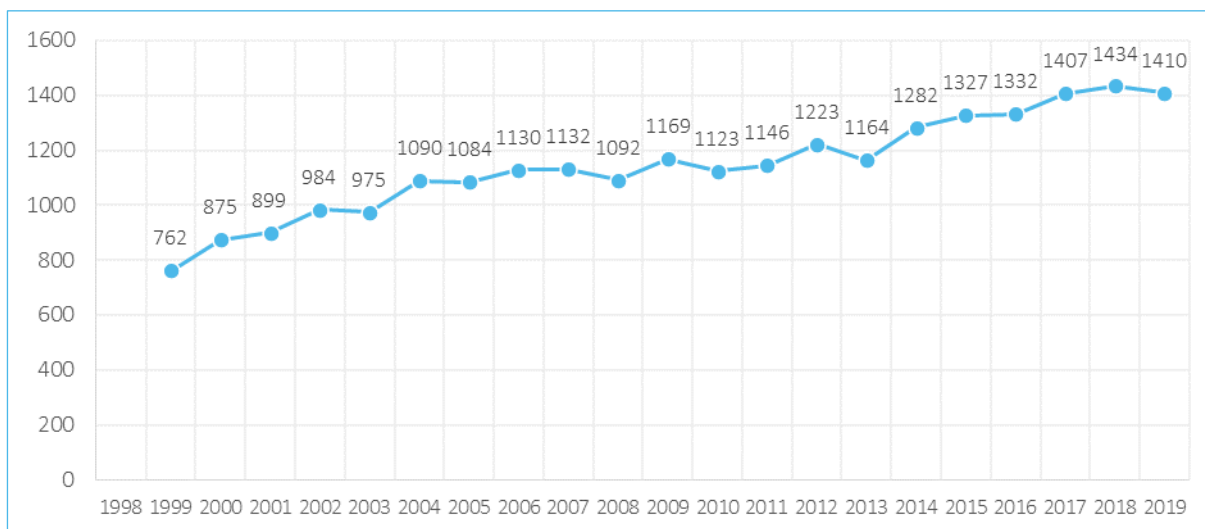
Tabela 8. Liczba rozpoznanych osób w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i grup wiekowych wg raportu NFZ (NFZ 2019).

Rok	40+ łącznie		40–64 r.ż.		65–74 r.ż.		75+	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
2016	13,23	12,94	7,95	7,18	21,49	23,05	23,38	35,97
2015	13,26	12,98	7,45	7,42	23,10	23,96	24,34	34,40
2014	11,89	12,36	6,39	7,63	21,05	23,28	23,07	29,17

Dane dotyczące umieralności dostępne są w KRN i w latach 1999-2017 wskazują na wzrost umieralności z powodu szpiczaka plazmocytoowego. W 2019 r. wg KRN odnotowano 1410 zgonów związanych z rozpoznaniem ICD-10 C90. Surowy współczynnik umieralności wynosi wg KRN (2019 r.) 3,67 na 100 tys.

(KRN 2022). Szczegółowo liczby zgonów w kolejnych latach analizowanego przedziału czasowego przedstawiono poniżej na wykresie.

Wykres 3. Liczba zgonów z powodu szpiczaka plazmocytozy i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce (KRN 2022).



Dane dotyczące chorobowości szpiczaka plazmocytozy (kod ICD-10 C90.0) w Polsce, pochodzące od NFZ, zidentyfikowano w analizach weryfikacyjnych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Dane zawarte w analizach weryfikacyjnych AOTMiT (AWA) dotyczących zróżnicowanych populacji chorych na szpiczaka plazmocytozy (AWA *Kyprolis 2019*, AWA *Ninlaro 2019*, AWA *Darzalex 2018*, AWA *Darzalex 2021*, AWA *Darzalex 2021a*, AWA *Sarclisa 2021*, AWA *Imnovid 2021*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Liczba chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozy w Polsce na podstawie danych NFZ dostępnych w najnowszych analizach weryfikacyjnych AOTMiT (AWA *Kyprolis 2019*, AWA *Ninlaro 2019*, AWA *Darzalex 2018*, AWA *Darzalex 2021*, AWA *Darzalex 2021a*, AWA *Sarclisa 2021*, AWA *Imnovid 2021*).

Pacjenci	Źródło	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne lub współistniejące	AWA <i>Darzalex 2021</i> ¹	-	-	-	-	-	-	12 666	13 183	12 902	10 681
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne	AWA <i>Sarclisa 2021</i> ² , AWA <i>Darzalex 2021a</i> ² , AWA <i>Imnovid 2021</i> ²	-	-	8 560	9 153	9 546	10 027	10 452	10 980	8 877	
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne lub współistniejące	AWA <i>Kyprolis 2019</i>	-	-	8 560	9 153	9 546	10 027	10 452			
Pacjenci ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD.10: C90.0	AWA <i>Ninlaro 2019</i>	-	-	-	-	9 544	10 026	10 448			

Pacjenci	Źródło	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne lub współistniejące	<i>AWA Darzalex 2018</i>	-	-	-	-	-	10 030	-			
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne	<i>AWA Darzalex 2018</i>	6 494	6 933	7 737	8 354	8 814	9 190	-			

1 dane za rok 2021 obejmują tylko pierwsze półrocze tj. od początku stycznia do końca czerwca;

2 dane za rok 2020 obejmują tylko pierwsze półrocze;

Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia, prezentowanych w AWA wynika, że liczba chorych z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego (kod ICD-10 C90.0), rejestrowanych w systemie NFZ jako rozpoznanie główne w latach 2012-2019, corocznie wzrasta i w latach 2017 i 2018 wynosiła, odpowiednio, około 10 tys. i 10,5 tys. osób. Według analizy i ekstrapolacji danych NFZ przeprowadzonej przez AOTMiT w 2018 roku AOTMiT populacja pacjentów ze szpiczakiem mnogim może wzrastać średnio o ok. 4% rocznie (*AWA Darzalex 2018*).

Polska populacja chorych z nowo rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytowym - charakterystyka demograficzna, leczenie i przeżywalność

Zgodnie z raportem NFZ struktura demograficzna populacji polskich pacjentów z nowo rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytowym w latach 2014–2016 była stabilna. Wśród pacjentów nieznacznie przeważały kobiety (ok. 55%) i osoby powyżej 65. roku życia (ok. 60%), a blisko 30% stanowili pacjenci w wieku powyżej 75 lat. Z kolei w grupie chorych powyżej 65. roku życia szpiczak plazmocytowy występował częściej u mężczyzn. Zauważono również, że liczba rozpoznanych pacjentów powyżej 40. roku życia w przeliczeniu na 100 tys. ludności w latach 2014–2016 wzrastała, w szczególności w przypadku mężczyzn powyżej 75. roku życia (*NFZ 2019*). Podstawowe charakterystyki demograficzne kohorty pacjentów z nowo rozpoznaniem szpiczakiem analizowanej w cytowanym raporcie NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w Polsce (NFZ 2019).

Rok	Liczba rozpoznanych pacjentów [tys.]	Udział kobiet	Mediana wieku	Udział pacjentów w wieku < 65 lat	Udział pacjentów w wieku 65–74 lat	Udział pacjentów w wieku ≥75 lat
2016	2,58	54,50%	67	40,10%	30,70%	29,20%
2015	2,57	54,60%	67	40,00%	30,80%	29,20%
2014	2,34	53,10%	66	41,30%	30,00%	28,70%

W kohorcie polskich nowo rozpoznanych pacjentów poddanej analizie w raporcie NFZ blisko 60% było leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi. Prawie 75% pacjentów było leczonych jednym schematem leczenia, a dominującym schematem była terapia VTD (32% pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi – pacjenci kwalifikowani, jak i niekwalifikowani do ASCT łącznie). Przeszczepienie ASCT sprawozdano u 18% nowo rozpoznanych pacjentów, a wykonywane było średnio po upływie 327 dni od rozpoczęcia leczenia. Spośród pacjentów ze szpiczakiem rozpoznanym w 2016 r. w latach 2016–2018 15% było leczonych w ramach dedykowanego szpiczakowi plazmocytowemu programu lekowego (NFZ 2019).

Przeprowadzone przez autorów cytowanego raportu analizy przeżycia wskazują, że prawdopodobieństwo przeżycia roku (liczonego od daty początku pierwszego świadczenia z powodu szpiczaka) dla polskich pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi wynosi 88% dla osób w wieku poniżej 65 lat, 77% dla osób z grupy wiekowej 65–74 i 66% dla pacjentów powyżej 75. roku życia. Ogółem spośród 1,5 tys. rozpoznanych pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi plazmocytowemu, ok. 20% zmarło w ciągu roku od daty pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka plazmocytowego. Z kolei w subpopulacji chorych ze szpiczakiem rozpoznanym w 2016 r., którzy byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi i zostali poddani przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (SCT) w latach 2016–2018 odsetek zgonów w ciągu roku od daty pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka plazmocytowego był niższy niż w całej analizowanej populacji i wynosił 0,4% (2,4% po 1,5 roku, a 4,2% - po 2 latach). Autorzy analizy zwracają jednak uwagę na znaczne różnice pomiędzy pacjentami, którzy zostali i nie zostali poddani SCT, m.in. w odniesieniu do struktury wiekowej (NFZ 2019).

Polska populacja chorych opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C90 (wraz z rozszerzeniami), w tym którzy byli leczeni w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” 2018-2021 w oparciu o dane NFZ (NFZ 2022, UR NFZ 3/2022).

Tabela 11. Liczba pacjentów leczonych ze szpiczakiem plazmocytoowym w Polsce (NFZ 2022, UR NFZ 3/2022).

Rok	2021	2020	2019	2018	2017
Liczba pacjentów	3 226	2 481	2 211	1 657	1 499

W 2021 r. w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” leczonych było 3 226 pacjentów (UR NFZ 3/2022). W 2020 r. leczonych było mniej chorych, 2 481, z czego 51,3% (1 272) stanowiły kobiety. Zdecydowana większość pacjentów była w wieku ≥ 61 lat (84,7%) (NFZ 2022).

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

W ciągu ostatnich 30 lat na całym świecie liczba przypadków i zgonów z powodu szpiczaka plazmocytoowego wzrosła ponad dwukrotnie. Niesie to za sobą wzrastające obciążenie chorobowe związane z tą jednostką. Dodatkowo, prognozuje się, że obciążenie to będzie utrzymywać się, jako konsekwencja starzenia się populacji, podczas gdy śmiertelność może nadal spadać wraz z rozwojem technologii medycznych (Zhou 2021).

Zgodnie z danymi przedstawionymi na portalu *Global Burden of Disease Study* w Polsce w 2019 roku obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) wynosiło ogółem 33 948,3 (95% CI: 25 430,9; 40 397,5) DALY (z ang. *Disability Adjusted Life-Years*) oraz 33 258,9 (95% CI: 24 918,8; 39 718,0) YLL (z ang. *Years of Life Lost*) (AOTMiT Abecma 2022). Dane w podziale na płeć zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Obciążenie chorobowe z powodu rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w 2019 r. (AOTMiT Abecma 2022).

Płeć	DALY (95% CI)	YLL (95% CI)
kobiety	16 121,8 (11 386,4; 20 533,2)	15 757,1 (11 110,7; 20 127,9)
mężczyźni	17 826,6 (12 619,7; 22 899,0)	17 501,8 (12 406,3; 22 510,3)

DALY – wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY; lata życia skorygowane niesprawnością (z ang. *Disability Adjusted Life-Years*); YLL – utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (z ang. *Years of Life Lost*).

Wartości DALY dla Polski są niższe niż wartości średnie odnotowywane dla Europy Wschodniej – 98 840 (95% CI: 82 510; 112 100), Europy Środkowej – 83 800 (95% CI 67 120; 96 400) oraz czy Europy Zachodniej – 461 630 (95% CI: 397 990; 495 380) (Zhou 2021).

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w 2021 roku wydano około 2,6 tys. zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy z powodu rozpoznania „C90 Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych”. W latach 2012-2019 corocznie notowano wzrost liczby wydanych zaświadczeń w stosunku do lat poprzedzających. W latach 2020 i 2021 r. wartość utrzymywała się na zbliżonym do 2019 r. poziomie, co mogło mieć związek z pandemią COVID-19 i utrudnionym dostępem do leczenia. Łącznie w 2021 roku rozpoznanie C90 było przyczyną ponad 54 tys. dni absencji chorobowej. W latach 2012-2018 notowano coroczny wzrost tego wskaźnika (ZUS 2022). Szczegółowe dane z lat 2012-2021 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 (ZUS 2022).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2021	54 955	2 565
2020	58 348	2 567
2019	55 137	2 673
2018	62 310	2 550
2017	60 271	2 449
2016	55 669	2 362
2015	53 458	2 177
2014	52 795	2 154
2013	42 073	1 840
2012	40 294	1 707

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2021 roku i 2020 r. orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C90 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało odpowiednio 155 osób i 158 osób. Natomiast dane dotyczące orzeczeń ponownych z tego tytułu dostępne są wyłącznie za rok 2020 – orzeczenie takie otrzymały 72 osoby. Liczba orzeczeń uprawniających do rehabilitacji wydanych chorym z rozpoznaniem C90 wzrastała w analizowanym przedziale czasowym (2013-2021). Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C90 (ZUS 2022).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2021	155	89	64	2	bd.	bd.	bd.	bd.
2020	158	91	66	1	72	44	28	-
2019	141	79	62	-	48	24	24	-
2018	131	66	65	-	39	23	16	-
2017	131	80	51	-	39	22	17	-
2016	114	63	50	1	36	21	15	-
2015	93	58	35	-	32	17	15	-
2014	79	47	32	-	26	16	10	-
2013	62	44	18	-	31	17	14	-

W przypadku wyczerpania możliwości otrzymywania świadczenia rehabilitacyjnego lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2021 osobom z rozpoznaniem C90 wydano 148 pierwszorazowych i 355 ponownych orzeczeń rentownych. Wydane chorym na szpiczaka orzeczenia pierwszorazowe w większości dotyczyły całkowitej niezdolności do pracy, a orzeczenia ponowne – niezdolności do samodzielnej egzystencji lub całkowitej niezdolności do pracy. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych wydane dla osób z rozpoznaniem C90 (ZUS 2022).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
Ogółem								
2021	148	84	60	4	355	236	114	5
2020	162	110	47	5	379	249	124	6
2019	136	78	58	-	312	208	101	3
2018	164	120	43	1	399	251	147	1

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2017	173	107	61	5	357	232	124	1
2016	144	91	51	2	317	208	105	4
2015	156	98	53	5	367	237	128	2
2014	138	92	46	-	344	219	120	5
2013	130	83	45	2	351	231	118	2
Niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2021	35	25	10	-	118	84	32	2
2020	40	28	10	2	130	89	37	4
2019	28	17	11	-	139	90	48	1
2018	56	37	18	1	157	98	58	1
2017	52	36	15	1	147	97	50	-
2016	44	26	18	-	141	92	46	3
2015	49	29	16	4	153	108	43	2
2014	41	31	10	-	156	99	52	5
2013	49	32	16	1	148	103	44	1
Całkowita niezdolność do pracy								
2021	100	51	45	4	184	121	60	3
2020	112	77	32	3	191	128	61	2
2019	98	56	42	-	137	91	44	2
2018	96	75	21	-	198	131	67	-
2017	112	68	40	4	174	114	59	1
2016	93	61	30	2	138	93	44	1
2015	102	65	36	1	168	101	67	-
2014	83	53	30	-	150	92	58	-
2013	76	49	26	1	166	108	57	1
Częściowa niezdolność do pracy								
2021	13	8	5	-	53	31	22	-
2020	10	5	5	-	58	32	26	-
2019	10	5	5	-	36	27	9	-
2018	12	8	4	-	44	22	22	-
2017	9	3	6	-	36	21	15	-
2016	7	4	3	-	38	23	15	-
2015	5	4	1	-	46	28	18	-
2014	14	8	6	-	38	28	10	-

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2013	5	2	3	-	37	20	17	-

Chorzy na szpiczaka plazmocytozy mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. Rentę taką przyznawano w latach 2013-2020 pojedynczym osobom z rozpoznaniem C90. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 16. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej wydane osobom z rozpoznaniem ICD-10 C90 (ZUS 2022).

Rok	Razem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2021	bd.	bd.	bd.	bd.
2020	2	1	1	-
2019	-	-	-	-
2018	-	-	-	-
2017	2	1	1	-
2016	1	-	1	-
2015	1	-	1	-
2014	2	-	2	-
2013	1	-	1	-

Ponadto, w celu zobrazowania skali bezpośrednich kosztów leczenia szpiczaka plazmocytozy dla Narodowego Funduszu Zdrowia, przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępniane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP; NFZ 2022). Oszacowany, całkowity roczny koszt hospitalizacji chorego z rozpoznaniem o kodzie ICD-10 C90.0 w ramach JGP dedykowanych leczeniu pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego, w 6-letnim okresie od 2014 do 2020 r., przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach wybranych JGP z tytułu leczenia pacjentów z rozpoznaniem C90.0 w latach 2014-2020 (NFZ 2022).

Rok	Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C90.0	Procentowy udział hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C90.0 [%]	Mediana czasu pobytu (dni)	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C90.0 [zł]*
S02 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO > 10 DNI					
2020	724	18,24	15	26 192,63	18 963 464
2019	829	19,24	17	25 284,52	20 960 867
2018	785	18,64	16	23 279,86	18 274 690

Rok	Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C90.0	Procentowy udział hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C90.0 [%]	Mediana czasu pobytu (dni)	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C90.0 [zł]*
2017	870	20,72	17	19 622,65	17 071 706
2016	682	19,60	16	25 198,65	17 185 479
2015	682	19,60	16	24 417,54	16 652 762
2014	601	20,76	17	22 295,91	13 399 842
S03 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO > 1 DNIA					
2020	2 411	11,73	4	3 403,82	8 206 610
2019	3 127	12,78	4	3 360,77	10 509 127
2018	3 016	12,85	4	3 072,89	9 267 836
2017	3 072	13,22	4	3 743,05	11 498 650
2016	2 922	12,60	4	4 934,20	14 417 732
2015	2 911	13,75	4	4 794,63	13 957 168
2014	bd.†	bd.†	bd.†	4 438,57	bd.†
S04 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO < 2 DNI					
2020	5 256	23,24	0	1 591,56	8 365 239
2019	6 432	25,34	0	1 245,57	8 011 506
2018	6 019	26,18	0	1 082,94	6 518 216
2017	5 500	24,95	0	926,09	5 093 495
2016	5 092	24,64	0	1 226,50	6 245 338
2015	4 602	22,33	0	1 227,18	5 647 482
2014	4 307	22,17	0	1 354,70	5 834 693
S21 PRZESZCZEPIENIE AUTOLOGICZNYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH					
2020	403	38,71	21	57 507,66	23 175 587
2019	403	37,42	21	56 659,67	22 833 847
2018	486	41,47	22	56 015,12	27 223 348
2017	444	38,41	22	40 376,54	17 927 184
2016	340	32,47	22	54 534,97	18 541 890
2015	294	30,40	22	54 150,84	15 920 347
2014	bd.†	bd.†	bd.†	53 878,42	bd.†

* obliczono, na podstawie liczby i średniej wartości hospitalizacji

† w okresie opracowywania APD dane nie były dostępne (ostatni dostęp w dniu 08.07.2022 r.)

Z przedstawionych wyżej danych NFZ wynika, że liczba hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozowego, niezależnie od czasu trwania hospitalizacji (S02 - > 10 dni, S03 - > 1 dnia, S04 - < 2 dni), rokrocznie wzrastała w okresie do 2014 r. do 2019 r., podobnie jak liczba hospitalizacji związanych z procedurą ASCT (S21), dla której odnotowano wzrost w latach 2014-2018. Spowolnienie wzrostu

w wymienionych grupach JGP począwszy od 2020 r. mogło mieć związek z pandemią COVID-19. Całkowity koszt hospitalizacji sygnowanych kodem rozpoznania ICD-10 C90.0, rozliczanych w ramach JGP S02, S03, S04 i S21 w 2020 roku przekroczył wartość, odpowiednio, 18 mln, 8 mln, 8,3 mln oraz 23 mln zł, dając łącznie wartość 57,3 mln zł.

W oparciu o dane udostępniane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń w systemie JGP możliwe jest również ocenienie kosztów leczenia w ramach programu lekowego (NFZ 2022). Dane za lata 2017-2020 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Koszty rozliczone w ramach wybranych JGP z tytułu leczenia w programie lekowym pacjentów z rozpoznaniem C90.0 w latach 2014-2020 (NFZ 2022).

Rok	Liczba pacjentów	Całkowity koszt leczenia [zł]	Koszt leczenia poszczególnymi substancjami [zł]			
			daratumumab	karfilzomib	lenalidomid	pomalidomid
2020	2 481	297 364 009,52	29 158 315,74	8 585 402,86	221 467 893,17	38 152 397,75
2019	2 213	218 172 596,39	7 889 185,70	2 378 678,37	189 427 691,45	18 477 040,88
2018	1 662	163 207 610,62	-	-	163 207 521,02	89,60
2017	1 449	139 655 994,44	-	-	139 655 994,44	-

Analizując powyższe dane widoczny jest, związany z rozszerzeniem dostępności do leczenia w ramach programu lekowego, wzrost liczby leczonych chorych oraz rocznego kosztu refundacji leków. Rok do roku najwyższy koszt związany był z refundacją terapii lenalidomidem. Należy przy tym zauważyć, że najnowsze dane prezentowane w systemie JGP pochodzą z 2020 r., a więc przed wprowadzeniem do refundacji kolejnych leków.

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Badania wskazują, że jakość życia (QoL, z ang. *Quality of Life*) chorych na szpiczaka plazmocytozy jest niższa niż w populacji ogólnej, jak również w porównaniu do chorych na inne nowotwory złośliwe, w tym – hematologiczne. Do objawów choroby ujemnie wpływających na QoL należą m.in. bóle kostne, występujące u 75-80% pacjentów. **Nasilające się dolegliwości bólowe wpływają na ograniczenie sprawności i codziennej aktywności chorych oraz jakości snu, co również obniża QoL.** Innym czynnikiem pogarszającym QoL chorych na szpiczaka jest niepewność przyszłości związana z chorobą nowotworową, prowadząca do obniżenia nastroju (Nielsen 2017, Kang 2019).

W związku z rejestracją szeregu nowych leków, w trakcie ostatnich kilkunastu lat na świecie doszło do znaczących postępów w terapii szpiczaka plazmocytozy. Niemniej, szpiczak plazmocytozy zasadniczo pozostaje chorobą nieuleczalną, a pacjenci otrzymują kolejne, liczne linie leczenia w nawrotach.

Z tego względu takie zagadnienia, jak długoterminowa toksyczność leczenia i jakość życia są w terapii chorych na szpiczaka niezwykle istotne. Podczas długotrwałych, powtarzających się kursów chemioterapii pacjenci doświadczają dolegliwości fizycznych i psychicznych, takich jak ból, zmęczenie, utrata łaknienia, lęk, depresja i konieczność zmiany stylu życia, co prowadzi do obniżenia jego jakości. Ponadto pacjent z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego jest zwykle osobą starszą, z chorobami współistniejącymi, które również mogą wpływać na jakość życia i ograniczać możliwości wyboru terapii (Kang 2019, Seitzler 2019).

W europejskim badaniu kohortowym, którym objęto pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego z 11 ośrodków w Wielkiej Brytanii i Niemczech, do najczęściej zgłaszanych dolegliwości należały: zmęczenie, bóle kostne, senność, niedoczulica lub parestezje i skurcze mięśni. Na jakość życia w największym stopniu wpływały objawy ogólne o umiarkowanym lub wysokim nasileniu, objawy kostne, depresja, jak również zmiany stanu psychicznego (Jordan 2014). W prospektywnym badaniu holenderskim chorzy na szpiczaka plazmocytoowego uzyskiwali istotnie statystycznie i klinicznie niższe wyniki oceny jakości życia w porównaniu do populacji ogólnej. W rocznej obserwacji u chorych z tym rozpoznaniem stwierdzano pogorszenie wyników w następujących skalach kwestionariusza EORTC QLQ-C30: ogólna jakość życia, zmęczenie, nudności i wymioty, ból i duszność. Do najbardziej uciążliwych objawów pacjenci zaliczali mrowienie w dłoniach i stopach, bóle pleców, bóle kostne, bóle rąk/ramion i senność. Badani chorzy często zgłaszali również obawy odnoszące się do przyszłości, choroby i umierania. Autorzy cytowanego badania wnioskuje, że szpiczak plazmocytoowy jest chorobą związaną z bardzo wysokim obciążeniem objawami choroby i niską jakością życia (Mols 2012).

W później przeprowadzonym francuskim badaniu obserwacyjnym, ocenie poddano związek jakości życia chorych na szpiczaka plazmocytoowego z wynikami leczenia. Stwierdzono, że **jakość życia ulegała istotnemu obniżeniu w kolejnych liniach leczenia** (Despiegel 2019). Wielu pacjentów doświadcza znacznego pogorszenia jakości życia tuż po stwierdzeniu progresji choroby i/lub nawrotu, w tym spadku energii, zdolności do wykonywania codziennych czynności, nasilenia zmęczenia, spadku poziomu koncentracji i aktywności społecznej (Hulin 2017). Względnie wysoką jakość życia osiągnęli chorzy w pierwszym okresie wolnym od leczenia. W późniejszych liniach terapii jakość życia pacjentów aktywnie leczonych była wyższa niż QoL chorych, u których zakończono leczenie. Wysoka ogólna jakość życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 związana była z uzyskaniem dobrej odpowiedzi na leczenie, doświadczaniem nielicznych działań niepożądanych i długim czasem trwania leczenia, stwierdzono również silny związek tego parametru z oceną sprawności wg ECOG (Despiegel 2019).

2.9 Leczenie szpiczaka plazmocytoowego

Rozpoznanie objawowego PCM stanowi wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia chemioterapii. Wyjątkiem jest sytuacja, w której jedynym objawem definiującym szpiczaka jest pojedyncza zmiana osteolityczna — w takim przypadku dotychczas nie ustalono rutynowego postępowania, w większości przypadków jednak preferuje się radioterapię. U chorych z rozpoznaniem odosobnionego guza plazmocytoowego kostnego leczeniem z wyboru jest miejscowa radioterapia (*Jamroziak 2020*).

W terapii PCM wyróżnia się następujące fazy: leczenie indukujące, tandemową terapię dużymi dawkami melfalanu (HDMel, z ang. *high-dose melphalan*) wspartej przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, z ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), konsolidację i leczenie podtrzymujące. Podstawową czynnością przed rozpoczęciem chemioterapii indukującej remisję jest kwalifikacja pacjentów do jednej z 2 kategorii: kandydatów do HDMel z auto-HSCT lub osób niekwalifikujących się do tej procedury (*Jamroziak 2020*).

Terapia indukująca w grupie chorych kwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT ma na celu zredukowanie masy nowotworu przed procedurą wysokodawkowanej chemioterapii. Stosuje się różne schematy chemioterapii, których podstawą jest inhibitor proteasomu (bortezomib lub karfilzomib), lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid) lub leki z obu tych grup, w skojarzeniu z glikokortykosteroidem i ewentualnie innymi konwencjonalnymi chemioterapeutykami. Na podstawie wyników badań klinicznych za optymalne leczenie indukujące przed auto-HSCT uważa się obecnie trójlekowe schematy chemioterapii z bortezomibem np. VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) i PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon). Celem leczenia indukującego jest uzyskanie maksymalnie głębokiej odpowiedzi przed etapem mobilizacji komórek krwiotwórczych, optymalnie o co najmniej bardzo dobrej częściowej remisji (VGPR, z ang. *very good partial remission*). Standardowo podaje się 3–6 cykli indukujących. W przypadku pogłębiającej się odpowiedzi i dobrej tolerancji można kontynuować leczenie, nie należy jednak przekraczać liczby 6 cykli indukujących. W kolejnym etapie wykonuje się mobilizację i separację krwiotwórczych komórek macierzystych, przy czym zasadne jest uzyskanie liczby komórek wystarczającej na co najmniej 2 procedury auto-HSCT. Po uzyskaniu odpowiedniej liczby komórek macierzystych należy przeprowadzić procedurę HDMel i auto-HSCT. Jeżeli w okresie rozpoznania stwierdzono negatywne rokowniczo anomalie cytogenetyczne, a szczególnie t(4;14), t(14;16) lub del 17p lub inne cechy wysokiego ryzyka (stadium R-ISS3), oraz w sytuacji, gdy chory nie osiągnął CR po pierwszym auto-HSCT, powinno się rozważyć zabieg tandemowy, które polega na przeprowadzeniu dwóch terapii wysokimi dawkami melfalanu z auto-HSCT w odstępie kilku miesięcy (*Jamroziak 2020*).

W ramach terapii indukującej pacjenci niekwalifikujący się do HDMel z auto-HSCT są leczeni bardziej długotrwałą chemioterapią indukującą w dawkach konwencjonalnych. W terapii należy uwzględnić schematy cztero-, trój- lub dwulekowe zawierające inhibitor proteasomu lub lek immunomodulujący, najlepiej w skojarzeniu z daratumumabem. Leczenie indukujące prowadzi się w tej grupie chorych przez 6–12 cykli (jeżeli stosowane są schematy oparte na bortezomibie lub talidomidzie w skojarzeniu z lekami alkilującymi, np. melfalanem oraz glikosteroidami) lub do progresji choroby w przypadku schematów zawierających lenalidomid lub/i daratumumab (*Jamroziak 2020*).

W leczeniu poremisyjnym u chorych na PCM wyróżnia się obecnie 2 dodatkowe fazy: 1. leczenie konsolidujące (krótkotrwałe, o większej intensywności); 2. leczenie podtrzymujące (przewlekłe, o małej intensywności). Leczenie konsolidujące dąży do dalszej redukcji masy nowotworu po terapii HDMel i auto-HSCT i najczęściej polega na podaniu kilku cykli chemioterapii podobnej do indukującej. Natomiast w celu długotrwałego leczenia podtrzymującego, które zwykle jest oparte na jednym leku (talidomid, lenalidomid lub bortezomib), jest zapobieganie progresji i może ono być stosowane w obu grupach wiekowych (*Jamroziak 2020*).

Ze względu na bardzo wysokie prawdopodobieństwo nawrotu PCM oraz ryzyko innych powikłań po zakończeniu chemioterapii należy prowadzić regularną obserwację z częstotliwością wizyt kontrolnych co 2–3 miesiące. Podczas wizyty wskazane jest przeprowadzenie oceny podmiotowej i przedmiotowej pod kątem objawów klinicznych PCM, szczególnie postępującego osłabienia i bólów kostnych, oraz wykonanie badań laboratoryjnych. Minimalny panel zalecanych badań obejmuje ocenę: morfologii krwi obwodowej, stężeń kreatyniny i wapnia w surowicy oraz stężenia białka monoklonalnego w surowicy i moczu za pomocą elektroforezy. Monitorowanie stężenia sFLC należy przeprowadzić przede wszystkim u chorych, którzy nie wydzielają innego rodzaju białka monoklonalnego (szpiczak niewydzielający z sekrecją FLC, amyloidoza AL), ale jest również bardzo przydatne u pacjentów z chorobą łańcuchów lekkich. Badania obrazowe, w tym RTG, CT lub MRI, są zalecane przede wszystkim w przypadku wystąpienia nowych objawów kostnych; można jednak rozważyć dodatkową ocenę radiologiczną kośćca co 12 miesięcy. Badania szpiku kostnego powinny być przeprowadzone tylko w przypadku podejrzenia nawrotu PCM (*Jamroziak 2020*).

Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych oraz dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych, brak bezpośrednich porównań między poszczególnymi schematami chemioterapii i ostatnio również immunochemioterapii, a także różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia do badań rejestracyjnych brakuje wystarczających podstaw naukowych, które pozwoliłyby na definitywny wybór optymalnej strategii leczenia nawrotu i/lub oporności PCM (*Jamroziak 2020*). Z tych względów

strategia leczenia nawrotowego/opornego PCM powinna być ustalana indywidualnie na podstawie następujących możliwości:

- 1) badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem — zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38;
- 2) zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) — zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;
- 3) powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem — możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy;
- 4) kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT — zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy;
- 5) przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczym komórkom macierzystym (allo-HSCT, z 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;
- 6) postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem) — zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/ /lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań (*Jamroziak 2020*).

W leczeniu nawrotowego i/lub opornego PCM stosuje się schematy dwu- i trójlekowe, złożone zarówno z leków stosowanych w pierwszej linii (jak lenalidomid, bortezomib, czy deksametazon), ich nowszych analogów (pomalidomidu, karfilzomibu, iksazomibu), tradycyjnych leków cytotoksycznych (bendamustyny) oraz leków o innych mechanizmach działania (daratumumabu, izatuksymabu, elotuzumabu, panobistotatu). **Dodanie trzeciego leku do schematów Rd lub Pd zwiększa skuteczność leczenia** (*Giannopoulos 2021a*).

Możliwości leczenia powikłań kostnych są ograniczone. W przypadku złamań kompresyjnych kręgów należy rozważyć stabilizację, kyfoplastykę balonową lub wertebroplastykę po konsultacji neurochirurgicznej i ortopedycznej. Dodatkową opcją leczenia powikłań kostnych jest radioterapia, szczególnie zalecana w przypadku umiejscowionego bólu kostnego. Największe znaczenie w zapobieganiu nowym powikłaniom kostnym ma odpowiednio szybkie rozpoczęcie skutecznej chemioterapii. Wszystkie

stosowane leki przeciwnowotworowe pośrednio lub bezpośrednio hamują nadmierną aktywność osteoklastów w PCM, natomiast w przypadku bortezomibu wykazano dodatkowy efekt stymulacji osteoblastów. Oprócz chemioterapii w profilaktyce powikłań kostnych najlepiej udokumentowano działanie leków z grupy bisfosfonianów. Zaleca się rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami dożylnymi (kwas zoledronowy, pamidronat) u wszystkich chorych na PCM, u których stosuje się chemioterapię. Lekiem z wyboru powinien być kwas zoledronowy, ponieważ w badaniach klinicznych wykazano, że może on również niezależnie wydłużać czas życia chorych. Kwas klodronianowy powinien być stosowany tylko wtedy, gdy nie ma możliwości leczenia dożylnego. Podczas terapii bisfosfonianami dożylnymi zaleca się doustną substytucję wapnia i witaminy D, natomiast w przypadku kwasu klodronianowego takie postępowanie prawdopodobnie może zmniejszać wchłanianie leku (*Jamroziak 2020*). Z uwagi na ryzyko martwicy żuchwy przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy przeprowadzić sanację jamy ustnej. Alternatywę dla bisfosfonianów, zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek, stanowi denosumab (przeciwciało monoklonalne anty-RANKL) (*Giannopoulos 2021a*).

U chorych na PCM z nowo zdiagnozowaną niewydolnością nerek, oprócz postępowania objawowego, kluczową rolę odgrywa szybkie włączenie chemioterapii, której celem jest zahamowanie produkcji wybitnie nefrotoksycznych FLC — może to ograniczyć postęp niewydolności i spowodować poprawę funkcji nerek. W terapii zawsze powinno się stosować duże dawki deksametazonu, a schematem, który dotychczas wykazuje najszybsze działanie i jest rekomendowany przez IMWG — a zatem powinien być traktowany jako leczenie z wyboru — jest skojarzenie deksametazonu z bortezomibem (VD). Podczas leczenia tej grupy pacjentów równie istotne jest unikanie leków i procedur nefrotoksycznych, na przykład bisfosfonianów (przeciwwskazane u chorych ze wskaźnikiem GFR < 30 ml/min), oraz zachowanie odpowiedniej podaży płynów i diurezy (*Jamroziak 2020*).

W postępowaniu u chorych z polineuropatią najistotniejsze znaczenie ma profilaktyka, w tym unikanie leków charakteryzujących się neurotoksycznością (talidomid, bortezomib, winkrystyna) u chorych z polineuropatią w stopniu 2. i większym przy rozpoznaniu. W przypadku gdy objawy polineuropatii pojawiają się podczas terapii talidomidem lub bortezomibem, należy zmodyfikować dawkowanie zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, a gdy takie postępowanie nie przynosi efektu, powinno się odstawić lek. Leczeniem z wyboru opornego/nawrotowego PCM przebiegającego z istotną polineuropatią (stopień 3. lub 4.) jest skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem (schemat Rd). Alternatywą dla takiego leczenia są schematy zawierające bendamustynę. Brakuje skutecznego leczenia bólu neuropatycznego polineuropatii. W terapii objawowej bólu neuropatycznego główną rolę odgrywają

gabapentynoidy (pregabalina i gabapentyna); stosuje się również trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i adrenaliny, leki przeciwpadaczkowe i opioidy (Jamroziak 2020).

U chorych należy wdrożyć profilaktykę przeciwzakrzepową, po uprzedniej ocenie występowania czynników jej ryzyka (Jamroziak 2020). Pacjentom leczonych protokołami opartymi na lekach immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego lub heparyny drobnocząsteczkowej (Giannopoulos 2021a).

2.9.1 Ocena odpowiedzi na leczenie

Podstawą do stwierdzenia **odpowiedzi na leczenie** jest ustępowanie objawów choroby związanych ze szpiczakiem oraz redukcja monoklonalnych plazmocytów w szpiku/zmniejszenie rozmiarów guza *plazmocytoma* z towarzyszącą redukcją ilości białka M w surowicy i moczu (pod warunkiem możliwości pomiaru ilościowego białka M metodą elektroforezy lub immunofiksacji, tzn. w surowicy stężenie ≥ 10 g/l, a w moczu wydalanie ≥ 200 mg/24 h obliczane na podstawie próbki z moczu zagęszczonego; Giannopoulos 2021). W aktualnych polskich wytycznych zaleca się dokonywanie oceny odpowiedzi szpiczaka mnogiego na leczenie w oparciu o ujednoczone kryteria przyjęte przez IMWG w 2006 roku i zaktualizowane w 2014 roku (Giannopoulos 2021). Wyróżniono następujące kategorie odpowiedzi:

- remisja całkowita (CR, ang. *complete remission*),
- rygorystyczna remisja całkowita (sCR, ang. *stringent CR*),
- immunofenotypowa remisja całkowita (ang. *immunophenotypic complete remission*),
- molekularna remisja całkowita (ang. *molecular complete remission*),
- bardzo dobra remisja częściowa (VGPR, ang. *very good partial remission*),
- remisja częściowa (PR, ang. *partial remission*),
- stabilizacja choroby (SD, ang. *stable disease*),
- progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*),
- nawrót (ang. *relapse*) z CR.

Ponadto w 2016 roku rekomendacje IMWG uzupełniono o kategorię minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*), której nieobecność (negatywizacja – MRD(-)) oznacza uzyskanie odpowiedzi głębszej niż konwencjonalnie zdefiniowana CR lub sCR. Wg PTHiT-PGSz w Polsce wprowadzenie tych terminów na razie ogranicza się do badań klinicznych, a stosowane obecnie metody oceny

MRD wymagają walidacji i standaryzacji zanim znajdą szersze zastosowanie w praktyce klinicznej (*Giannopoulos 2021*).

Definicje w/w kategorii remisji oraz choroby resztkowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Definicje odpowiedzi na leczenie i choroby resztkowej (*Jamroziak 2017, Giannopoulos 2021*).

Kategoria odpowiedzi	Definicja*
Standardowe kryteria oceny odpowiedzi	
Remisja całkowita (CR)	<ul style="list-style-type: none"> ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 x), < 5% plazmocytołów w szpiku (niewymagane powtarzanie biopsji szpiku) całkowite zniknięcie guzów <i>plazmocytołoma</i> w tkankach miękkich
Rygorystyczna CR (scr)	<ul style="list-style-type: none"> prawidłowy współczynnik FLC nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek κ[+]/λ[+] > 4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytołów)
Immunofenotypowa CR	Nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana metodą cytometryczną (analiza co najmniej miliona komórek oraz użycie co najmniej 4-kolorowej cytometrii)
Molekularna CR	Nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana przy użyciu allelo-swoistej polimerazowej reakcji łańcuchowej (ASO-PCR) przy czułości 10^{-5}
Bardzo dobra remisja częściowa (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub > 90% redukcji białka M w surowicy białko M w moczu < 100 mg/24 h
Remisja częściowa (PR)	<ul style="list-style-type: none"> > 50% redukcji białka M w surowicy > 90% redukcji białka M w moczu 24 h lub poniżej < 200 mg/24 h jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy <i>plazmocytołoma</i> w tkankach miękkich, dodatkowo do ww. kryteriów wymaga się > 50% redukcji ich rozmiaru
Stabilizacja choroby (SD)	Niespełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD)
Progresja choroby (PD)	<ul style="list-style-type: none"> > 25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi co najmniej 0,5 g/dl, jeżeli białko M nie spadło poniżej 5 g/dl, PD definiuje wzrost o > 1 g/dl > 25% wzrostu białka M w moczu dobowym pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej >200 mg/24 h gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: > 25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum > 10 mg/dl) > 25% wzrostu odsetka plazmocytołów w szpiku (absolutny % wzrostu > 10%) nowe zmiany kostne lub <i>plazmocytołoma</i> w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tkankach miękkich hiperkalcemia (skorygowany Ca^{2+} w surowicy >11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją
Ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD)	
Utrzymująca się MRD(-)	Brak MRD w szpiku kostnym (potwierdzony za pomocą NGF, NGS lub obiema metodami) potwierdzony w kolejnym badaniu w odstępie \geq 1 roku
MRD(-) badana za pomocą NGF	Brak komórek plazmatycznych o aberrantnym immunofenotypie w aspiracie szpiku kostnego stwierdzony za pomocą NGF, z wykorzystaniem procedury <i>euroflow</i> oznacza MRD w szpiczaku plazmocytołowym (lub zwalidowanej równoważnej procedury), z minimalną czułością 10^{-5} komórek jądrowych

Kategoria odpowiedzi	Definicja*
MRD(-) badana za pomocą NGS	Brak komórek klonalnych w aspiracie szpiku kostnego stwierdzony za pomocą NGS, przy czym obecność klonu jest definiowana jako obecność więcej niż dwóch identycznych odczytów sekwencjonowania przeprowadzonego z wykorzystaniem platformy <i>lymphosight</i> (lub ekwiwalentnej procedury), z minimalną czułością 10^{-5} komórek jądrowych
Choroba wyjściowo obecna w badaniach obrazowych MRD(-)	Nieobecność MRD potwierdzona za pomocą NGF lub NGS oraz zanik wszystkich obszarów z podwyższonym wychwytem znacznika obserwowanym wyjściowo lub podczas ostatniej oceny PET/CT albo obniżenie wychwyty poniżej wartości stwierdzonej w śródpiersiu lub otaczających tkankach

* definicje MRD w polskim tłumaczeniu podano za *Jamroziak 2017*, wszystkie pozostałe - za *Giannopoulos 2021*.

Rozpoznanie nawrotu szpiczaka plazmocytoowego dotyczy sytuacji klinicznej chorego i nie jest stosowane wprost do obliczania TTP i PFS. Wymaga 2-krotnego pomiaru (głównie pomiaru białka M) wykonanego w dowolnym odstępie czasu przed sklasyfikowaniem jako nawrót i wprowadzeniem nowej linii leczenia. Zgodnie z definicją *International Myeloma Working Group* (IMWG) stwierdzenie nawrotu klinicznego wymaga wystąpienia co najmniej jednego objawu klinicznego choroby +/- objawu CRAB. Pojęcie „nawrotu z CR” stosowane jest wyłącznie do obliczania DFS. Definicje nawrotu szpiczaka plazmocytoowego wg IMWG (za: *Giannopoulos 2021*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Definicje nawrotu szpiczaka plazmocytoowego wg IMWG (za: *Giannopoulos 2021*).

Kategoria nawrotu	Kryteria
Nawrót (ang. <i>relapse</i>)	Wystąpienie progresji (PD) u chorego, który uzyskał uprzednio odpowiedź na leczenie (nawrotowy szpiczak), przy nie spełnionych kryteriach nawrotowego i opornego szpiczaka (<i>relapsed and refractory myeloma</i>).
Nawrót z CR (ang. <i>relapse from CR</i>)	Pojęcie stosowane wyłącznie do obliczania DFS; wystąpienie co najmniej 1 z następujących objawów: <ul style="list-style-type: none"> • pojawienie się białka M w surowicy lub moczu, w immunofiksacji albo elektroforezie (np. „śląd”) • zwiększenie plazmocytoów w szpiku > 5% (dla innych kategorii nawrotu wymagane minimum 10%, podobnie jak w progresji) • wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowy <i>plazmocyto</i>, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia) • nawrotowy i oporny szpiczak (<i>relapsed and refractory myeloma</i>), tj. nawrót choroby w czasie terapii ratunkowej lub progresja w ciągu 60 dni od ostatniego leczenia
Nawrót kliniczny	<ul style="list-style-type: none"> • nowe zmiany kostne lub guzy plazmocyto • znamienne powiększenie rozmiarów istniejących <i>plazmocyto</i> lub zmian kostnych, tj. powiększenie o 50% (ale min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmian • hiperkalcemia (> 11,5 mg/dl) [2,65 mmol/l] obniżenie hemoglobiny o > 2 g/dl [1,25 mmol/l] zwiększenie kreatyniny o > 2 mg/dl [177 mmol/l +]

2.9.2 Wytyczne praktyki klinicznej

W kolejnych podrozdziałach omówiono najnowsze, aktualne polskie, międzynarodowe i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. W wyniku przeszukiwania portali internetowych krajowych i zagranicznych towarzystw

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

odnaleziono zalecenia następujących towarzystw naukowych i/lub zespołów eksperckich (stan na dzień 8 lipca 2022 r.):

- Polska:
 - wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) zaktualizowane 26 maja 2020 r. (*Jamroziak 2020*);
 - Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej na rok 2021 (*Giannopoulos 2021*);
- wytyczne międzynarodowe:
 - *International Myeloma Working Group* (IMWG) – wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, marzec 2021 r. (*Moreau 2021*);
 - *Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC) – konsensus ekspertów dotyczący stosowania immunoterapii w leczeniu szpiczaka plazmocytowego, lipiec 2020 r. (*Shah 2020*);
- wytyczne amerykańskie: *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z marca 2022 roku (*NCCN 5.2022*);
- wytyczne europejskie: *European Hematology Association* i *European Society for Medical Oncology* (EHA-ESMO) – 2021 r. (*Dimopoulos 2021, Dimopoulos 2022*);
- Europa – wytyczne międzynarodowe i krajowe (od najbardziej aktualnych):
 - Belgia: panel ekspertów klinicznych – opublikowane online w 2020 r. (*Vekemans 2022*);
 - Szwajcaria: panel ekspertów klinicznych – kwiecień 2019 r. (*Samaras 2019*);
- Ameryka Północna – wytyczne międzynarodowe i krajowe (od najbardziej aktualnych):
 - USA: konsensus *Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy* (mSMART) – marzec 2019 r. (*Gonsalves 2019*), aktualizacja w maju 2020 r. (*mSMART 2020*);
 - USA: zalecenia *evidence-based* ekspertów amerykańskich z 2019 r. (*Durer 2020*);
 - USA i Kanada: *American Society of Clinical Oncology* i *Cancer Care Ontario* (ASCO/CCO) – kwiecień 2019 r. (*Mikhael 2019*).

Wyszukiwanie ograniczono do najnowszych publikacji, wydanych lub zaktualizowanych w latach 2019–2022 r. Za publikacjami źródłowymi, w przeglądzie wytycznych zawarto informacje dotyczące siły rekomendacji i jakości dowodów naukowych. Klasyfikacje siły wytycznych i poziomu dowodów naukowych stosowane w poszczególnych wytycznych opisano w załączniku 8.1.

2.9.2.1 Wytyczne polskie

2.9.2.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*Jamroziak 2020*) wskazaniem do leczenia nawrotu stanowi rozpoznanie nawrotu klinicznego lub istotnego nawrotu biochemicznego (SPR, z ang. *significant paraprotein relapse*) [IVA]. W przypadku części pacjentów z powolnym bezobjawowym nawrotem biochemicznym można odroczyć rozpoczęcie następnej linii terapii nawet o kilka lat, jednakże w niektórych sytuacjach (wysokie ryzyko cytogenetyczne, wywiad groźnych powikłań przy rozpoznaniu) należy rozważyć rozpoczęcie leczenia przed spełnieniem powyższych kryteriów [IVD].

Brakuje wystarczających podstaw naukowych, by definitywnie wybrać optymalną strategię leczenia nawrotu i/lub opornego szpiczaka mnogiego. Przy wyborze terapii należy uwzględnić wiele czynników, w tym m. in. rodzaj stosowanych wcześniej terapii. Ostateczna decyzja powinna być podejmowana indywidualnie na podstawie następujących możliwości [IVD]:

- w każdej sytuacji zaleca się udział w badaniu klinicznym z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem; obecnie szczególnie należy rozważyć badania z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38;
- zastosowanie innego schematu terapeutycznego/rozszerzenie poprzednio stosowanego schematu o dodatkowy lek o innym mechanizmie działania; postępowanie to jest zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała < 6 miesięcy, lecz można je rozważyć także w przypadku dłużej trwających odpowiedzi;
- powtórzenie ostatnio stosowanego schematu leczenia; postępowanie to jest zalecane w przypadku odpowiedzi utrzymującej się co najmniej 6 miesięcy;
- kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT, jeśli remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12-18 miesięcy;
- u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i z krótkotrwałą odpowiedzią na zastosowaną optymalną chemioterapię można rozważyć allo-HSCT (metoda zasadniczo eksperymentalna, którą należy stosować w warunkach badania klinicznego);
- po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań rekomendowane jest postępowanie paliatywne.

Jako leczenie pierwszego wyboru (w przypadku jego dostępności) u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym zaleca się zastosowanie takich schematów, jak **daratumumab + bortezomib + deksametazon**, **karfilzomib + lenalidomid + deksametazon**, **iksazomib + lenalidomid +**

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

deksametazon, elotuzumab + lenalidomid + deksametazon i pomalidomid + bortezomib + deksametazon [IA]. Dalszych badań wymagają nowe bardzo aktywne kombinacje dwulekowe, jak karfilzomib + deksametazon lub lenalidomid + deksametazon. Wymienione opcje leczenia należy stosować w jak najwcześniejszych liniach terapii, by w pełni wykorzystać ich potencjał terapeutyczny. W kolejnych nawrotach można zastosować schematy oparte na starszych lekach, m. in. **bendamustynie** w skojarzeniu z **prednizonem** lub z **bortezomibem i deksametazonem**.

2.9.2.1.2 Polska Grupa Szpiczakowa

Według zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej (*Giannopoulos 2021*) wskazaniem do leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytoowego jest pojawienie się co najmniej jednego objawu CRAB, a sama wznowa biochemiczna nie wymaga natychmiastowej terapii. Przy wyborze odpowiedniego leczenia należy uwzględnić takie czynniki, jak przebyte leczenie, stan biologiczny chorego oraz preferencje pacjenta.

U chorych leczonych wcześniej lenalidomidem (w tym w ramach leczenia podtrzymującego) w przypadku pierwszej wznowy/progresji zalecane jest stosowanie schematów terapii: **pomalidomid + bortezomib + deksametazon**, **daratumumab + bortezomib + deksametazon** i **karfilzomib + deksametazon**. U wybranych pacjentów, u których skuteczność auto-HSCT trwała co najmniej 2 lata rekomenduje się ponowną indukcję i auto-HSCT (w przypadku braku przeciwwskazań). U chorych nieleczonych wcześniej bortezomibem lub w przypadku braku przeciwwskazań do ponownego jego zastosowania można rozważyć zastosowanie **panobinostatu z bortezomibem i deksametazonem**.

U chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub bez oporności na lenalidomid w przypadku pierwszej wznowy/progresji zaleca się zastosowanie następujących terapii: **daratumumab + bortezomib + deksametazon**, **karfilzomib + lenalidomid + deksametazon**, a w dalszej kolejności **iksazomib + lenalidomid + deksametazon** i **elotuzumab + lenalidomid + deksametazon**.

W przypadku wznowy/progresji po dwóch liniach terapii rekomendowane są następujące opcje leczenia:

- **elotuzumab + lenalidomid + deksametazon** lub **iksazomib + lenalidomid + deksametazon**;
- **karfilzomib + deksametazon**, **bortezomib + deksametazon**, **daratumumab + bortezomib + deksametazon**;
- **daratumumab** w monoterapii;
- **belantamab mafodotin**;

- bendamustyna;
- allo-HSCT (w przypadku występowania czynników wysokiego ryzyka i dobrego stanu biologicznego);
- schemat DT-PACE (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) z następową konsolidacją lub allo-HSCT;
- udział w badaniach klinicznych.

2.9.2.2 Wytyczne zagraniczne

2.9.2.2.1 International Myeloma Working Group

Odnaleziono wytyczne z 2021 r. opracowane przez *International Myeloma Working Group* dotyczące leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (*Moreau 2021*).

Według ekspertów IMWG najistotniejszym zagadnieniem w leczeniu wznowy szpiczaka mnogiego (lub choroby odpornej) jest występowanie oporności na lenalidomid lub jej brak, choć w przyszłości może także wzrosnąć znaczenie występowania oporności na daratumumab.

W przypadku pierwszej wznowy szpiczaka, jeśli nie stwierdzono oporności na lenalidomid, zalecanymi schematami terapii są **daratumumab + lenalidomid + deksametazon** lub **karfilzomib + lenalidomid + deksametazon** (1A). Jeśli choroba jest oporna na lenalidomid, rekomenduje się zastosowanie **pomalidomidu** w skojarzeniu z **bortezomibem i deksametazonem** lub **karfilzomib i deksametazon** w skojarzeniu z **daratumumabem** lub **izatuksymabem** (1A). U wybranych pacjentów można także rozważyć ratunkowe autogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku.

W przypadku trzeciej i dalszych linii terapii zalecane jest użycie schematów terapii rozważanych, lecz nie użytych w pierwszej linii leczenia. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych rekomendacje obejmują także schematy **izatuksymab + pomalidomid + deksametazon**, **daratumumab + karfilzomib + deksametazon**, **daratumumab + pomalidomid + deksametazon** i **izatuksymab + karfilzomib + deksametazon** (1A).

Poza wymienionymi terapiami wytyczne IMWG wymieniają także inne kombinacje leków, dla których rekomendacje są słabsze, oraz terapie eksperymentalne, w tym m. in. CAR-T lub wenetoklaks. Zalecenia zawarte w dokumencie IMWG zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Schematy leczenia zalecane w drugiej i dalszych liniach leczenia szpiczaka plazmocytoowego (Moreau 2021).

Preferowane schematy terapii	Inne opcje leczenia
Pierwsza wznowa[^]	
brak oporności na lenalidomid	
daratumumab + lenalidomid + deksametazon (1A)	daratumumab + bortezomib + deksametazon (1B)
karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (1A)	karfilzomib + deksametazon (1B)
	daratumumab + karfilzomib + deksametazon (1B)
	izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (1B)
	iksazomib + lenalidomid + deksametazon (1B)
	elotuzumab + lenalidomid + deksametazon (1B)
	pomalidomid + bortezomib + deksametazon (1B)
	selineksor + bortezomib + deksametazon (1B)
	<u>W przypadku niedostępności daratumumabu, izatuksymabu lub karfilzomibu:</u>
	lenalidomid + deksametazon
	bortezomib + deksametazon
	bortezomib + talidomid + deksametazon
	bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon
	bortezomib + melfalan + prednizon
choroba oporna na lenalidomid	
pomalidomid + bortezomib + deksametazon (1A)	daratumumab + bortezomib + deksametazon (1B)
daratumumab + karfilzomib + deksametazon (1A)	karfilzomib + deksametazon (1B)
izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (1A)	karfilzomib + pomalidomid + deksametazon (1C)
	daratumumab + pomalidomid + deksametazon (1C)
	iksazomib + pomalidomid + deksametazon (1C)
	<u>W przypadku niedostępności daratumumabu, izatuksymabu, karfilzomibu lub pomalidomidu:</u>
	bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon
	bortezomib + deksametazon
	bortezomib + melfalan + prednizon
Druga i następne wznowy	
jedna z opcji terapii pierwszej linii, która nie była wcześniej zastosowana	<u>Terapie zarejestrowane:</u>
izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (1A)	selineksor
daratumumab + karfilzomib + deksametazon (1A)	panobinostat + inhibitory proteasomów
daratumumab + pomalidomid + deksametazon (1A)	bortezomib + deksametazon + talidomid + cisplatyna + dokso-rubicyna + cyklofosfamid + etopozyd
izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (1A)	belantamab mafodotin (4 linie terapii)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Preferowane schematy terapii	Inne opcje leczenia
elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (1B)	<u>Terapie eksperymentalne:</u>
karfilzomib + pomalidomid + deksametazon (1B)	melflufen
<u>W przypadku niedostępności daratumumabu, karfilzomibu lub elotuzumabu:</u>	terapię celowaną na BCMA (CAR-T, przeciwciała dwuspecyficzne)
pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon	wenetoklaks [t(11;14) lub wysoka ekspresja BCL2]
pomalidomid + deksametazon	

[^] u wybranych, kwalifikujących się do takiej terapii pacjentów, można rozważyć ratunkowe autogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego.

2.9.2.2.2 The Society for Immunotherapy of Cancer

Odnaleziono międzynarodowe wytyczne *The Society for Immunotherapy of Cancer* z 2020 r. dotyczące stosowania immunoterapii w leczeniu szpiczaka mnogiego (*Shah 2020*).

W przypadku **daratumumabu** zalecenia dla pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym obejmują:

- schemat skojarzony z **bortezomibem i deksametazonem** u chorych leczonych wcześniej jedną linią terapii;
- schemat skojarzony z **pomalidomidem i deksametazonem** u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 2 liniami terapii, w tym lenalidomidem i inhibitorem proteasomów;
- **w monoterapii** u chorych leczonych wcześniej co najmniej 3 liniami terapii, w tym inhibitorem proteasomów i lekami immunomodulującymi oraz u pacjentów podwójnie opornych na inhibitory proteasomów i leki immunomodulujące;
- schemat skojarzony z **karfilzomibem i deksametazonem** u pacjentów opornych na leki immunomodulujące i bortezomib – terapia do rozważenia na podstawie nowych danych z badań klinicznych.

Zalecenia SITC obejmują także **elotuzumab** w skojarzeniu z **lenalidomidem i deksametazonem** (po 1-3 liniach wcześniejszej terapii) lub z **pomalidomidem i deksametazonem** (po co najmniej 2 liniach wcześniejszej terapii). Terapia ta nie jest zalecana u pacjentów z gwałtownie postępującym obciążeniem chorobą. Inną opcją leczenia pacjentów po co najmniej 2 liniach wcześniejszej terapii jest **izatuksymab** w skojarzeniu z **pomalidomidem i deksametazonem**. Brak jest wystarczających danych klinicznych do sformułowania zaleceń dotyczących stosowania tego schematu leczenia u pacjentów, u których wystąpiła progresja po leczeniu daratumumabem. U chorych, którzy otrzymali wcześniej wiele linii leczenia (włącznie z allo-HSCT) można rozważyć zastosowanie terapii **CAR T**. Eksperci SITC nie sformułowali

zaleceń dotyczących zastosowania przeciwciał dwuspecyficznych, koniugatów przeciwciał i leków oraz szczepień przeciwnowotworowych u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.

2.9.2.2.3 National Comprehensive Cancer Network

Odnaleziono amerykańskie wytyczne z dnia 9 marca 2022 r. dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (NCCN 5.2022).

Jako leczenie preferowane u chorych leczonych wcześniej co najmniej jedną linią terapii wymieniane są schematy trójlekowe z bortezomibem, karfilzomibem, daratumumabem, izatuksymabem lub iksazomibem. Opcje leczenia opisywane przez ekspertów NCCN zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Schematy leczenia stosowane u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych wcześniej co najmniej jedną linią terapii (NCCN 5.2022).

Schemat leczenia	Kategoria rekomendacji NCCN
Leczenie preferowane	
bortezomib + lenalidomid + deksametazon	2a
karfilzomib + lenalidomid + deksametazon@	1
daratumumab [^] + bortezomib + deksametazon	1
daratumumab [^] + karfilzomib + deksametazon	1
daratumumab [^] + lenalidomid + deksametazon	1
izatuksymab-irfc + karfilzomib + deksametazon [#]	1
iksazomib + lenalidomid + deksametazon [@]	1
iksazomib + pomalidomid + deksametazon [po 2 liniach, w tym IMiD i PI i z progresją po/w trakcie ukończenia ostatniej terapii]	2a
pomalidomid + bortezomib + deksametazon [po 2 liniach, w tym IMiD i PI i z progresją po/w trakcie ukończenia ostatniej terapii]	1
izatuksymab-irfc + pomalidomid + deksametazon	1
daratumumab + pomalidomid + deksametazon	1
Terapie alternatywne	
bendamustyna + bortezomib + deksametazon	2a
bendamustyna + lenalidomid + deksametazon	2a
bortezomib + doksorubicyna liposomalna + deksametazon	1
bortezomib + cyklofosfoamid + deksametazon	2a
karfilzomib + cyklofosfoamid + deksametazon	2a
karfilzomib (2x/ tydzień) + deksametazon	1
cyklofosfamid + lenalidomid + deksametazon	2a
daratumumab [^] + cyklofosfamid + bortezomib + deksametazon	2a

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Schemat leczenia	Kategoria rekomendacji NCCN
elotuzumab + bortezomib + deksametazon	2a
elotuzumab + lenalidomid + deksametazon [@]	1
elotuzumab + pomalidomid + deksametazon [po 2 liniach w tym lenalidomidzie i PI]	2a
selinexor + bortezomib + deksametazon (1x/ tydzień)	1
pomalidomid + karfilzomib + deksametazon [po 2 liniach, w tym IMiD i PI i z progresją po/w trakcie ukończenia ostatniej terapii]	2a
pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon [po 2 liniach, w tym IMiD i PI i z progresją po/w trakcie ukończenia ostatniej terapii]	2a
Leczenie możliwe do zastosowania w określonych okolicznościach	
bendamustyna	2a
bortezomib + deksametazon	1
karfilzomib + cyklofosfamid + talidomid + deksametazon	2a
karfilzomib (1x/ tydzień) + deksametazon	2a
wysokie dawki cyklofosfamidu	2a
iksazomib + deksametazon	2a
lenalidomid + deksametazon ^{###}	1
selinexor + daratumumab [^] + deksametazon	2a
wenetoklaks + deksametazon [tylko u pacjentów z t(11;14)]	2a
selinexor + karfilzomib + deksametazon	2a
pomalidomid + deksametazon [po 2 liniach, w tym IMiD i PI i z progresją po/w trakcie ukończenia ostatniej terapii]	1
selinexor + pomalidomid + deksametazon [po 2 liniach, w tym IMiD i PI i z progresją po/w trakcie ukończenia ostatniej terapii]	2a
deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd + cisplatyna (DCEP)[w leczeniu agresywnego MM]	2a
deksametazon + talidomid + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd (DT-PACE) ± bortezomib (VT-PACE)	2a
daratumumab [po ≥ 3 liniach, w tym IMiD i PI, z podwójną opornością na IMiD i PI]	2a
Udział w badaniach klinicznych	

- [@] w badaniach dla tych schematów uczestniczyli głównie pacjenci nieleczeni wcześniej lenalidomidem lub z chorobą wrażliwą na lenalidomid;
- [^] w tym preparat do infuzji dożylniej oraz w preparacie z hialuronidazą-fih do wstrzyknięcia podskórnego (o odmiennym dawkowaniu);
- [#] terapia wskazana u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomów;
- [&] terapia wskazana u pacjentów, którzy otrzymali w przeszłości co najmniej 2 linie terapii, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, u których wystąpiła progresja choroby podczas ostatniej linii terapii lub w ciągu 60 dni od jej zakończenia;
- [>] terapia wskazana u pacjentów, którzy otrzymali w przeszłości co najmniej 4 linie terapii, w tym przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący;
- [§] terapia wskazana u pacjentów, którzy otrzymali w przeszłości co najmniej 2 linie terapii, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów;
- ^{@@} terapia wskazana u pacjentów, którzy otrzymali w przeszłości co najmniej 4 linie terapii, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne anti-CD38;
- ^{###} u pacjentów z nietolerancją glikokortykosteroidów rozważ użycie lenalidomidu lub pomalidomidu w monoterapii;
- ^{&&} terapia wskazana u pacjentów, którzy otrzymali w przeszłości co najmniej 2 linie terapii, w tym bortezomib i lek immunomodulujący;
- ^{>>} terapia wskazana u pacjentów, którzy otrzymali w przeszłości co najmniej 3 linie terapii, w tym inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący, których choroba jest podwójnie oporna na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący;

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

^{ss} terapia wskazana u pacjentów, którzy otrzymali w przeszłości co najmniej 4 linie terapii, których choroba jest oporna na co najmniej 2 inhibitory proteasomów, co najmniej 2 leki immunomodulujące i na przeciwciała monoklonalne anti-CD38;
 @@@ terapia ogółem przeznaczona dla pacjentów z agresywnym szpiczakiem plazmocytowym.

Autorzy wytycznych zwracają uwagę, że przedstawione terapie należy rozpatrywać w kontekście nawrotu klinicznego choroby. Jeśli wymieniony powyżej schemat leczenia był użyty jako pierwotna terapia indukcyjna, a nawrót szpiczaka nastąpił po > 6 miesiącach, schemat ten można zastosować ponownie.

Tabela 23. Schematy leczenia stosowane u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych wcześniej co najmniej trzema liniami terapii (NCCN 5.2022).

Schemat leczenia	Kategoria rekomendacji NCCN
Leczenie preferowane	
belantamab mafodotin [po ≥ 4 liniach, w tym przecieciem monoklonalnym anti-CD38, PI I IMiD]	2a
idencabtagene vicleucel [po ≥ 4 liniach, w tym przecieciem monoklonalnym anti-CD38, PI I IMiD]	2a
ciltacabtagene autoleucel [po ≥ 4 liniach, w tym przecieciem monoklonalnym anti-CD38, PI I IMiD]	2a
selinexor + deksametazon [po ≥ 4 liniach I z opornością na ≥ 2 PI, ≥ 2 IMiD i przeciecia monoklonalne anti-CD38]	2a

2.9.2.2.4 European Hematology Association i European Society for Medical Oncology

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w lutym 2021 r., opracowane wspólnie przez ekspertów z *European Hematology Association* i *European Society for Medical Oncology* dotyczące diagnostyki i terapii pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (Dimopoulos 2021, Dimopoulos 2022). Zalecane przez ekspertów leczenie jest zróżnicowane w zależności od otrzymywanej przez pacjenta terapii pierwszej linii, a także od występowania oporności na zastosowane leczenie.

U chorych po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku kostnego, po której zastosowano leczenie podtrzymujące lenalidomidem, u których wystąpiła pierwotna remisja o długości co najmniej 36 miesięcy można rozważyć **powtórny procedurę przeszczepienia komórek szpiku** (konsensus ekspertów).

Pacjenci, którzy w pierwszej linii leczenia otrzymali schemat oparty na bortezomibie bez lenalidomidu lub daratumumabu powinni otrzymać leczenie zawierające **lenalidomid i deksametazon**, przykładowo w skojarzeniu z **karfilzomibem**, **daratumumabem** lub **elotuzumabem** [I, A]. W przypadku schematu z daratumumabem odnotowano najkorzystniejszy wpływ na PFS, choć jedynie schematy z karfilzomibem

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

i elotuzumabem wydłużyły przeżycia całkowite w porównaniu z samym lenalidomidem i deksametazonem.

Pacjenci oporni na lenalidomid mogą w drugiej linii otrzymać jeden ze schematów leczenia:

- **pomalidomid + bortezomib + deksametazon** [I, A] – najkorzystniejszy wpływ na PFS wśród terapii zatwierdzonych przez EMA;
- **daratumumab + karfilzomib + deksametazon** [I, A] - najkorzystniejszy wpływ na PFS, terapia niezatwierdzona przez EMA;
- **izatuksymab + karfilzomib + deksametazon** [I, A] - terapia niezatwierdzona przez EMA;
- **selineksor + bortezomib + deksametazon** [I, A] - terapia niezatwierdzona przez EMA.

Odpowiednią opcją dla pacjentów z t(11;14), u których nie powiodła się terapia lenalidomidem, a których choroba jest wrażliwa na inhibitory proteazy, jest schemat **wenetoklaks + bortezomib + deksametazon**, jeśli jest dostępny [I, A]. Zalecenie to obejmuje drugą i dalsze linie leczenia.

W trzeciej i dalszych liniach leczenia u pacjentów leczonych wcześniej lub opornych na zarówno bortezomib, jak i lenalidomid, należy stosować jeden ze schematów: **daratumumab + karfilzomib + deksametazon** [I, A], **izatuksymab + pomalidomid + deksametazon** [I, A], **izatuksymab + karfilzomib + deksametazon** [I, A] lub **elotuzumab + pomalidomid + deksametazon** [II, B]. W przypadku pacjentów z chorobą potrójnie oporną opcjami terapii pozostają **selineksor + deksametazon** oraz **belantamab manfodotin w monoterapii** [II, B]. Obecnie trwają badania nad innymi opcjami terapii, m. in. CAR-T, których wyniki mogą w przyszłości wpłynąć na opublikowane rekomendacje.

Tabela 24. Zalecane schematy drugiej linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim w zależności od wcześniej stosowanego leczenia oraz występowania wrażliwości lub oporności na zastosowane wcześniej leki (Dimopoulos 2021, Dimopoulos 2022).

Schemat leczenia	Rekomendacja
Leczenie drugiej linii po schemacie bortezomib + lenalidomid + deksametazon	
Choroba wrażliwa na lenalidomid	
karfilzomib + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
daratumumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
elotuzumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
pomalidomid + bortezomib + deksametazon	[I, A]
daratumumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
izatuksymab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
iksazomib + lenalidomid + deksametazon	[I, A]

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Schemat leczenia	Rekomendacja
selineksor + bortezomib + deksametazon	[I, A]
Choroba oporna na lenalidomid	
pomalidomid + bortezomib + deksametazon	[I, A]
daratumumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
izatuksymab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
selineksor + bortezomib + deksametazon	[I, A]
Choroba wrażliwa na bortezomib	
karfilzomib + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
daratumumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
elotuzumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
pomalidomid + bortezomib + deksametazon	[I, A]
daratumumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
daratumumab + bortezomib + deksametazon	[I, A]
izatuksymab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
selineksor + bortezomib + deksametazon	[I, A]
wenetoklaks + bortezomib + deksametazon [@]	[I, A]
Choroba oporna na lenalidomid i bortezomib	
daratumumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
izatuksymab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
Leczenie drugiej linii po schemacie daratumumab + lenalidomid + deksametazon[^]	
Choroba wrażliwa na lenalidomid	
pomalidomid + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
elotuzumab + lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
karfilzomib + lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
iksazomib + lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
selineksor + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
wenetoklaks + bortezomib + deksametazon [@]	konsensus ekspertów
Choroba oporna na lenalidomid	
pomalidomid + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
selineksor + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
wenetoklaks + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
Leczenie drugiej linii po schemacie daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizolon[^] lub daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon[^]	
Choroba wrażliwa na bortezomib	

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Schemat leczenia	Rekomendacja
elotuzumab + lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
karfilzomib + lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
iksazomib + lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
bortezomib + lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
selineksor + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
wenetoklaks + bortezomib + deksametazon [@]	konsensus ekspertów
Choroba oporna na bortezomib	
elotuzumab + lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów

[@] zalecane u pacjentów z t(11;14);

[^] za chorobą oporną na daratumumab uznaje się przypadki progresji szpiczaka w trakcie comiesięcznej terapii daratumumabem.

Tabela 25. Zalecane schematy trzeciej i dalszych linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim w zależności od występowania wrażliwości lub oporności na zastosowane wcześniej leki (*Dimopoulos 2021, Dimopoulos 2022*).

Schemat leczenia	Rekomendacja
Choroba oporna na lenalidomid i bortezomib	
daratumumab + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
izatuksymab + pomalidomid + deksametazon	[I, A]
elotuzumab + pomalidomid + deksametazon	[II, B]
izatuksymab + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
daratumumab + pomalidomid + deksametazon [@]	[II, B]
Choroba oporna na lenalidomid i wrażliwa na bortezomib	
daratumumab + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
izatuksymab + pomalidomid + deksametazon	[I, A]
elotuzumab + pomalidomid + deksametazon	[II, B]
izatuksymab + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
daratumumab + pomalidomid + deksametazon	[II, B]
daratumumab + bortezomib + deksametazon	[I, A]
selineksor + bortezomib + deksametazon	[I, A]
wenetoklaks + bortezomib + deksametazon [#]	[I, A]
Leczenie alternatywne (mniej preferowane)	
pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon	[II, B]
daratumumab	[I, A]
Choroba potrójnie oporna (na inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące i przeciwciała monoklonalne anti-CD38)	
selineksor + deksametazon	[II, B]
belantamab mafodotin	[II, B]

[@] dla tego schematu leczenia dostępne są jedynie wyniki badań IB, a wyniki badań fazy III mają być opublikowane w 2021 r.;

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

zalecane u pacjentów z t(11;14) lub wysokim poziomem BCL2.

2.9.2.2.5 Belgia – panel ekspertów 2020

Odnaleziono rekomendacje opracowane w 2020 r. przez belgijskich ekspertów, dotyczące terapii szpiczaka mnogiego, mające służyć za punkt odniesienia odnośnie wyboru leczenia dla hematologów w Belgii (*Vekemans 2022*).

Według autorów wytycznych w diagnozie progresji lub wznowy szpiczaka należy opierać się na kryteriach IMWG z 2014 r. [IV, C]. Istotne jest rozróżnienie między bezobjawową wznową biochemiczną, wymagającą jedynie uważnej obserwacji, a wznową kliniczną, która wymaga podjęcia natychmiastowej terapii.

U pacjentów z wczesnym nawrotem choroby w wyborze terapii drugiej linii powinno się uwzględnić wiele czynników, w tym m. in. odpowiedź na wcześniejsze terapie oraz ich tolerancję. Zawsze należy proponować chorym udział w badaniach klinicznych. U pacjentów, którzy w pierwszej linii leczenia nie byli poddani ASCT, lub u których po zastosowaniu ASCT wystąpiła długotrwała remisja (≥ 36 miesięcy, jeśli była zastosowana terapia podtrzymująca), należy rozważyć zastosowanie ratunkowego **ASCT**. Strategia leczenia powinna opierać się na zmianie leków w stosunku do tych użytych w pierwszej linii terapii (inhibitory proteasomów/leki immunomodulujące). Terapie trójlekowe zapewniają dłuższy PFS w stosunku do schematów dwulekowych, które nie są zalecane szczególnie w przypadku pacjentów z czynnikami wysokiego ryzyka. Belgijscy eksperci zwracają uwagę, że przy coraz częstszym i dłuższym stosowaniu lenalidomidu w terapii pierwszej linii, pacjenci oporni na ten lek charakteryzują się o wiele gorszą prognozą w odniesieniu do PFS.

Nie ma obecnie opracowanych standardów leczenia w przypadku późniejszych nawrotów. Przy wyborze terapii należy uwzględnić potencjalne korzyści i ryzyko, by zminimalizować nadmierną toksyczość. Szczególnie złą prognozą charakteryzują się pacjenci z chorobą potrójnie-oporną. Ważne jest rozważenie uczestnictwa pacjenta w badaniu klinicznym. Główne opcje terapeutyczne przy dalszych wznowach opierają się na pomalidomidzie oraz daratumumabie.

Najczęściej stosowane terapie drugiej i kolejnych linii terapii wymieniono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Najczęściej stosowane terapie w przypadku nawrotu szpiczaka plazmocytoowego (*Vekemans 2022*).

Zalecane terapie nawrotu szpiczaka mnogiego
Pierwszy nawrót
Terapie oparte na lenalidomidzie
daratumumab + lenalidomid + deksametazon
karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
iksazomib + lenalidomid + deksametazon
elotuzumab + lenalidomid + deksametazon
Terapie oparte na inhibitorach proteasomów
daratumumab + bortezomib + deksametazon
panobinostat + bortezomib + deksametazon
bortezomib + pomalidomid + deksametazon
Drugi i kolejne nawoty
Terapie oparte na pomalidomidzie
pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon
bortezomib + pomalidomid + deksametazon
elotuzumab + pomalidomid + deksametazon
izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
daratumumab + pomalidomid + deksametazon
daratumumab w monoterapii
daratumumab + karfilzomib + deksametazon
izatuksymab + karfilzomib + deksametazon
Terapie oparte na karfilzomibie
karfilzomib + deksametazon (1 lub 2 razy w tygodniu)

2.9.2.2.6 Szwajcaria – panel ekspertów 2019

Odnaleziono dokument z 2019 r. opisujący rekomendacje panelu szwajcarskich ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym (*Samaras 2019*).

Rozpoczęcie leczenia pacjentów z progresją choroby należy rozpatrywać indywidualnie, zaleca jest korzystanie z wytycznych *European Myeloma Network*. Pacjenci ze wznową biochemiczną mogą być leczeni w przypadku szybkiego narastania białka M lub wolnych łańcuchów lekkich w surowicy. Z kolei u chorych z nowymi lub pogarszającym się objawami SLiM-CRAB, chorobą agresywną od momentu diagnozy lub w przypadku krótkiego odstępu czasowego od poprzedniej terapii leczenie należy rozpocząć jak najszybciej.

U pacjentów, którzy kwalifikują się do auto-HSCT, po pierwszym nawrocie choroby zaleca się stosowanie jednego ze schematów dwu- lub trójlekowych, tj.: **karfilzomib + lenalidomid + deksametazon**, **iksazomib**

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

+ lenalidomid + deksametazon, daratumumab + lenalidomid + deksametazon. Inną, rzadziej stosowaną opcją, jest skojarzenie panobinostat + bortezomib + deksametazon. U pacjentów, u których remisja po pierwszym auto-HSCT trwała > 18 miesięcy, można zastosować trójlekową reindukcję i wysokie dawki melfalanu oraz powtórny auto-HSCT. U wybranych młodych pacjentów w dobrym stanie klinicznym można rozważyć procedurę allo-HSCT.

W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT, po pierwszym nawrocie można powtórnie zastosować leczenie pierwszej linii, jeśli było stosowane krótko, a czas do progresji był dłuższy niż 12 miesięcy. W przypadku przedłużonego leczenia w ramach pierwszej linii, po nawrocie należy zastosować nową kombinację lekową, w tym karfilzomib + lenalidomid + deksametazon, karfilzomib + deksametazon, elotuzumab + lenalidomid + deksametazon, daratumumab + bortezomib + deksametazon lub lenalidomid + deksametazon ± daratumumab.

W przypadku 3 i dalszych linii terapii zalecane schematy lekowe obejmują: elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (jeśli wcześniej był stosowany lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów), pomalidomid + deksametazon, daratumumab w monoterapii, bendamustyna oraz liposomalna doksorubicyna.

2.9.2.2.7 Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART)

W opublikowanym w marcu 2019 r. konsensusie *Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy* (mSMART) - marzec 2019 r. (Gonsalves 2019; aktualizacja w maju 2020 r. – mSMART 2020) przedstawiono rekomendacje dotyczące procedury HSCT u chorych z nawrotem szpiczaka plazmocytowego.

Opóźnienie auto-HSCT do pierwszego nawrotu jest bezpieczne i możliwe do przeprowadzenia, niemniej standardem pozostaje wykonanie auto-HSCT jako leczenia pierwszej linii (*upfront*) u chorych kwalifikujących się do tej procedury, w szczególności w grupie wysokiego ryzyka [LoE I, A]; w uzasadnieniu tej rekomendacji podkreślono m.in., że w badaniach RCT wykazano równoważność we wpływie na OS pomiędzy auto-HSCT w pierwszej linii względem auto-HSCT w pierwszym nawrocie, a nie względem całkowitej rezygnacji z auto-HSCT lub wykonania tej procedury w linii leczenia późniejszej niż druga.

Przeprowadzenie drugiego auto-HSCT, jako terapii ratunkowej, powinno być rozważone u chorych z MM, u których uzyskano odpowiedni czas trwania kontroli choroby dzięki pierwszemu auto-HSCT, tj. > 18 mies. bez leczenia podtrzymującego lub > 36 mies. z leczeniem podtrzymującym [LoE II, B].

Rozważenie przeprowadzenia allo-HSCT jest sugerowane w ramach terapii ratunkowej pacjentów w wieku < 60 lat, z chorobą wysokiego ryzyka, u których doszło do wczesnego nawrotu po leczeniu indukcyjnym w pierwszej linii (*primary therapy*); najlepiej w ramach badania klinicznego [LoE I, C]; w uzasadnieniu tej rekomendacji zaznaczono m.in., że ocena allo-HSCT z kondycjonowaniem RIC jest ograniczona do badań retrospektywnych, których wyniki spójnie wskazują że pacjenci po mnogich nawrotach prawdopodobnie nie odnoszą jakiegokolwiek istotnej korzyści z ratunkowego allo-HSCT w porównaniu do ratunkowego auto-HSCT, co prawdopodobnie wynika z wyższej śmiertelności niezwiązanej z nawrotem choroby związanej z allo-HSCT; procedura allo-HSCT, jeżeli jest rozważana, powinna być wykonywana we wcześniejszej fazie choroby, u starannie wybranych pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka, najlepiej w ramach badania klinicznego.

2.9.2.2.8 USA: zalecenia *evidence-based* ekspertów amerykańskich 2019

W 2019 r. ukazała się publikacja prezentująca zalecenia typu *evidence-based* ekspertów amerykańskich (Durer 2020).

Ogólne zalecenia dotyczące leczenia MM nawrotowego i/lub opornego:

- Zasadniczo preferowane są terapie 3-lekowe; terapie 2-lekowe mogą być stosowane u chorych w złym stanie ogólnym (frail) lub pacjentów z chorobą o powolnym przebiegu (indolent relapse).
- Tę samą terapię lub lek można zastosować powtórnie, jeżeli do nawrotu doszło po wielu miesiącach wolnych od leczenia (np. jeżeli nawrót wystąpił po 2 latach przerwy w leczeniu po Rd, można rozważyć zastosowanie leczenia lenalidomidem w ramach schematu 3-lekowego (DRd, KRd, VRd, IRd, EloRd).
- Wyniki metaanalizy sieciowej badań RCT wskazują, że w leczeniu MM nawrotowego i/lub opornego najlepszą opcją terapii jest z najwyższym prawdopodobieństwem schemat DRd (w odniesieniu do PFS, OS i ORR), niemniej dla potwierdzenia tego wniosku konieczne są badania RCT.
- Zastosowanie auto-HSCT w nawrocie: u chorych kwalifikujących się do przeszczepu – do rozważenia u chorych, u których dotychczas nie przeprowadzono auto-HSCT; dane z badań wskazują na lepsze OS i PFS po drugim auto-HSCT jeżeli PFS po pierwszym auto-HSCT wynosiło > 18 mies. (jednak jeżeli nawrót wystąpił w trakcie leczenia podtrzymującego pacjent może nie odnieść korzyści z ratunkowego auto-HSCT).
- W przypadku wszystkich chorych na MM nawrotowego i/lub opornego, u których jest to możliwe, zdecydowanie zalecany jest udział w badaniach klinicznych oceniających nowsze leki i terapie.

Leczenie wczesnego nawrotu (po 1-3 liniach terapii) zależne jest od wcześniejszego leczenia:

- u chorych opornych na lenalidomid: DVd, późniejszy nawrót: Dara-Pd, schematy oparte na pomalidomidzie (PCd, VPd, KPd, Pd), Kd, EloPD;
- u chorych opornych na bortezomib: w pierwszym rzędzie należy rozważyć DRd; alternatywnie: EloRd, KRd, DPd; rozważając zastosowanie IRd i Kd po niepowodzeniu leczenia bortezomibem należy mieć na uwadze, że pacjenci oporni na bortezomib byli wykluczani z badań TOURMALINE MM1 (IRd vs Rd) i ENDEAVOR (Kd vs Vd);
- u chorych odpowiadających na lenalidomid (lenalidomide-sensitive): najbardziej skuteczne opcje to prawdopodobnie DRd i DVd; inne akceptowalne schematy to KRd, IRd, VRd, EloRd il oparte na pomalidomidzie (Pd, KPd and VPdd);
- u chorych odpowiadających na bortezomib (bortezomibe-sensitive): DVd, DRd, KRd, IRd, EloRd, VRd, DPd; jeśli konieczne jest zastosowanie schematu 2-lekowego można rozważyć Rd i Kd.
- u chorych podwójnie opornych (na lenalidomid i bortezomib): IMiDs nowej generacji (pomalidomid), PIs (karfilzomib, iksazomib) i MABs (daratumumab, elotuzumab); odpowiednie schematy do rozważenia obejmują: Dara-Pd, KPd, PCd, Pd, Dd.

Leczenie późnego nawrotu (po >3 liniach terapii) zależne jest od rodzaju wcześniej stosowanego leczenia:

- u chorych opornych na VRd: jeżeli do nawrotu doszło w trakcie terapii VRd najlepszymi opcjami mogą być DRd lub DVd; inne opcje obejmują DPd, KPd, PCd, daratumumab w monoterapii lub pomalidomid z deksametazonem (Pd);
- u chorych odpowiadający na VRd: pacjenci mogą odnieść korzyść z terapii DRd, DVd, KRd, KPd, IRd, EloRd, PCd i VPd;
- u chorych opornych na na ≥ 3 leki (lenalidomid, bortezomib, karfilzomib, daratumumab): CAR-T, Selinexor-dex, Venetoclax-dex, Venetoclax-Vd; do rozważenia CAR-T (BCMA) lub przeciwciała BiTE (anty-BCMA).

Tabela 27. Szczegółowe zalecenia dotyczące chorych na szpiczaka plazmocytoowego, opornych na poszczególne leki (Durer 2020).

Oporność na:	lenalidomid (R-refractory)	bortezomib (V-refractory)	lenalidomid i bortezomib (RV-refractory)	daratumumab, lenalidomid i bortezomib (Dara-RV-refractory)	elotuzumab, lenalidomid i bortezomib (Elo-RV-refractory)	lenalidomid, bortezomib, daratumumab i karfilzomib (R, V, Dara, K-refractory)	≥4-5 leków
Schematy 3-lekowe (preferowane)	<ul style="list-style-type: none"> • DVd • DPd • EloPd • PCd • VPd • KPd • VCd 	<ul style="list-style-type: none"> • DRd • EloRd • KRd 	<ul style="list-style-type: none"> • DPd • EloPd • KPd • PCD • IPd 	<ul style="list-style-type: none"> • KPd • IPd • EloPd • PCD • Pvd (???) 	<ul style="list-style-type: none"> • DPd • KPd • IPd • PCD 	<ul style="list-style-type: none"> • EloPd • PCD • IPd 	<i>off-label:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Ven-d • Ven-Vd
Schematy 2-lekowe (dla chorych w złym stanie ogólnym – frail)	<ul style="list-style-type: none"> • Pd • Vd • Kd • Dd 	<ul style="list-style-type: none"> • Rd • Pd • Kd • Dd 	<ul style="list-style-type: none"> • Kd • Pd • Dara 	<ul style="list-style-type: none"> • Kd • Pd 	<ul style="list-style-type: none"> • Dara • Kd • Pd 	<ul style="list-style-type: none"> • Pd 	<ul style="list-style-type: none"> • Selinexor-dex • w badaniach klinicznych: BiTE, CAR-T, CC-220

2.9.2.2.9 American Society of Clinical Oncology i Cancer Care Ontario

Odnaleziono rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym opracowane wspólnie przez ekspertów *American Society of Clinical Oncology* i *Cancer Care Ontario* w 2019 r. (Mikhael 2019).

W przypadku wystąpienia nawrotu biochemicznego przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu terapii należy uwzględnić m. in. tolerancję poprzedniego leczenia, preferencje pacjenta i występowanie chorób współistniejących. U chorych z cytogenetycznymi czynnikami wysokiego ryzyka i wczesną wznową po terapii pierwszej linii zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie terapii, a u pacjentów z powolną progresją i nawrotem bezobjawowym odpowiednia jest uważna obserwacja (typ: nieformalny konsensus/zalecenia oparte na dowodach; jakość dowodów: średnia, korzyści przewyższają ryzyko; siła rekomendacji umiarkowana). W przypadku objawowego nawrotu klinicznego należy niezwłocznie rozpocząć leczenie (typ: zalecenia oparte na dowodach naukowych; jakość dowodów: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko; siła rekomendacji: silna).

Przy pierwszym nawrocie szpiczaka plazmocytoowego zalecana jest **terapia potrójna**, tj. zawierająca dwa nowoczesne leki (inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne), przy uwzględnieniu tolerancji pacjenta (typ: zalecenia oparte na dowodach naukowych; jakość dowodów: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko; siła rekomendacji: silna). Należy rozważyć użycie **przeciwciała**

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

monoklonalnego w skojarzeniu z lekiem immunomodulującym i/lub inhibitorem proteasomów. Terapia trójlekowa jest korzystniejsza od dwulekowej w odniesieniu do tolerancji leczenia oraz chorób współistniejących (typ zalecenia oparte na dowodach naukowych; jakość dowodów: niska, korzyści przewyższają ryzyko; siła rekomendacji: umiarkowana). Leczenie nawrotu należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby. Brak jest wystarczających danych dla uzależnienia długości terapii od ryzyka lub uzyskanej odpowiedzi (typ: zalecenia oparte na dowodach naukowych; jakość dowodów: średnia, korzyści przewyższają ryzyko; siła rekomendacji: umiarkowana).

U chorych z nawrotem szpiczaka, u których nie stosowano wcześniej auto-HSCT lub w przypadku, gdy długość PFS po wcześniejszym auto-HSCT wynosiła co najmniej 18 miesięcy, można rozważyć zastosowanie **autologicznego przeszczepienia komórek szpiku** (typ: zalecenia oparte na dowodach naukowych; jakość dowodów: niska, korzyści przewyższają ryzyko; siłą rekomendacji: niska).

2.9.2.3 Podsumowanie przeglądu wytycznych klinicznych

Ogółem odnalezione wytyczne praktyki klinicznej w różny sposób przedstawiają możliwe opcje leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. W części dokumentów (np. PGSZ 2021 i IMWG 2021) eksperci zalecają różne metody leczenia dla pierwszego oraz dalszych nawrotów choroby, a w innych (np. EHA-ESMO 2021) wybór odpowiedniej terapii jest dodatkowo zależny od określonej oporności lub wrażliwości na wcześniej zastosowane leczenie. Eksperci szwajcarscy wybór metody leczenia uzależniają także od tego, czy pacjent kwalifikuje się do zastosowania procedury auto-HSCT (*Samaras 2019*).

Odnalezione rekomendacje podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia
Wytyczne polskie	
Jamroziak 2020 [Jamroziak 2020]	<p>Brakuje wystarczających podstaw naukowych, by definitywnie wybrać optymalną strategię leczenia nawrotu i/lub opornego szpiczaka mnogiego. Przy wyborze terapii należy uwzględnić wiele czynników, w tym m. in. rodzaj stosowanych wcześniej terapii. Ostateczna decyzja powinna być podejmowana indywidualnie na podstawie następujących możliwości [IVD]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w każdej sytuacji zaleca się udział w badaniu klinicznym z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem; obecnie szczególnie należy rozważyć badania z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38; • zastosowanie innego schematu terapeutycznego/rozszerzenie poprzednio stosowanego schematu o dodatkowy lek o innym mechanizmie działania; postępowanie to jest zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała < 6 miesięcy, lecz można je rozważyć także w przypadku dłuższej trwającej odpowiedzi; • powtórzenie ostatnio stosowanego schematu leczenia; postępowanie to jest zalecane w przypadku odpowiedzi utrzymującej się co najmniej 6 miesięcy; • kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT, jeśli remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12-18 miesięcy; • u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i z krótkotrwałą odpowiedzią na zastosowaną optymalną chemioterapię można rozważyć allo-HSCT (metoda zasadniczo eksperymentalna, którą należy stosować w warunkach badania klinicznego); • po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań rekomendowane jest postępowanie paliatywne. <p>Jako leczenie pierwszego wyboru (w przypadku jego dostępności) u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym zaleca się zastosowanie takich schematów, jak daratumumab + bortezumib + deksametazon, karfilzomib + lenalidomid + deksametazon, iksazomib + lenalidomid + deksametazon, elotuzumab + lenalidomid + deksametazon i pomalidomid + bortezumib + deksametazon [IA]. Dalszych badań wymagają nowe bardzo aktywne kombinacje dwulekowe, jak karfilzomib + deksametazon lub lenalidomid + deksametazon. Wymienione opcje leczenia należy stosować w jak najwcześniejszych liniach terapii, by w pełni wykorzystać ich potencjał terapeutyczny. W kolejnych nawrotach można zastosować schematy oparte na starszych lekach, m. in. bendamustynie w skojarzeniu z prednizonem lub z bortezumibem i deksametazonem.</p>
PGSz 2021 [Giannopoulos 2021]	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych leczonych wcześniej lenalidomidem (w tym w ramach leczenia podtrzymującego) <u>w przypadku pierwszej wznowy/progresji</u> zalecane jest stosowanie schematów terapii: pomalidomid + bortezumib + deksametazon, daratumumab + bortezumib + deksametazon i karfilzomib + deksametazon. U wybranych pacjentów, u których skuteczność auto-HSCT trwała co najmniej 2 lata rekomenduje się ponowną indukcję i auto-HSCT (w przypadku braku przeciwwskazań). U chorych nieleczonych wcześniej bortezumibem lub w przypadku braku przeciwwskazań do ponownego jego zastosowania można rozważyć zastosowanie panobinostatu z bortezumibem i deksametazonem. <p>U chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub bez oporności na lenalidomid <u>w przypadku pierwszej wznowy/progresji</u> zaleca się zastosowanie następujących terapii: daratumumab + bortezumib + deksametazon, karfilzomib + lenalidomid + deksametazon, a w dalszej kolejności iksazomib + lenalidomid + deksametazon i elotuzumab + lenalidomid + deksametazon.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku <u>wznowy/progresji</u> po dwóch liniach terapii rekomendowane są następujące opcje leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ elotuzumab + lenalidomid + deksametazon lub iksazomib + lenalidomid + deksametazon; ○ karfilzomib + deksametazon, bortezumib + deksametazon, daratumumab + bortezumib + deksametazon; ○ daratumumab w monoterapii; ○ belantamab mafodotin; ○ bendamustyna; ○ allo-HSCT (w przypadku występowania czynników wysokiego ryzyka i dobrego stanu biologicznego); ○ schemat DT-PACE (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) z następową konsolidacją lub allo-HSCT; ○ udział w badaniach klinicznych.
Wytyczne międzynarodowe	

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia																																		
IMWG 2021 (międzynarodowe) [Moreau 2021]	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia opornego/nawrotowego MM:</p> <ul style="list-style-type: none"> Najistotniejszym zagadnieniem w leczeniu wznowy szpiczaka mnogiego (lub choroby opornej) jest występowanie oporności na lenalidomid lub jej brak, choć w przyszłości może także wzrosnąć znaczenie występowania oporności na daratumumab. W przypadku pierwszej wznowy szpiczaka, jeśli nie stwierdzono oporności na lenalidomid, zalecanymi schematami terapii są daratumumab + lenalidomid + deksametazon lub karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (1A). Jeśli choroba jest oporna na lenalidomid, rekomenduje się zastosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub karfilzomib i deksametazon w skojarzeniu z daratumumabem lub izatuksymabem (1A). U wybranych pacjentów można także rozważyć ratunkowe autogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku. W przypadku trzeciej i dalszych linii terapii zalecane jest użycie schematów terapii rozważanych, lecz nie użytych w pierwszej linii leczenia. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych rekomendacje obejmują także schematy izatuksymab + pomalidomid + deksametazon, daratumumab + karfilzomib + deksametazon, daratumumab + pomalidomid + deksametazon i izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (1A). Poza wymienionymi terapiami wytyczne IMWG wymieniają także inne kombinacje leków, dla których rekomendacje są słabsze, oraz terapie eksperymentalne, w tym m. in. CAR-T lub wenetoklaks. Schematy leczenia zalecane w drugiej i dalszych liniach leczenia szpiczaka plazmocytoowego 																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="353 587 1200 635">Preferowane schematy terapii</th> <th data-bbox="1200 587 2045 635">Inne opcje leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="353 635 2045 683" style="text-align: center;"><u>Pierwsza wznowa[^]</u></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="353 683 2045 722"> <ul style="list-style-type: none"> brak oporności na lenalidomid </td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 722 1200 762">daratumumab + lenalidomid + deksametazon (1A)</td> <td data-bbox="1200 722 2045 762">daratumumab + bortezomib + deksametazon (1B)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 762 1200 802">karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (1A)</td> <td data-bbox="1200 762 2045 802">karfilzomib + deksametazon (1B)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1200 802 2045 842">daratumumab + karfilzomib + deksametazon (1B)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1200 842 2045 882">izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (1B)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1200 882 2045 922">iksazomib + lenalidomid + deksametazon (1B)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1200 922 2045 962">elotuzumab + lenalidomid + deksametazon (1B)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1200 962 2045 1002">pomalidomid + bortezomib + deksametazon (1B)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1200 1002 2045 1042">selinexor + bortezomib + deksametazon (1B)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1200 1042 2045 1082"><u>W przypadku niedostępności daratumumabu, izatuksymabu lub karfilzomibu:</u></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1200 1082 2045 1121">lenalidomid + deksametazon</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1200 1121 2045 1161">bortezomib + deksametazon</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1200 1161 2045 1201">bortezomib + talidomid + deksametazon</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1200 1201 2045 1241">bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1200 1241 2045 1281">bortezomib + melfalan + prednizon</td> </tr> </tbody> </table>	Preferowane schematy terapii	Inne opcje leczenia	<u>Pierwsza wznowa[^]</u>		<ul style="list-style-type: none"> brak oporności na lenalidomid 		daratumumab + lenalidomid + deksametazon (1A)	daratumumab + bortezomib + deksametazon (1B)	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (1A)	karfilzomib + deksametazon (1B)		daratumumab + karfilzomib + deksametazon (1B)		izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (1B)		iksazomib + lenalidomid + deksametazon (1B)		elotuzumab + lenalidomid + deksametazon (1B)		pomalidomid + bortezomib + deksametazon (1B)		selinexor + bortezomib + deksametazon (1B)		<u>W przypadku niedostępności daratumumabu, izatuksymabu lub karfilzomibu:</u>		lenalidomid + deksametazon		bortezomib + deksametazon		bortezomib + talidomid + deksametazon		bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon		bortezomib + melfalan + prednizon	
Preferowane schematy terapii	Inne opcje leczenia																																		
<u>Pierwsza wznowa[^]</u>																																			
<ul style="list-style-type: none"> brak oporności na lenalidomid 																																			
daratumumab + lenalidomid + deksametazon (1A)	daratumumab + bortezomib + deksametazon (1B)																																		
karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (1A)	karfilzomib + deksametazon (1B)																																		
	daratumumab + karfilzomib + deksametazon (1B)																																		
	izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (1B)																																		
	iksazomib + lenalidomid + deksametazon (1B)																																		
	elotuzumab + lenalidomid + deksametazon (1B)																																		
	pomalidomid + bortezomib + deksametazon (1B)																																		
	selinexor + bortezomib + deksametazon (1B)																																		
	<u>W przypadku niedostępności daratumumabu, izatuksymabu lub karfilzomibu:</u>																																		
	lenalidomid + deksametazon																																		
	bortezomib + deksametazon																																		
	bortezomib + talidomid + deksametazon																																		
	bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon																																		
	bortezomib + melfalan + prednizon																																		

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia	
	<ul style="list-style-type: none"> choroba oporna na lenalidomid 	
	pomalidomid + bortezomib + deksametazon (1A)	daratumumab + bortezomib + deksametazon (1B)
	daratumumab + karfilzomib + deksametazon (1A)	karfilzomib + deksametazon (1B)
	izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (1A)	karfilzomib + pomalidomid + deksametazon (1C)
		daratumumab + pomalidomid + deksametazon (1C)
		iksazomib + pomalidomid + deksametazon (1C)
	<u>W przypadku niedostępności daratumumabu, izatuksymabu, karfilzomibu lub pomalidomidu:</u>	
	bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon	
	bortezomib + deksametazon	
	bortezomib + melfalan + prednizon	
<u>Druga i następne wznowy</u>		
	jedna z opcji terapii pierwszej linii, która nie była wcześniej zastosowana	<u>Terapie zarejestrowane:</u>
	izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (1A)	selinexor
	daratumumab + karfilzomib + deksametazon (1A)	panobinostat + inhibitory proteasomów
	daratumumab + pomalidomid + deksametazon (1A)	bortezomib + deksametazon + talidomid + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd
	izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (1A)	belantamab mafodotin (4 linie terapii)
	elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (1B)	<u>Terapie eksperymentalne:</u>
	karfilzomib + pomalidomid + deksametazon (1B)	melflufen
	<u>W przypadku niedostępności daratumumabu, karfilzomibu lub elotuzumabu:</u>	
	pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon	wenetoklaks [t(11;14) lub wysoka ekspresja BCL2)
	pomalidomid + deksametazon	

^ u wybranych, kwalifikujących się do takiej terapii pacjentów, można rozważyć ratunkowe autogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia
-------------------	--------------------

EHA/ESMO 2021 Rekomendacje dotyczące leczenia nawrotowego MM:

(Europa)

[Dimopoulos 2021, Dimopoulos 2022]

- Zalecane przez ekspertów leczenie jest zróżnicowane w zależności od otrzymywanej przez pacjenta terapii pierwszej linii, a także od występowania oporności na zastosowane leczenie.
- U chorych po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku kostnego, po której zastosowano leczenie podtrzymujące lenalidomidem, u których wystąpiła pierwotna remisja o długości co najmniej 36 miesięcy można rozważyć **powtórny procedurę przeszczepienia komórek szpiku** (konsensus ekspertów).
- Pacjenci, którzy w pierwszej linii leczenia otrzymali schemat oparty na bortezomibie bez lenalidomidu lub daratumumabu powinni otrzymać leczenie zawierające **lenalidomid i deksametazon**, przykładowo w skojarzeniu z **karfilzomibem, daratumumabem** lub **elotuzumabem** [I, A]. W przypadku schematu z daratumumabem odnotowano najkorzystniejszy wpływ na PFS, choć jedynie schematy z karfilzomibem i elotuzumabem wydłużyły przeżycia całkowite w porównaniu z samym lenalidomidem i deksametazonem.
- Pacjenci oporni na lenalidomid mogą w drugiej linii otrzymać jeden ze schematów leczenia: **pomalidomid + bortezomib + deksametazon** [I, A] – najkorzystniejszy wpływ na PFS wśród terapii zatwierdzonych przez EMA; **daratumumab + karfilzomib + deksametazon** [I, A]- najkorzystniejszy wpływ na PFS, terapia niezatwierdzona przez EMA; **izatuksymab + karfilzomib + deksametazon** [I, A]- terapia niezatwierdzona przez EMA; **selinexor + bortezomib + deksametazon** [I, A]- terapia niezatwierdzona przez EMA.
- Odpowiednią opcją dla pacjentów z t(11;14), u których nie powiodła się terapia lenalidomidem, a których choroba jest wrażliwa na inhibitory proteazy, jest schemat **wenetoklaks + bortezomib + deksametazon**, jeśli jest dostępny [I, A]. Zalecenie to obejmuje drugą i dalsze linie leczenia.

Zalecane schematy drugiej linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim w zależności od wcześniej stosowanego leczenia oraz występowania wrażliwości lub oporności na zastosowane wcześniej leki:

Schemat leczenia	Rekomendacja
Leczenie drugiej linii po schemacie bortezomib + lenalidomid + deksametazon	
• Choroba wrażliwa na lenalidomid	
karfilzomib + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
daratumumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
elotuzumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
pomalidomid + bortezomib + deksametazon	[I, A]
daratumumab + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
izatuksymab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
iksazomib + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
selinexor + bortezomib + deksametazon	[I, A]
Choroba oporna na lenalidomid	
pomalidomid + bortezomib + deksametazon	[I, A]
daratumumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
izatuksymab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia	
	selinexor + bortezomib + deksametazon	[I, A]
	<ul style="list-style-type: none"> Choroba wrażliwa na bortezomib 	
	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
	daratumumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
	elotuzumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
	pomalidomid + bortezomib + deksametazon	[I, A]
	daratumumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
	daratumumab + bortezomib + deksametazon	[I, A]
	izatuksymab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
	selinexor + bortezomib + deksametazon	[I, A]
	wenetoklaks + bortezomib + deksametazon®	[I, A]
	<ul style="list-style-type: none"> Choroba oporna na lenalidomid i bortezomib 	
	daratumumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
	izatuksymab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
	<u>Leczenie drugiej linii po schemacie daratumumab + lenalidomid + deksametazon^A</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> Choroba wrażliwa na lenalidomid 	
	pomalidomid + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
	lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
	elotuzumab + lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
	iksazomib + lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
	selinexor + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
	wenetoklaks + bortezomib + deksametazon®	konsensus ekspertów
	<ul style="list-style-type: none"> Choroba oporna na lenalidomid 	

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia	
	pomalidomid + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
	lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
	selinexor + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
	wenetoklaks + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
	Leczenie drugiej linii po schemacie daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizolon^ lub daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon^	
	<ul style="list-style-type: none"> Choroba wrażliwa na bortezomib 	
	elotuzumab + lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
	iksazomib + lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
	bortezomib + lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
	selinexor + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
	lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów
	wenetoklaks + bortezomib + deksametazon [@]	konsensus ekspertów
	<ul style="list-style-type: none"> Choroba oporna na bortezomib 	
	elotuzumab + lenalidomid + deksametazon	konsensus ekspertów

[@]-zalecane u pacjentów z t(11;14); [^]- za chorobą oporną na daratumumab uznaje się przypadki progresji szpiczaka w trakcie comiesięcznej terapii daratumumabem.

- W trzeciej i dalszych liniach leczenia u pacjentów leczonych wcześniej lub opornych na zarówno bortezomib, jak i lenalidomid, należy stosować jeden ze schematów: **daratumumab + karfilzomib + deksametazon** [I, A], **izatuksymab + pomalidomid + deksametazon** [I, A], **izatuksymab + karfilzomib + deksametazon** [I, A] lub **elotuzumab + pomalidomid + deksametazon** [II, B].
- W przypadku pacjentów z chorobą potrójnie oporną opcjami terapii pozostają **selinexor + deksametazon** oraz **belantamab manfodotin w monoterapii** [II, B]. Obecnie trwają badania nad innymi opcjami terapii, m. in. CAR-T, których wyniki mogą w przyszłości wpłynąć na opublikowane rekomendacje.

Zalecane schematy trzeciej i dalszych linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim w zależności od występowania wrażliwości lub oporności na zastosowane wcześniej leki

Schemat leczenia	Rekomendacja
Choroba oporna na lenalidomid i bortezomib	
daratumumab + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
izatuksymab + pomalidomid + deksametazon	[I, A]

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia	
	elotuzumab + pomalidomid + deksametazon	[II, B]
	izatuksymab + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
	daratumumab + pomalidomid + deksametazon [@]	[II, B]
	<u>Choroba oporna na lenalidomid i wrażliwa na bortezomib</u>	
	daratumumab + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
	izatuksymab + pomalidomid + deksametazon	[I, A]
	elotuzumab + pomalidomid + deksametazon	[II, B]
	izatuksymab + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
	daratumumab + pomalidomid + deksametazon	[II, B]
	daratumumab + bortezomib + deksametazon	[I, A]
	selinexor + bortezomib + deksametazon	[I, A]
	wenetoklaks + bortezomib + deksametazon [#]	[I, A]
	<u>Leczenie alternatywne (mniej preferowane)</u>	
	pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon	[II, B]
	daratumumab	[I, A]
	<u>Choroba potrójnie oporna (na inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące i przeciwciała monoklonalne anti-CD38)</u>	
	selinexor + deksametazon	[II, B]
	belantamab mafodotin	[II, B]

@- dla tego schematu leczenia dostępne są jedynie wyniki badań IB, a wyniki badań fazy III mają być opublikowane w 2021 r.; # - zalecane u pacjentów z t(11;14) lub wysokim poziomem BCL2.

SITC 2020
(międzynarodowe)
[Shah 2020]

Rekomendacje dotyczące stosowania immunoterapii w leczeniu MM:

- W przypadku **daratumumabu** zalecenia dla pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym obejmują:
 - schemat skojarzony z **bortezomibem i deksametazonem** u chorych leczonych wcześniej jedną linią terapii;
 - schemat skojarzony z **pomalidomidem i deksametazonem** u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 2 liniami terapii, w tym lenalidomidem i inhibitorem proteasomów;
 - **w monoterapii** u chorych leczonych wcześniej co najmniej 3 liniami terapii, w tym inhibitorem proteasomów i lekami immunomodulującymi oraz u pacjentów podwójnie opornych na inhibitory proteasomów i leki immunomodulujące;
 - schemat skojarzony z **karfilzomibem i deksametazonem** u pacjentów opornych na leki immunomodulujące i bortezomib – terapia do rozważenia na podstawie nowych danych z badań klinicznych.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytwego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> Zalecenia SITC obejmują także elotuzumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (po 1-3 liniach wcześniejszej terapii) lub z pomalidomidem i deksametazonem (po co najmniej 2 liniach wcześniejszej terapii). Terapia ta nie jest zalecana u pacjentów z gwałtownie postępującym obciążeniem chorobą. Inną opcją leczenia pacjentów po co najmniej 2 liniach wcześniejszej terapii jest izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem. Brak jest wystarczających danych klinicznych do sformułowania zaleceń dotyczących stosowania tego schematu leczenia u pacjentów, u których wystąpiła progresja po leczeniu daratumumabem. U chorych, którzy otrzymali wcześniej wiele linii leczenia (włącznie z allo-HSCT) można rozważyć zastosowanie terapii CAR T. Eksperti SITC nie sformułowali zaleceń dotyczących zastosowania przeciwciał dwuspecyficznych, koniugatów przeciwciał i leków oraz szczepień przeciwnowotworowych u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozymem.
ASCO/CCO 2019 (USA, Kanada) <i>[Mikhael 2019]</i>	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia nawrotowego MM:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie biochemicznego nawrotu MM powinno być zindywidualizowane. Pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu (wysokie ryzyko cytogenetyczne, wczesny nawrót po HSCT/leczeniu wstępnym) powinni niezwłocznie rozpocząć leczenie. W przypadku choroby z powolną progresją (<i>slowly progressive</i>) lub nawrotu bezobjawowego zalecana jest ścisła obserwacja. Wszyscy pacjenci z nawrotem klinicznym i objawami szpiczaka powinni być niezwłocznie poddani leczeniu. W leczeniu pierwszego nawrotu powinna zostać zastosowana terapia trójlekowa (<i>triplet therapy</i>), jakkolwiek należy brać pod uwagę tolerancję zwiększonej toksyczności przez pacjenta. Terapia trójlekowa jest definiowana jako schemat obejmujący 2 nowe leki (w tym Pls, IMiDs lub MABs) i steroid. Leczenie nawrotu MM może być prowadzone do progresji choroby. Dane naukowe są niewystarczające aby zalecać uzależnienie czasu trwania terapii od ryzyka (<i>risk-based</i>) zamiast od odpowiedzi (<i>response-based</i>), w tym od MRD. W wyborze leczenia pierwszego nawrotu należy uwzględnić wcześniejsze terapie. Należy rozważyć zastosowanie schematu opartego na MAB w skojarzeniu z IMiD i/lub PI. Ze względu na tolerancję i współchorobowość preferowane są schematy trójlekowe. U pacjentów w nawrocie kwalifikujących się do przeszczepu należy zaproponować auto-HSCT, o ile nie został przeprowadzony po pierwotnej terapii indukcyjnej. Powtórny HSCT można rozważyć u chorych z nawrotem jeżeli PFS po pierwszym przeszczepie wynosiło co najmniej 18 miesięcy. Powtórna ocena ryzyka powinna być przeprowadzona w momencie nawrotu i powinna obejmować ocenę szpiku kostnego z badaniem FISH pod kątem oceny nieprawidłowości cytogenetycznych związanych z progresją, w tym 17p i 1q. Badanie FISH nie musi być powtarzane dla nieprawidłowości (translokacji i trisomii) stwierdzonych pierwotnie. Zaleca się także przeprowadzenie/rozważenie przeprowadzenia oceny innych czynników ryzyka. U chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym wstępnym leczeniem powinna być terapia trójlekowa (skojarzenie PI, IMiD i leku steroidowego), następnie 1 lub 2 auto-HSCT, następnie – terapia podtrzymująca oparta na PI, prowadzona do progresji. U chorych z niewydolnością nerek dawkowanie leków powinno być modyfikowane w oparciu o klirens nerkowy. U chorych z białaczką plazmatycznokomórkową lub chorobą pozaszpikową może być przydatna chemioterapia cytotoksyczna. W ocenie odpowiedzi na leczenie należy stosować zmodyfikowane kryteria IMWG. Ocenie powinny podlegać wszystkie mierzalne parametry, w tym analiza łańcuchów lekkich i ciężkich. Wszystkie odpowiedzi (z wyjątkiem szpiku i obrazowej) powinny być potwierdzone wg kryteriów IMWG. Ocena odpowiedzi powinna być przeprowadzana po jednym cyklu terapii. Jeżeli widoczny jest trend w kierunku odpowiedzi, ocena może być przeprowadzana po każdym kolejnym cyklu, a rzadziej w przypadku pacjentów w <i>plateau</i>. <p>Ponadto w wytycznych zaznaczono, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> Niejasne pozostaje, która z terapii trójlekowych jest najlepsza, jak również nieznaną jest najlepsza sekwencja terapii trój- i dwulekowych u chorych na szpiczaka nawrotowego lub opornego. Większość pacjentów otrzymuje od 2 do > 10 linii terapii choroby nawrotowej. Z tego względu ogólna strategia postępowania polega na stosowaniu wszystkich zatwierdzonych leków sekwencyjnie, w racjonalnych kombinacjach (tj.: IMiD + PI + steroid, następnie IMiD II generacji + MAB + steroid, następnie PI II generacji + lek alkilujący + steroid itd.). Włączenie do badania klinicznego jest preferowane na każdym etapie leczenia, w szczególności u chorych po mnogich nawrotach, z opornością na IMiDs, Pls i MABs. Dodatkowo można rozważyć zastosowanie chemioterapeutyków, takich jak cyklofosfamid, melfalan i panobinostat. Na wybór schematu terapii wpływają takie czynniki jak dostępność, wcześniejsza terapia i profil toksyczności.
Kyprolis (karfilzomib)	w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> Oдноśnie wyboru leczenia pierwszego nawrotu: <ul style="list-style-type: none"> W 2017 roku opublikowano pracę (Beurden-Tan i wsp.), w której porównano 16 terapii; spośród nich jako 3 najlepsze wskazano terapie trójlekowe – skojarzenia lenalidomidu i deksametazonu z daratumumabem, karfilzomibem i elotuzumabem. Pacjenci, u których do nawrotu doszło później niż po roku od leczenia prawdopodobnie odpowiedzą ponownie na tę samą terapię, natomiast jeżeli do nawrotu dochodzi w trakcie leczenia lub do roku od jego ukończenia należy uznać że chorzy wykazują mniejszą wrażliwość na dane leki i uwzględnić to w wyborze kolejnej terapii.
Wytyczne krajowe (kraje Europy, Ameryki Płn.)	
NCCN 5.2022 (USA) [NCCN 5.2022]	Rekomendacje dotyczące leczenia nawrotowego MM: <ul style="list-style-type: none"> Jako leczenie preferowane u chorych leczonych wcześniej co najmniej jedną linią terapii wymieniane są schematy trójlekowe z bortezomibem, karfilzomibem, daratumumabem, izatuksymabem lub iksazomibem.
Schematy leczenia stosowane u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych co najmniej jedną linią terapii:	
Schemat leczenia	
Kategoria rekomendacji NCCN	
Leczenie preferowane	
bortezomib + lenalidomid + deksametazon	2a
karfilzomib + lenalidomid + deksametazon®	1
daratumumab [^] + bortezomib + deksametazon	1
daratumumab [^] + karfilzomib + deksametazon	1
daratumumab [^] + lenalidomid + deksametazon	1
izatuksymab-irfc + karfilzomib + deksametazon [#]	1
iksazomib + lenalidomid + deksametazon®	1
iksazomib + pomalidomid + deksametazon [po 2 liniach, w tym IMiD i PI i z progresją po/w trakcie ukończenia ostatniej terapii]	2a
pomalidomid + bortezomib + deksametazon [po 2 liniach, w tym IMiD i PI i z progresją po/w trakcie ukończenia ostatniej terapii]	1
izatuksymab-irfc + pomalidomid + deksametazon	1
daratumumab + pomalidomid + deksametazon	1
Terapie alternatywne	
bendamustyna + bortezomib + deksametazon	2a
bendamustyna + lenalidomid + deksametazon	2a

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia	
	bortezomib + doksorubicyna liposomalna + deksametazon	1
	bortezomib + cyklofosfoamid + deksametazon	2a
	karfilzomib + cyklofosfoamid + deksametazon	2a
	karfilzomib (2x/ tydzień) + deksametazon	1
	cyklofosfamid + lenalidomid + deksametazon	2a
	daratumumab^ + cyklofosfamid + bortezomib + deksametazon	2a
	elotuzumab + bortezomib + deksametazon	2a
	elotuzumab + lenalidomid + deksametazon®	1
	elotuzumab + pomalidomid + deksametazon [po 2 liniach w tym lenalidomidzie i PI]	2a
	selinexor + bortezomib + deksametazon (1x/ tydzień)	1
	pomalidomid + karfilzomib + deksametazon [po 2 liniach, w tym IMiD i PI i z progresją po/w trakcie ukończenia ostatniej terapii]	2a
	pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon [po 2 liniach, w tym IMiD i PI i z progresją po/w trakcie ukończenia ostatniej terapii]	2a
	Leczenie możliwe do zastosowania w określonych okolicznościach	
	bendamustyna	2a
	bortezomib + deksametazon	1
	karfilzomib + cyklofosfamid + talidomid + deksametazon	2a
	karfilzomib (1x/ tydzień) + deksametazon	2a
	wysokie dawki cyklofosfamidu	2a
	iksazomib + deksametazon	2a
	lenalidomid + deksametazon##	1
	selinexor + daratumumab^ + deksametazon	2a
	wenetoklaks + deksametazon [tylko u pacjentów z t(11;14)]	2a
	selinexor + karfilzomib + deksametazon	2a
	pomalidomid + + deksametazon [po 2 liniach, w tym IMiD i PI i z progresją po/w trakcie ukończenia ostatniej terapii]	1

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia	
	selinexor + pomalidomid + deksametazon [po 2 liniach, w tym IMiD i PI i z progresją po/w trakcie ukończenia ostatniej terapii]	2a
	deksametazon + cyklofosamid + etopozyd + cisplatyna (DCEP)[w leczeniu agresywnego MM]	2a
	deksametazon + talidomid + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosamid + etopozyd (DT-PACE) ± bortezomib (VT-PACE)	2a
	daratumumab [po ≥ 3 liniach, w tym IMiD i PI, z podwójną opornością na IMiD i PI]	2a
	Udział w badaniach klinicznych	
	<p>® w badaniach dla tych schematów uczestniczyli głównie pacjenci nieleczeni wcześniej lenalidomidem lub z chorobą wrażliwą na lenalidomid; ^ w tym preparat do infuzji dożylnych oraz w preparacie z hialuronidazą-fihj do wstrzyknięcia podskórnego (o odmiennym dawkowaniu); # terapia wskazana u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomów; & terapia wskazana u pacjentów, którzy otrzymali w przeszłości co najmniej 2 linie terapii, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, u których wystąpiła progresja choroby podczas ostatniej linii terapii lub w ciągu 60 dni od jej zakończenia; > terapia wskazana u pacjentów, którzy otrzymali w przeszłości co najmniej 4 linie terapii, w tym przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący; > terapia wskazana u pacjentów, którzy otrzymali w przeszłości co najmniej 2 linie terapii, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów; @@ terapia wskazana u pacjentów, którzy otrzymali w przeszłości co najmniej 4 linie terapii, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne anti-CD38; ### u pacjentów z nietolerancją glikokortykosteroidów rozważ użycie lenalidomidu lub pomalidomidu w monoterapii; && terapia wskazana u pacjentów, którzy otrzymali w przeszłości co najmniej 2 linie terapii, w tym bortezomib i lek immunomodulujący; >> terapia wskazana u pacjentów, którzy otrzymali w przeszłości co najmniej 3 linie terapii, w tym inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący, których choroba jest podwójnie oporna na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący; >> terapia wskazana u pacjentów, którzy otrzymali w przeszłości co najmniej 4 linie terapii, których choroba jest oporna na co najmniej 2 inhibitory proteasomów, co najmniej 2 leki immunomodulujące i na przeciwciało monoklonalne anti-CD38; @@@ terapia ogółem przeznaczona dla pacjentów z agresywnym szpiczakiem plazmocytowym.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autorzy wytycznych zwracają uwagę, że przedstawione terapie należy rozpatrywać w kontekście nawrotu klinicznego choroby. Jeśli wymieniony powyżej schemat leczenia był użyty jako pierwotna terapia indukcyjna, a nawrót szpiczaka nastąpił po > 6 miesiącach, schemat ten można zastosować ponownie <p>Schematy leczenia stosowane u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych co najmniej trzy linie terapii:</p>	
	Schemat leczenia	
	Kategoria rekomendacji NCCN	
	Leczenie preferowane	
	belantamab mafodotin [po ≥ 4 liniach, w tym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38, PI i IMiD]	2a
	idecabtagene vicleuceel [po ≥ 4 liniach, w tym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38, PI i IMiD]	2a
	ciltacabtagene autoleuceel [po ≥ 4 liniach, w tym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38, PI i IMiD]	2a
	selinexor + deksametazon [po ≥ 4 liniach i z opornością na ≥ 2 PI, ≥ 2 IMiD i przeciwciała monoklonalne anti-CD38]	2a
<p>Panel ekspertów belgijskich 2020 (Belgia) [Vekemans 2022]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Według autorów wytycznych w diagnozie progresji lub wznowy szpiczaka należy opierać się na kryteriach IMWG z 2014 r. [IV, C]. Istotne jest rozróżnienie między bezobjawową wznową biochemiczną, wymagającą jedynie uważnej obserwacji, a wznową kliniczną, która wymaga podjęcia natychmiastowej terapii. • U pacjentów z wczesnym nawrotem choroby w wyborze terapii drugiej linii powinno się uwzględnić wiele czynników, w tym m. in. odpowiedź na wcześniejsze terapie oraz ich tolerancję. Zawsze należy proponować chorym udział w badaniach klinicznych. U pacjentów, którzy w pierwszej linii leczenia nie byli poddani ASCT, lub u których po zastosowaniu ASCT wystąpiła długotrwała remisja (≥ 36 miesięcy, jeśli była zastosowana terapia podtrzymująca), należy rozważyć zastosowanie ratunkowego ASCT. Strategia leczenia powinna opierać się na zmianie leków w stosunku do tych 	

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytwego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia
	<p>użytych w pierwszej linii terapii (inhibitory proteasomów/leki immunomodulujące). Terapie trójlekowe zapewniają dłuższy PFS w stosunku do schematów dwulekowych, które nie są zalecane szczególnie w przypadku pacjentów z czynnikami wysokiego ryzyka. Belgijscy eksperci zwracają uwagę, że przy coraz częstszym i dłuższym stosowaniu lenalidomidu w terapii pierwszej linii, pacjenci oporni na ten lek charakteryzują się o wiele gorszą prognozą w odniesieniu do PFS.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie ma obecnie opracowanych standardów leczenia w przypadku późniejszych nawrotów. Przy wyborze terapii należy uwzględnić potencjalne korzyści i ryzyko, by zminimalizować nadmierną toksyczność. Szczególnie złą prognozą charakteryzują się pacjenci z chorobą potrójnie-oporną. Ważne jest rozważenie uczestnictwa pacjenta w badaniu klinicznym. Główne opcje terapeutyczne przy dalszych wznowach opierają się na pomalidomidzie oraz daratumumabie.
	<p><u>Najczęściej stosowane terapie w przypadku nawrotu szpiczaka plazmocytowego</u></p>
	<p style="text-align: center;">Zalecane terapie nawrotu szpiczaka mnogiego</p>
	<p style="text-align: center;"><u>Pierwszy nawrót</u></p>
	<ul style="list-style-type: none"> Terapie oparte na lenalidomidzie
	<p style="text-align: center;">daratumumab + lenalidomid + deksametazon karfilzomib + lenalidomid + deksametazon iksazomib + lenalidomid + deksametazon elotuzumab + lenalidomid + deksametazon</p>
	<ul style="list-style-type: none"> Terapie oparte na inhibitorach proteasomów
	<p style="text-align: center;">daratumumab + bortezomib + deksametazon panobinostat + bortezomib + deksametazon bortezomib + pomalidomid + deksametazon</p>
	<p style="text-align: center;"><u>Drugi i kolejne nawoty</u></p>
	<ul style="list-style-type: none"> Terapie oparte na pomalidomidzie
	<p style="text-align: center;">pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon bortezomib + pomalidomid + deksametazon elotuzumab + pomalidomid + deksametazon izatuksymab + pomalidomid + deksametazon daratumumab + pomalidomid + deksametazon daratumumab w monoterapii daratumumab + karfilzomib + deksametazon izatuksymab+ karfilzomib + deksametazon</p>
	<ul style="list-style-type: none"> Terapie oparte na karfilzomibie

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wytoczne (region)	Kluczowe zalecenia
	karfilzomib + deksametazon (1 lub 2 razy w tygodniu)
Panel ekspertów szwajcarskich 2019 (Szwajcaria) <i>[Samaras 2019]</i>	<p><u>Leczenie nawrotu u pacjentów kwalifikujących się do auto-HSCT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schematy skojarzone 2- lub 3-lekowe, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ karfilzomib/lenalidomid/deksametazon, ○ iksazomib/lenalidomid/deksametazon, ○ daratumumab/lenalidomid/deksametazon; • Leczenie reindukujące w 3-lekowym schemacie skojarzonym i HDT (melfalan) – u pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się > 18 mies. po pierwszym auto-HSCT; • U młodych i sprawnych pacjentów można rozważyć allo-HSCT <p><u>Leczenie nawrotu u pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Powtórzenie schematu stosowanego w 1. linii, jeżeli był krótko stosowany i PFS > 12 mies. • U pacjentów po długotrwałej terapii 1. linii – kombinacje nowych leków, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ karfilzomib/lenalidomid/deksametazon, ○ karfilzomib/deksametazon, ○ elotuzumab/lenalidomid/deksametazon, ○ daratumumab/bortezomib/deksametazon, ○ lenalidomid/deksametazon +/- daratumumab, ○ panobinostat/bortezomib/deksametazon (rzadziej stosowany). <p><u>Leczenie późniejszych linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • elotuzumab/pomalidomid/deksametazon (leczenie III linii m.in. dla pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 2 terapiami, w tym IMiD i PI), • pomalidomid/deksametazon, • daratumumab (w III lub IV linii), • bendamustyna, • doksorubicyna liposomalna.
Konsensus mMSMART 2019 (USA) <i>[Gonsalves 2019]</i>	<p><u>Zalecenia dotyczące stosowania HSCT u chorych z nawrotem MM:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Opóźnienie auto-HSCT do pierwszego nawrotu jest bezpieczne i możliwe do przeprowadzenia, niemniej standardem pozostaje wykonanie auto-HSCT jako leczenia pierwszej linii (<i>upfront</i>) u chorych kwalifikujących się do tej procedury, w szczególności w grupie wysokiego ryzyka [LoE I, A]; w uzasadnieniu tej rekomendacji podkreślono m.in., że w badaniach RCT wykazano równoważność we wpływie na OS pomiędzy auto-HSCT w pierwszej linii względem auto-HSCT w pierwszym nawrocie, a nie względem całkowitej rezygnacji z auto-HSCT lub wykonania tej procedury w linii leczenia późniejszej niż druga. • Przeprowadzenie drugiego auto-HSCT, jako terapii ratunkowej, powinno być rozważone u chorych z MM, u których uzyskano odpowiedni czas trwania kontroli choroby dzięki pierwszemu auto-HSCT, tj. > 18 mies. bez leczenia podtrzymującego lub > 36 mies. z leczeniem podtrzymującym [LoE II, B]. • Rozważenie przeprowadzenia allo-HSCT jest sugerowane w ramach terapii ratunkowej pacjentów w wieku < 60 lat, z chorobą wysokiego ryzyka, u których doszło do wczesnego nawrotu po leczeniu indukcyjnym w pierwszej linii (<i>primary therapy</i>); najlepiej w ramach badania klinicznego [LoE I, C]; w uzasadnieniu tej rekomendacji zaznaczono m.in., że ocena allo-HSCT z kondycjonowaniem RIC jest ograniczona do badań retrospektywnych, których wyniki spójnie wskazują że pacjenci po mnogich nawrotach prawdopodobnie nie odnoszą jakiegokolwiek istotnej korzyści z ratunkowego allo-HSCT w porównaniu do ratunkowego auto-HSCT, co prawdopodobnie wynika z wyższej śmiertelności niezwiązanej z nawrotem choroby związanej z allo-HSCT; procedura allo-HSCT, jeżeli jest rozważana, powinna być wykonywana we wcześniejszej fazie choroby, u starannie wybranych pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka, najlepiej w ramach badania klinicznego.
Rekomendacje eksperckie	<p><u>Ogólne zalecenia dotyczące leczenia MM nawrotowego i/lub opornego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zasadniczo preferowane są terapie 3-lekowe; terapie 2-lekowe mogą być stosowane u chorych w złym stanie ogólnym (<i>frail</i>) lub pacjentów z chorobą o powolnym przebiegu (<i>indolent relapse</i>).

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia																								
evidence-based 2019 (USA) [Durer 2020]	<ul style="list-style-type: none"> Tę samą terapię lub lek można zastosować powtórnie, jeżeli do nawrotu doszło po wielu miesiącach wolnych od leczenia (np. jeżeli nawrót wystąpił po 2 latach przerwy w leczeniu po Rd, można rozważyć zastosowanie leczenia lenalidomidem w ramach schematu 3-lekowego (DRd, KRd, VRd, IRd, EloRd). Wyniki metaanalizy sieciowej badań RCT wskazują, że w leczeniu MM nawrotowego i/lub opornego najlepszą opcją terapii jest z najwyższym prawdopodobieństwem schemat DRd (w odniesieniu do PFS, OS i ORR), niemniej dla potwierdzenia tego wniosku konieczne są badania RCT. Zastosowanie auto-HSCT w nawrocie: u chorych kwalifikujących się do przeszczepu – do rozważenia u chorych, u których dotychczas nie przeprowadzono auto-HSCT; dane z badań wskazują na lepsze OS i PFS po drugim auto-HSCT jeżeli PFS po pierwszym auto-HSCT wynosiło > 18 mies. (jednak jeżeli nawrót wystąpił w trakcie leczenia podtrzymującego pacjent może nie odnieść korzyści z ratunkowego auto-HSCT). W przypadku wszystkich chorych na MM nawrotowego i/lub opornego, u których jest to możliwe, zdecydowanie zalecany jest udział w badaniach klinicznych oceniających nowsze leki i terapie. <p><u>Leczenie wczesnego nawrotu (po 1-3 liniach terapii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Oporni na lenalidomid: DVd, późniejszy nawrót: Dara-Pd, schematy oparte na pomalidomidzie (PCd, VPd, KPd, Pd), Kd, EloPd. Oporni na bortezomib: w pierwszym rzędzie należy rozważyć DRd; alternatywnie: EloRd, KRd, DPd; rozważając zastosowanie IRd i Kd po niepowodzeniu leczenia bortezomibem należy mieć na uwadze, że pacjenci oporni na bortezomib byli wykluczani z badań TOURMALINE MM1 (IRd vs Rd) i ENDEAVOR (Kd vs Vd). Odpowiadający na lenalidomid (<i>lenalidomide-sensitive</i>): najbardziej skuteczne opcje to prawdopodobnie DRd i DVd; inne akceptowalne schematy to KRd, IRd, VRd, EloRd i oparte na pomalidomidzie (Pd, KPd and VPd). Odpowiadający na bortezomib (<i>bortezomibe-sensitive</i>): DVd, DRd, KRd, IRd, EloRd, VRd, DPd; jeśli konieczne jest zastosowanie schematu 2-lekowego można rozważyć Rd i Kd. Podwójnie oporni (na lenalidomid i bortezomib): IMiDs nowej generacji (pomalidomid), Pls (karfilzomib, iksazomib) i MABs (daratumumab, elotuzumab); odpowiednie schematy do rozważenia obejmują: Dara-Pd, KPd, PCd, Pd, Dd. <p><u>Leczenie późnego nawrotu (po >3 liniach terapii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Oporni na VRd: jeżeli do nawrotu doszło w trakcie terapii VRd najlepszymi opcjami mogą być DRd lub DVd; inne opcje obejmują DPd, KPd, PCd, daratumumab w monoterapii lub pomalidomid z deksametazonem (Pd). Odpowiadający na VRd: pacjenci mogą odnieść korzyść z terapii DRd, DVd, KRd, KPd, IRd, EloRd, PCd i VPd. Oporni na ≥3 leki (lenalidomid, bortezomib, karfilzomib, daratumumab): CAR-T, Selinexor-dex, Venetoclax-dex, Venetoclax-Vd; do rozważenia CAR-T (BCMA) lub przeciwciała BITE (anty-BCMA). <p><u>Szczegółowe zalecenia dotyczące chorych opornych na poszczególne leki:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Oporność na:</th> <th>lenalidomid (R-refractory)</th> <th>bortezomib (V-refractory)</th> <th>lenalidomid i bortezomib (RV-refractory)</th> <th>daratumumab, lenalidomid i bortezomib (Dara-RV-refractory)</th> <th>elotuzumab, lenalidomid i bortezomib (Elo-RV-refractory)</th> <th>lenalidomid, bortezomib, daratumumab i karfilzomib (R, V, Dara, K-refractory)</th> <th>≥4-5 leków</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schematy 3-lekowe (preferowane)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> DVd DPd EloPd PCd VPd KPd VCd </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> DRd EloRd KRd </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> DPd EloPd KPd PCD IPd </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> KPd IPd EloPd PCD PVd (???) </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> DPd KPd IPd PCD </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> EloPd PCD IPd </td> <td> <i>off-label:</i> <ul style="list-style-type: none"> Ven-d Ven-Vd </td> </tr> <tr> <td>Schematy</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Pd </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Rd </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Kd </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Kd </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Dara </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Pd </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Selinexor- </td> </tr> </tbody> </table>	Oporność na:	lenalidomid (R-refractory)	bortezomib (V-refractory)	lenalidomid i bortezomib (RV-refractory)	daratumumab, lenalidomid i bortezomib (Dara-RV-refractory)	elotuzumab, lenalidomid i bortezomib (Elo-RV-refractory)	lenalidomid, bortezomib, daratumumab i karfilzomib (R, V, Dara, K-refractory)	≥4-5 leków	Schematy 3-lekowe (preferowane)	<ul style="list-style-type: none"> DVd DPd EloPd PCd VPd KPd VCd 	<ul style="list-style-type: none"> DRd EloRd KRd 	<ul style="list-style-type: none"> DPd EloPd KPd PCD IPd 	<ul style="list-style-type: none"> KPd IPd EloPd PCD PVd (???) 	<ul style="list-style-type: none"> DPd KPd IPd PCD 	<ul style="list-style-type: none"> EloPd PCD IPd 	<i>off-label:</i> <ul style="list-style-type: none"> Ven-d Ven-Vd 	Schematy	<ul style="list-style-type: none"> Pd 	<ul style="list-style-type: none"> Rd 	<ul style="list-style-type: none"> Kd 	<ul style="list-style-type: none"> Kd 	<ul style="list-style-type: none"> Dara 	<ul style="list-style-type: none"> Pd 	<ul style="list-style-type: none"> Selinexor-
Oporność na:	lenalidomid (R-refractory)	bortezomib (V-refractory)	lenalidomid i bortezomib (RV-refractory)	daratumumab, lenalidomid i bortezomib (Dara-RV-refractory)	elotuzumab, lenalidomid i bortezomib (Elo-RV-refractory)	lenalidomid, bortezomib, daratumumab i karfilzomib (R, V, Dara, K-refractory)	≥4-5 leków																		
Schematy 3-lekowe (preferowane)	<ul style="list-style-type: none"> DVd DPd EloPd PCd VPd KPd VCd 	<ul style="list-style-type: none"> DRd EloRd KRd 	<ul style="list-style-type: none"> DPd EloPd KPd PCD IPd 	<ul style="list-style-type: none"> KPd IPd EloPd PCD PVd (???) 	<ul style="list-style-type: none"> DPd KPd IPd PCD 	<ul style="list-style-type: none"> EloPd PCD IPd 	<i>off-label:</i> <ul style="list-style-type: none"> Ven-d Ven-Vd 																		
Schematy	<ul style="list-style-type: none"> Pd 	<ul style="list-style-type: none"> Rd 	<ul style="list-style-type: none"> Kd 	<ul style="list-style-type: none"> Kd 	<ul style="list-style-type: none"> Dara 	<ul style="list-style-type: none"> Pd 	<ul style="list-style-type: none"> Selinexor- 																		

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia					
2-lekowe (dla chorych w złym stanie ogólnym – <i>frail</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Vd • Kd • Dd 	<ul style="list-style-type: none"> • Pd • Kd • Dd 	<ul style="list-style-type: none"> • Pd • Dara 	<ul style="list-style-type: none"> • Pd 	<ul style="list-style-type: none"> • Kd • Pd 	dex <ul style="list-style-type: none"> • w badaniach klinicznych: BiTE, CAR-T, CC-220

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych, w tym w polskich, terapią zalecaną u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym są przede wszystkim **schematy trójlekowe** uwzględniające nowoczesne leki (inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne). Wymieniane schematy leczenia najczęściej zawierają takie leki, jak **daratumumab**, **karfilzomib**, **bortezomib**, **lenalidomid**, **elotuzumab**, **pomalidomid**, **iksazomib**, **izatuksymab** oraz **deksametazon**, a w niektórych wytycznych (np. EHA-ESMO 2021) rekomendowane protokoły leczenia zawierały także **wenetoklaks** lub **selineksor**. Inną, wymienianą w części dokumentów opcją leczenia są także **schematy dwulekowe**, jak np. karfilzomib + deksametazon czy lenalidomid + deksametazon, choć niektórzy eksperci (np. *Vekemans 2022*) wspominają o ich gorszych wynikach leczenia w porównaniu do protokołów trójlekowych i nie zalecają ich szczególnie u pacjentów z czynnikami wysokiego ryzyka. W dalszych liniach leczenia rozważyć można także zastosowanie **daratumumabu** w monoterapii.

Część wytycznych, w tym polskie (PTOK 2020) w przypadku długiej remisji po zastosowanym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych zaleca powtórzenie **auto-HSCT**. U wybranych pacjentów w dobrym stanie klinicznym i z obecnymi czynnikami wysokiego ryzyka można rozważyć wykonanie **allogenicznego HSCT**. Innymi wymienianymi opcjami terapii, zwłaszcza w dalszych liniach, są **bendamustyna** (oraz inne schematy chemioterapii), **belantamab mafodotin** czy terapia **CAR-T**.

2.9.3 Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Leczenie szpiczaka plazmocyтового w Polsce jest finansowane w ramach programu lekowego „*Leczenie chorych na szpiczaka plazmocyowego (ICD-10: C90.0)*” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 21/06/2022), którego pełną treść przedstawiono w załączniku 8.2. oraz z użyciem substancji czynnych finansowanych w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym do Obwieszczenia MZ 21/06/2022) oraz dostępnych w ramach listy aptecznej. Obecnie w Polsce obowiązujące są wytyczne leczenia szpiczaka plazmocyowego Polskiej Grupy Szpiczakowej (opisane w rozdziale 2.9.2.1.2), którymi należy kierować się przy wyborze terapii.

W poniższej tabeli wyszczególniono schematy rekomendowane przez Polską Grupę Szpiczakową w pierwszej linii leczenia z zaznaczeniem sposobu ich finansowania.

Tabela 29. Sposób finansowania schematów pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytozowego rekomendowanych wg wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej.

Schemat rekomendowany wytycznymi PGSz	Warunki finansowania (wg MZ 21/06/2022).	
	program lekowy	katalog chemioterapii/lista apteczna
Pacjenci uprzednio nieleczeni (1 linia leczenia), niekwalifikujący się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych		
BP		✓
D-VMP*		
D-Rd*		
MPR-R		✓
MPT		✓
Rd*	✓	
VCd		✓
Vd		✓
VMP*		✓
VRd*	✓	
Pacjenci uprzednio nieleczeni (1 linia leczenia), kwalifikujący się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych		
CTd		✓
D-VTd*		
PAD*		✓
VTd*		✓
VCd*		✓
VRd*		

BP – bendamustyna + prednizon; CTd – cyklofosfamid + talidomid + deksametazon; D-VMP – daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizon; D-Rd – daratumumab + lenalidomid + deksametazon; D-VTd – daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon; MPR-R – melfalan + prednizon + lenalidomid; MPT – melfalan + prednizon + talidomid; PAD – bortezomib + antracyklina + deksametazon; Rd – lenalidomid + deksametazon; VCd – bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon; Vd – bortezomib + deksametazon; VRd – lenalidomid + bortezomib + deksametazon; VTd – bortezomib + talidomid + deksametazon;

* protokoły preferowane;

Dla pacjentów dostępne są prawie wszystkie schematy wskazane w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej jako zalecane w pierwszej linii leczenia. Wyjątek stanowią schematy:

- D-VMP [daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizon], DRd [daratumumab + lenalidomid + deksametazon], które są rekomendowane u chorych uprzednio nieleczonych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z auto-HSCT;

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

- D-VTd [daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon], VRd [lenalidomid + bortezomib + deksametazon], które są rekomendowane u chorych uprzednio nieleczonych kwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z auto-HSCT.

Większość schematów finansowana jest w ramach katalogu chemioterapii i/lub listy aptecznej, z wyjątkiem schematów Rd [lenalidomid + deksametazon] i VRd [lenalidomid + bortezomib + deksametazon] dostępnych dla pacjentów niekwalifikujący się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach programu lekowego.

W poniższej tabeli wyszczególniono substancje czynne i schematy rekomendowane przez Polską Grupę Szpiczakową w drugiej i dalszych liniach leczenia, z zaznaczeniem sposobu ich finansowania.

Tabela 30. Sposób finansowania schematów kolejnych linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego rekomendowanych wg wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej.

Schemat/substancja rekomendowana/a wytycznymi PGSz	Linia, w której jest rekomendowany wg wytycznych PGSz	Warunki finansowania (wg MZ 21/06/2022)
Pacjenci z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym		
belantamab mafodotin*	<ul style="list-style-type: none"> u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia (rejestracja: co najmniej cztery linie leczenia obejmujące inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący oraz przeciwciało antyCD38) 	
BBD*	<ul style="list-style-type: none"> u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> bendamustyna finansowana w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu ICD-10 C90.0 szpiczak mnogi, w drugiej i następnych liniach leczenia; bortezomib finansowany w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu ICD-10 C90.0 szpiczak mnogi, zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej (załącznik C.76); deksametazon finansowany w ramach listy aptecznej we wskazaniach pozarejestracyjnych: 1) nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające – w przypadkach innych niż określone w ChPL; 2) nowotwory złośliwe – premedykacja – w przypadkach innych niż określone w ChPL
BTP*	<ul style="list-style-type: none"> u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> bendamustyna finansowana w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu ICD-10 C90.0 szpiczak mnogi, w drugiej i następnych liniach leczenia; talidomid finansowany w ramach katalogu refundowanych substancji czynnych zawartych w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP; prednizon finansowany w ramach listy aptecznej we wskazaniu nowotwory złośliwe
daratumumab monoterapia*	<ul style="list-style-type: none"> u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia 	
DT PACE	<ul style="list-style-type: none"> u młodych chorych z perspektywą konsolidacji odpowiedzi przy użyciu transplantacji autologicznej lub allogenicznej 	<ul style="list-style-type: none"> talidomid finansowany w ramach katalogu refundowanych substancji czynnych zawartych w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP; deksametazon finansowany w ramach listy aptecznej we wskazaniach pozarejestracyjnych: 1) nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające – w przypadkach innych niż określone w ChPL; 2) nowotwory złośliwe – premedykacja – w przypadkach innych niż określone w ChPL; cisplatyna finansowana w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu ICD-10 C90.0 szpiczak mnogi (załącznik C.11); doksorubicyna finansowana w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu ICD-10 C90.0 szpiczak mnogi (załącznik C.20);

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Schemat/substancja rekomendowana/a wytycznymi PGSz	Linia, w której jest rekomendowany wg wytycznych PGSz	Warunki finansowania (wg MZ 21/06/2022)
		<ul style="list-style-type: none"> etopozyd finansowany w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu ICD-10 C90.0 szpiczak mnogi (załącznik C.24);
DVd*	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku pierwszej wznowy/ progresji u chorych opornych na lenalidomid u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia 	<p>w ramach programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ECOG 0-2 <u>ORAZ</u> 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 <u>LUB</u> ECOG 0-2 <u>ORAZ</u> pacjenci, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid
D-Rd^	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku pierwszej wznowy/ progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid 	
EloPD*	<ul style="list-style-type: none"> u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia 	
EloRd^	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku pierwszej wznowy/ progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid 	
IRd^	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku pierwszej wznowy/ progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid 	<p>w ramach programu lekowego: pacjenci spełniający kryteria do leczenia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem <u>ORAZ</u></p> <ol style="list-style-type: none"> u których występują aberracje cytogenetyczne z grupy wysokiego ryzyka, tj.: <ol style="list-style-type: none"> delecja w chromosomie 17- del(17p) <u>ALBO</u> translokacja t (4;14) <u>ALBO</u> translokacja t (14;16); <p><u>ORAZ</u></p> <ol style="list-style-type: none"> u których stosowano co najmniej dwa protokoły leczenia; u których stwierdzono brak oporności na lenalidomid;

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Schemat/substancja rekomendowana/a wytycznymi PGSz	Linia, w której jest rekomendowany wg wytycznych PGSz	Warunki finansowania (wg MZ 21/06/2022)
		4) którzy posiadają stan sprawności ECOG 0-2
IzaPD*	<ul style="list-style-type: none"> u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia 	
Kd*	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku pierwszej wznowy/ progresji u chorych opornych na lenalidomid u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia 	<p>w ramach programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, u których stosowano 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia (terapia indukująca, po której nastąpi przeszczep komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia) <u>ORAZ</u> z LVEF \geq 40% <u>ORAZ</u> stan sprawności ECOG 0-2
KRd^	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku pierwszej wznowy/ progresji u chorych nieleczonej wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid 	<p>w ramach programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, u których stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia <u>ORAZ</u> w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid) <u>ORAZ</u> 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 <u>ORAZ</u> pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych
PanoVd	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku pierwszej wznowy/ progresji u chorych opornych na lenalidomid 	
PCD	<ul style="list-style-type: none"> u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia 	
Pd*	<ul style="list-style-type: none"> u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia (rejestracja: u chorych u których stosowano wcześniej, co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący) 	<p>w ramach programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Schemat/substancja rekomendowana/a wytycznymi PGSz	Linia, w której jest rekomendowany wg wytycznych PGSz	Warunki finansowania (wg MZ 21/06/2022)
PVd*	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku pierwszej wznowy/ progresji u chorych opornych na lenalidomid u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia 	<p>w ramach programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu
RCd	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku pierwszej wznowy/ progresji u chorych opornych na lenalidomid 	
Rd	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku pierwszej wznowy/ progresji u chorych opornych na lenalidomid 	<p>w ramach programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> jeśli u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszej linii leczenia stosowano bortezomib <u>LUB</u> jeśli 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>LUB</u> jeśli stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia
RVd	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku pierwszej wznowy/ progresji u chorych opornych na lenalidomid 	
Vd*	<ul style="list-style-type: none"> u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> bortezomib finansowany w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu ICD-10 C90.0 szpiczak mnogi, zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej (załącznik C.76); deksametazon finansowany w ramach listy aptecznej we wskazaniach pozarejestrycyjnych: 1) nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające – w przypadkach innych niż określone w ChPL; 2) nowotwory złośliwe – premedykacja – w przypadkach innych niż określone w ChPL

BBD – bendamustyna + bortezomib + deksametazon; BTP – bendamustyna + talidomid + prednizon; CTd – cyklofosfamid + talidomid + deksametazon; D-VMP – daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizon; D-Rd – daratumumab + lenalidomid + deksametazon; DT PACE – talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd; DVD – daratumumab + bortezomib + deksametazon; D-VTd – daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon; EloPD – elotuzumab + pomalidomid + deksametazon; EloRd – elotuzumab + lenalidomid + deksametazon; IRd – iksazomib + lenalidomid + deksametazon; IzaPD – izatuzumab + pomalidomid + deksametazon; Kd – karfilzomib + deksametazon; KRd – karfilzomib + lenalidomid + deksametazon; MPR-R – melfalan + prednizon + lenalidomid; MPT – melfalan + prednizon + talidomid; PAD – bortezomib + antracyklina + deksametazon; PanoVd – panobinostat + bortezomib + deksametazon; PCD – pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon; Pd – pomalidomid + deksametazon; PVd – pomalidomid + bortezomib + deksametazon; RCd – lenalidomid + cyklofosfamid + deksametazon; Rd – lenalidomid + deksametazon; RVd – lenalidomid + bortezomib + deksametazon; Vd – bortezomib + deksametazon;

* protokoły preferowane/rekomendowane;

^ protokoły, które można rozważyć.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

W drugiej i kolejnych liniach leczenia polscy chorzy mają dostęp do leczenia uznanego przez ekspertów Polskiej Grupy Szpiczakowej jako preferowane lub które należy rozważyć oraz do terapii wskazywanych w tych wytycznych, jednak bez tak szczegółowej rekomendacji.

W ramach programu lekowego dostępne są schematy:

- DVd [daratumumab+ bortezomib +dekzametazon]:
 - w 2 linii leczenia pacjentów z ECOG 0-2, u których wcześniej zastosowano HSCT oraz bortezomib oraz
 - w 3 i 4 linii leczenia pacjentów z ECOG 0-2, u których wcześniej zastosowano leczenie obejmujące bortezomib i lenalidomid;
- IRd [iksazomib + lenalidomid + dekzametazon] – w ≥ 3 linii leczenia, u pacjentów spełniających kryteria do leczenia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem, z ECOG 0-2 i z brakiem oporności na lenalidomid i aberracjami cytogenetycznymi z grupy wysokiego ryzyka (delecja w chromosomie 17 - del(17p) lub translokacja t (4;14) lub translokacja t (14;16));
- Kd [karflizomib + dekzametazon] – w 2, 3 lub 4 linii leczenia (przy czym terapia indukująca, po której nastąpi przeszczep komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia) z ECOG 0-2 i LVEF $\geq 40\%$;
- KRd [karflizomib + lenalidomid + dekzametazon] – w 2, 3 lub 4 linii leczenia u pacjentów kwalifikujących się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, u których w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid) i u których 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;
- Pd [pomalidomid + deksametazon] – w ≥ 3 linii leczenia, u pacjentów, u których wcześniej stosowano schematy obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby;
- PVd [pomalidomid + bortezomib + dekzametazon] – w 2, 3 lub linii leczenia, u pacjentów, u których wcześniej stosowano schemat zawierający lenalidomid, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu;
- Rd [lenalidomid + deksametazon]:

- w 2 linii leczenia, u pacjentów, u których nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszej linii leczenia stosowano bortezomib lub
- w 2 linii leczenia, u pacjentów, u których 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 lub
- w 3 linii leczenia.

Ponadto w ramach katalogu chemioterapii i/lub listy aptecznej dostępne są następujące schematy:

- BBD [bendamustyna + bortezomib + deksametazon] – w ≥ 2 linii leczenia;
- BTP [bendamustyna + talidomid + prednizon] – w ≥ 2 linii leczenia;
- DT PACE [talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd] – zalecany przez PGŚz u młodych chorych z perspektywą konsolidacji odpowiedzi przy użyciu transplantacji autologicznej lub allogenicznej;
- Vd [bortezomib + deksametazon] – w ≥ 2 linii leczenia.

2.10 Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Pomimo znacznego postępu w leczeniu i wydłużeniu życia chorych ze szpiczakiem mnogim, nadal pozostaje on chorobą nieuleczalną i nawrotową. Objawy są nawracające i dotkliwe, obejmują schorzenia kości, ból, zmęczenie i nawracające zakażenia. Zgodnie z wynikami raportu „Szpiczak plazmocytowy. Doświadczenia i oczekiwania w stosunku do metod leczenia” większość przebadanych polskich chorych jako najbardziej istotne aspekty leczenia wymieniała uzyskanie trwałej remisji (34%), zatrzymanie postępu choroby (22%) oraz dostęp do nowoczesnych leków (17%). Poza skutecznością leczenia, ważnymi dla pacjentów i opiekunów obszarami są bezpieczeństwo leczenia oraz komfort życia (*Raport Takeda 2020*).

Odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych nie przekracza 3 lat, a czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie. Powtarzające się nawroty są przyczyną znacznego obciążenia emocjonalnego chorych. Nowe leki dla chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego zaczynają stanowić alternatywne opcje terapeutyczne, zdolne do generowania silnych i trwałych odpowiedzi u chorych. W chwili obecnej, po zmianach wprowadzonych w programie lekowym dedykowanemu chorym na szpiczaka plazmocyтового w marcu 2022 r., znacząco rozszerzyły się możliwości refundacyjne leczenia tej jednostki. W komentarzach ekspertów dotyczących wprowadzonych zmian podkreśla się, że „zapisy na marcowej liście refundacji leków mogą poprawić całościowe przeżycie chorych [...] dla chorych po kolejnych nawrotach, którzy często wykazują oporność na wcześniej stosowane leki podstawowe (*lenalidomid, bortezomib*)” [dr hab. Dominik Dytfeld, hematolog z Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Poznaniu, prezes Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego, członek IMWG, członek Prezydium Polskiej Grupy Szpiczakowej]. „Niewątpliwie cieszy coraz krótszy czas od rejestracji do refundacji, jednak nadal istnieją potrzeby refundacji nowych leków oraz nowych terapii skojarzonych w szpiczaku we wskazaniach zgodnych z rejestracją [prof. dr hab. Krzysztof Giannopoulos, kierownik Zakładu Hematoonkologii Doświadczalnej i prorektor Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, lekarz kierujący Oddziałem Hematologicznym Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej oraz prezes Stowarzyszenia Hematologia Nowej Generacji] (*Hematoonkologia 2022*).

Szczególnie istotne jest umożliwienie zastosowania terapii trójlekových na możliwe wczesnym etapie leczenia, co pozwoli na osiągnięcie głębszych oraz trwalszych odpowiedzi na leczenie oraz pozwoli na poprawę przeżycia pacjentów (*NICE Kyprolis 2020a*).

Korzystanie z nowszych opcji terapeutycznych stosowanych w schematach, takich jak karfilzomib, lenalidomid i deksametazon, może prowadzić do poprawy wyników. Komitet ds. Produktów Leczniczych

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) uznał, że istnieje niezaspokojona potrzeba leczniczej u chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy przestali reagować na dostępne terapie. Komitet stwierdził, że wydłużenie czasu bez pogorszenia choroby, dzięki leczeniu lekiem Kyprolis jest istotne klinicznie, a korzyści płynące z zastosowania tego produktu przewyższają ryzyko. W trakcie leczenia karfilzomibem obserwowano działania niepożądane, w tym ciężkie działania niepożądane, jednak uznano je za dopuszczalne i możliwe do kontrolowania.

W chwili obecnej leczenie schematem Krd jest finansowane w ograniczonej populacji chorych na szpiczaka plazmocytozowego tj. pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepienia komórek krwiotwórczych, otrzymujących wcześniej 1-3 protokołów leczenia, w tym ≥ 1 poprzedni schemat leczenia zawierający bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid). Wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego pozwoli zatem na objęcie leczeniem pozostałych grup pacjentów z silnie niezaspokojoną potrzebą kliniczną tj. pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych szpiku w dobrym stanie sprawności, bez względu na leczenie stosowane w poprzednich liniach.

2.11 Wybór populacji docelowej

Wybór populacji docelowej oparto na projekcie wnioskowanego programu lekowego, który szczegółowo przedstawiono w rozdziale 8.3.

Do programu lekowego włączani mają być pełnoletni pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2), u których była wcześniej zastosowana co najmniej jedna, a co najwyżej trzy linie leczenia. Określone zostały także kryteria wykluczenia z programu, do których należą m. in. nieodpowiednie parametry morfologii krwi, nadwrażliwość na stosowane w programie preparaty leków oraz określone choroby serca. Do programu nie będą też włączane kobiety w ciąży oraz karmiące piersią. Leczenie produktem Kyprolis będzie kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności terapii. W porównaniu z aktualnie obowiązującym programem lekowym leczenie schematem karfilzomibem w schemacie KRd będzie mogło trwać dłużej – do 18 cykli leczenia schematem Krd, a nie do 8 cykli leczenia karfilzomibem. Należy zauważyć, że wymienione kryteria określają populację szerszą w porównaniu do populacji aktualnie obowiązującego programu leczenia skojarzonego karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem. Porównanie populacji docelowych obydwu programów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Porównanie aktualnie obowiązującego oraz wnioskowanego programu lekowego w odniesieniu do schematu KRd.

Kategoria	Aktualny program lekowy	Wnioskowany program lekowy
Kryteria włączenia		
Uprzednie leczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-3 poprzednie protokoły leczenia ▪ ≥ 1 poprzedni schemat leczenia zawierający bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1-3 poprzednie protokoły leczenia
Wyniki wcześniejszego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub progresja choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak określonych kryteriów
Stan pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kwalifikacja do chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepienia komórek krwiotwórczych ▪ - 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG 0-2
Kryteria wykluczenia		
Czynność szpiku	<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 	

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Kategoria	Aktualny program lekowy	Wnioskowany program lekowy
	podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revlimid)	
Ciąża/karmienie piersią	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciąża i okres karmienia piersią 	
Choroby serca	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 	
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. 	
Kryteria zakończenia udziału w programie lekowym		
Wyniki leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; ▪ brak remisji częściowej po 4 cyklach leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia
Toksyczność terapii	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nietolerancja leków mimo określonych redukcji dawek 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nietolerowane objawy toksyczności
Czas leczenia w programie		
Liczba cykli	<ul style="list-style-type: none"> ▪ karfilzomibem do 8 cykli lub wystąpienia nietolerancji leku pomimo zastosowania redukcji dawki leku ▪ lenalidomidem do wystąpienia progresji choroby (progresja po więcej niż 2 cyklach leczenia lub brak remisji częściowej po 4 cyklach leczenia) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem do 18 cykli, następnie kontynuowane jest leczenie lenalidomidem i deksametazonem

Oba programy lekowe zakładają podobne umiejscowienie terapii karfilzomibem w ścieżce leczenia pacjentów: po 1-3 wcześniejszych protokołach leczenia. Wnioskowany program lekowy, w odróżnieniu od aktualnie obowiązującego, nie precyzuje w definicji wcześniejszej terapii zastosowania bortezomibu i/lub lek immunomodulującego (biorąc pod uwagę jednak dostępność bortezomibu, jak również refundację lenalidomidu od pierwszych linii leczenia można założyć, że brak tego uszczegółowienia nie wpłynie obecnie na populację docelową), jak i kryteriów niekorzystnych wyników tych terapii. Wnioskowany program lekowy zakłada możliwość leczenia pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych szpiku. Włączani do leczenia Krd pacjenci powinni być jednak w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2).

Kryteria wykluczenia z obu programów lekowych są identyczne, a kryteria zakończenia bardzo podobne (nowy program lekowy, nie dedykowany wyłącznie pacjentom planowanym do przeszczepienia, nie określa kryterium zakończenia terapii po braku remisji częściowej choroby, a jedynie po jej progresji).

Należy również zauważyć, że populacje docelowe obu programów lekowych są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Kyprolis, który jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia (ChPL Kyprolis 2022).

2.12 Liczebność populacji docelowej

Tabela 32. Oszacowanie populacji docelowej w przypadku braku rozszerzenia wskazań dla schematu KRd oraz w przypadku rozszerzenia wskazań dla KRd.

		1. rok	2. rok
Średnia szacowana liczba chorych na rrMM rozpoczynających leczenie 2. linii		■	■
Brak rozszerzenia wskazań dla KRd	Pacjenci kwalifikujący się do HSCT	■	■
	Pacjenci niekwalifikujący się do HSCT	■	■
Rozszerzenie wskazań dla KRd	Liczba nowych pacjentów, którzy otrzymają schemat KRd (łącznie w aktualnie refundowanych i nowych rozszerzonych wskazaniach) według oszacowań ekspertów	■	■
	Wzrost liczby nowych pacjentów, którzy otrzymają schemat KRd po rozszerzeniu wskazań	■	■



Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

3 Opis ocenianej interwencji – Kyprolis (karfilzomib)

Karfilzomib, substancja aktywna w produkcie Kyprolis to tetrapeptyd epoksyketonowy hamujący czynność proteasomów. 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. Po dożylnym wstrzyknięciu karfilzomibu obserwowano zahamowanie chymotrypsynopodobnej aktywności proteasomów oznaczanej we krwi 2 godzinę po podaniu pierwszej dawki. Produkt konsekwentnie hamował chymotrypsynopodobną aktywność proteasomów. Poza tym po podaniu karfilzomibu obserwowano zahamowanie aktywności latentnego białka błonowego typu 2 (LMP2) i podjednostek MECL1 (ang. *multicatalactic endopeptidase complex-like 1*) (ChPL Kyprolis 2022).

W dniu 24 września 2015 roku CHMP wydał pozytywną opinię rekomendującą przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Kyprolis przeznaczonego do leczenia szpiczaka mnogiego. Oryginalne wskazanie zakładało stosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię terapii, Kyprolis został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy w dniu 3 czerwca 2008 r. Wskazano, że leczenie powinno odbywać się pod stałym nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowe (EMA 2015).

W dniu 20 lipca 2012 r. agencja FDA przyznała przyspieszoną zgodę na stosowanie karfilzomibu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym bortezomib i lek immunomodulujący, a także wykazali progresję choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii (FDA 2012). W 2015 r. FDA zatwierdziła skojarzenie karfilzomibu z lenalidomidem i deksametazonem dla dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali od jednej do trzech linii terapii (Amgen 2015).

Ocenianą interwencją stanowi stosowanie karfilzomibu w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji (Kyprolis) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których wcześniej zastosowano od jednego do trzech linii leczenia. W ramach przedłożonych analiz oceniane będzie stosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd). Kyprolis w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem podaje się dożylnie w postaci wlewu trwającego 10 minut przez dwa kolejne dni, co tydzień przez trzy tygodnie (dzień 1, 2, 8, 9, 15, 16), po czym następuje 12-dniowy okres przerwy w leczeniu (od 17 do 28 dni). Kyprolis 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 27 mg/m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia dawki produktu Kyprolis przewidziane w dniu 8. i 9. należy pominąć. Wnioskowany program lekowy, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, zakłada kontynuację terapii w opisanych cyklach do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (*ChPL Kyprolis 2022*). Leczenie w ramach wnioskowanego programu lekowego schematem KRd może trwać nie dłużej niż 18 cykli.

3.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 15 czerwca 2022 r. (*ChPL Kyprolis 2022*).

Tabela 33. Opis ocenianej interwencji – Kyprolis (karfilzomib).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 4817 ZK Breda Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1060/002 EU/1/15/1060/003 EU/1/15/1060/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2020
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	15 czerwca 2022 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
	Kod ATC	L01XX45
	Dostępne preparaty	Kyprolis 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji Kyprolis 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Działanie farmakodynamiczne</u> Po dożylnym wstrzyknięciu karfilzomibu obserwowano zahamowanie chymotrypsynopodobnej (CT-L) aktywności proteasomów oznaczanej we krwi 1 godzinę po podaniu pierwszej dawki. Produkt w dawkach ≥ 15 mg/m ² pc. konsekwentnie hamował (o $\geq 80\%$) chymotrypsynopodobną aktywność proteasomów. Poza tym, po podaniu karfilzomibu w dawce 20 mg/m ² pc. obserwowano zahamowanie aktywności latentnego białka błonowego typu 2 (LMP2) i podjednostek MECL1 (ang. <i>multicatalytic endopeptidase complex-like 1</i>) immunoproteasomu- odpowiednio o 26%- 32% i o 41%- 49%.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Zahamowanie aktywności proteasomu utrzymywało się przez ≥ 48 godzin po podaniu pierwszej dawki karfilzomibu w każdym tygodniu dawkowania. Stosowanie w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem nie wpływało na stopień zahamowania aktywności proteasomów.

W przypadku zwiększonej dawki, wynoszącej 56 mg/m² pc. miało miejsce nie tylko większe zahamowanie podjednostek CT-L ($\geq 90\%$), w porównaniu z dawkami od 15 do 20 mg/m² pc., ale też większe zahamowanie innych podjednostek proteasomów (LMP7, MECL1, and LMP2). Miało miejsce zwiększenie zahamowania podjednostek LMP7, MECL1, and LMP2 o odpowiednio około 8%, 23% i 34% dla dawki 56 mg/m² pc. w porównaniu z dawkami od 15 do 20 mg/m² pc. Podobne zahamowanie proteasomu przez karfilzomib zostało osiągnięte podczas 2 do 10-minutowych oraz 30-minutowych infuzji dla dwóch wielkości dawek (20 i 36 mg/m² pc.), dla których było testowane.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wartości C_{max} i AUC po podaniu dawki 27 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 2 do 10 minut wyniosły, odpowiednio 4 232 ng/ml i 379 ng•godz./ml. W przypadku podawania produktu Kyprolis w dawkach wielokrotnych wynoszących 15 i 20 mg/m² pc. poziom ekspozycji ustrojowej na lek (AUC) oraz okres półtrwania były podobne w 1. i 15. lub 16. dniu cyklu 1., co wskazuje na to, że karfilzomib nie gromadzi się w organizmie. Po podaniu leku w dawkach mieszczących się w zakresie od 20 do 56 mg/m² pc. obserwowano zależny od dawki wzrost ekspozycji.

Dla 30-minutowej infuzji uzyskano podobne wartości okresu półtrwania i AUC, ale 2-3-krotnie mniejsze wartości C_{max} w porównaniu z 2- do 10-minutową infuzją takiej samej dawki. Po 30-minutowej infuzji dawki wynoszącej 56 mg/m² pc. wartość AUC (948 ng•godz./ml) była około 2,5-razy większa od wartości zaobserwowanej dla dawki 27 mg/m² pc., natomiast wartość C_{max} (2 079 ng/ml) była mniejsza w porównaniu z wartością dla dawki 27 mg/m² pc. podanej w postaci 2 do 10-minutowej infuzji.

Dystrybucja

Po podaniu karfilzomibu w dawce 20 mg/m² pc. średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 28 l. W badaniach *in vitro* karfilzomib wiązał się w około 97% z białkami ludzkiego osocza w zakresie stężeń wynoszącym od 0,4 do 4 mikromoli.

Metabolizm

Karfilzomib jest metabolizowany szybko i w znacznym stopniu. Głównymi metabolitami oznaczanymi w ludzkim osoczu i moczu, a w warunkach *in vitro* wytwarzanymi w ludzkich hepatocytach, były fragmenty peptydowe i diol karfilzomibu. Uważa się zatem, że metabolizm produktu polega przede wszystkim na reakcji rozszczepiania z udziałem peptydazy i hydrolizy z udziałem hydrolazy epoksydowej. Mechanizmy, w których pośredniczą enzymy układu cytochromu P-450, odgrywają niewielką rolę w ogólnym metabolizmie karfilzomibu. Metabolity nie wykazują aktywności biologicznej.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym w dawkach ≥ 15 mg/m² pc. karfilzomib był szybko usuwany z krążenia ogólnego, przy czym jego okres półtrwania w 1. dniu cyklu 1. wyniósł ≤ 1 godzinę. Klirens ustrojowy wahał się w zakresie od 151 do 263 l/godz. i przekraczał wartość wątrobowego przepływu krwi. W związku z tym uważa się, że karfilzomib jest w znacznym stopniu usuwany z organizmu w mechanizmie pozawątrobowym. W procesie eliminacji karfilzomib podlega głównie przemianom metabolicznym, a powstałe w ten sposób metabolity wydalane są z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Wyniki analiz farmakokinetyki populacyjnej wskazują na to, że wiek, płeć lub rasa nie mają wpływu na farmakokinetykę karfilzomibu.

Zaburzenia czynności wątroby

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

W badaniu farmakokinetycznym oceniono 33 pacjentów z nawrotową lub postępującą zaawansowaną chorobą (guzy lite; n = 31 lub nowotwory hematologiczne; n = 2) oraz z prawidłową czynnością wątroby (bilirubina \leq górna granica normy [GGN]; aminotransferaza asparaginianowa [AspAT] \leq GGN, n = 10), z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $>$ 1–1,5 \times GGN lub AspAT $>$ GGN, ale bilirubina \leq GGN, n = 14) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $>$ 1,5–3 \times GGN, dowolna wartość AspAT, n = 9). Farmakokinetyka karfilzomibu nie była badana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $>$ 3 \times GGN oraz dowolna wartość AspAT). Kyprolis w monoterapii był podawany dożylnie przez 30 minut w dawce 20 mg/m² pc. w dniach 1. i 2. oraz w dawce 27 mg/m² pc. w dniach 8., 9., 15. i 16. cyklu 1. Jeśli był dobrze tolerowany, pacjenci, poczawszy od cyklu 2. otrzymywali dawkę 56 mg/m² pc. Stan czynności wątroby na początku leczenia nie miał istotnego wpływu na całkowitą ekspozycję organizmu (AUC_{last}) na karfilzomib po pojedynczym lub wielokrotnym podaniu (stosunek średniej geometrycznej w AUC_{last} dla dawki 27 mg/m² pc. w dniu 16. cyklu 1. dla łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności w porównaniu z prawidłową czynnością wątroby wyniósł, odpowiednio 144,4% i 126,1%; dla dawki 56 mg/m² pc. w dniu 1. cyklu 2. wyniósł on, odpowiednio 144,7% i 121,1%). Jednak u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby na początku leczenia, u których występowały guzy lite, stwierdzono większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, zdarzeń niepożądanych \geq 3. stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka karfilzomibu była badana w dwóch badaniach poświęconych pacjentom z zaburzeniami czynności nerek.

Pierwsze badanie przeprowadzono w grupie 50 pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego z prawidłową czynnością nerek (CrCL $>$ 80 ml/min., n = 12); łagodnymi (CrCL 50-80 ml/min., n = 12), umiarkowanymi (CrCL 30-49 ml/min., n = 10) i ciężkimi (CrCL $<$ 30 ml/min., n = 8) zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów przewlekle dializowanych (n = 8). Kyprolis w monoterapii był podawany dożylnie przez czas od 2 do 10 minut w dawkach do 20 mg/m² pc. Dane farmakokinetyczne były zbierane od pacjentów po podaniu dawki 15 mg/m² pc. w cyklu 1. oraz dawki 20 mg/m² pc. w cyklu 2. Drugie badanie zostało przeprowadzone w grupie 23 pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim, z klirensiem kreatyniny \geq 75 ml/min. (n = 13) oraz u pacjentów w końcowym stadium choroby nerek (ang. *End Stage Renal Disease*, ESRD) poddawanych dializom (n = 10). Dane farmakokinetyczne były zbierane od pacjentów po podaniu dawki 27 mg/m² pc. w postaci 30-minutowej infuzji w dniu 16. cyklu 1. oraz dawki 56 mg/m² pc. w dniu 1. cyklu 2.

Wyniki obydwu badań pokazują, że stan czynności nerek nie miał istotnego wpływu na ekspozycję na karfilzomib po pojedynczym lub wielokrotnym podaniu. Współczynnik średniej geometrycznej AUC_{last} dla dawki 15 mg/m² pc. w dniu 1. cyklu 1. dla łagodnych, umiarkowanych oraz ciężkich zaburzeń czynności nerek i pacjentów przewlekle dializowanych w porównaniu z prawidłową czynnością nerek wyniósł, odpowiednio 124,36%, 111,07%, 84,73% i 121,72%. Współczynnik średnich geometrycznych mian AUC_{last} dla dawki 27 mg/m² pc. w dniu 16. cyklu 1. oraz dla dawki 56 mg/m² pc. w dniu 1. cyklu 2. dla ESRD w porównaniu z prawidłową czynnością nerek wyniósł, odpowiednio 139,72% i 132,75%. W pierwszym badaniu metabolit M14, fragment białka oraz krążący metabolit w największej ilości, występowały w ilości 2- i 3-krotnie większej u pacjentów z, odpowiednio umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami nerek oraz 7,0-krotnie większej u pacjentów wymagających dializ (na podstawie AUC_{last}). W drugim badaniu ekspozycja na M14 była większa (w przybliżeniu 4-krotnie) w przypadku pacjentów z ESRD niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ten metabolit nie ma znanej aktywności biologicznej. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z pogorszeniem czynności nerek występowały częściej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w momencie rozpoczęcia leczenia.

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.

Wskazanie

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

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.

Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

W przypadku użycia w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem Kyprolis jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia 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), patrz tabela poniżej. Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia.

Kyprolis 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 27 mg/m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia dawki produktu Kyprolis przewidziane w dniu 8. i 9. należy pominąć.

Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności.

Decyzję o prowadzeniu leczenia produktem Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłużej niż przez 18 cykli należy podjąć w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności karfilzomibu podawanego dłużej niż przez 18 cykli są ograniczone.

W ramach leczenia skojarzonego z produktem Kyprolis podawany jest doustnie lenalidomid w dawce wynoszącej 25 mg w dniach 1.–21. oraz doustnie lub dożylnie deksametazon w dawce wynoszącej 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni. Należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie początkowej dawki lenalidomidu zgodnie z zaleceniami podanymi w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego zawierającego lenalidomid, na przykład u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stwierdzonymi przed rozpoczęciem leczenia. Deksametazon należy podać w okresie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem produktu Kyprolis.

Tabela 34. Dawkowanie produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem[@].

Lek	Dawka											
	Cykl 1.											
	Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.		
	Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3.-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10.-14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17.-21.	Dzień 22.	Dni 23.-28.	
Kyprolis [mg/m ² pc.]	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Deksametazon [mg]	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomid	25 mg na dobę									-	-	

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

	Cykle 2.-12.											
	Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.		
	Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3.-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10.-14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17.-21.	Dzień 22.	Dni 23.-28.	
Kyprolis [mg/m ² pc.]	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Deksametazon [mg]	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomid	25 mg na dobę									-	-	
	Cykle 13. i następne											
	Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.		
	Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3.-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10.-14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17.-21.	Dzień 22.	Dni 23.-28.	
Kyprolis [mg/m ² pc.]	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-	
Deksametazon [mg]	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomid	25 mg na dobę									-	-	

[®] czas trwania infuzji wynosi 10 minut i pozostaje stały w trakcie leczenia.

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w celu zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa półpaśca.

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej. Podstawą do niej powinna być ocena czynników ryzyka i stanu klinicznego pacjenta. W razie konieczności jednoczesnego podania innych produktów, na przykład profilaktycznego zastosowania środków zobojętniających, należy zapoznać się z informacjami podanymi w aktualnych wersjach charakterystyk produktów leczniczych zawierających lenalidomid i deksametazon. Dodatkowe informacje dotyczące jednocześnie stosowanych leków, w tym leków podawanych przed wlewem i po wlewie, znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego daratumumab.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Nawodnienie, kontrola równowagi wodno-elektrolitowej

Przed podaniem leku w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta. Dotyczy to zwłaszcza osób, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza lub nefrotoksyczności. Wszystkich pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przeciążenia objętościowego, a podaż płynów należy dostosować indywidualnie do zapotrzebowania pacjenta. 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.

Zaleca się nawodnienie pacjenta zarówno płynami podawanymi doustnie (30 ml/kg mc. na dobę przez 48 godzin przed pierwszym dniem cyklu 1.), jak i drogą dożylną (250 ml do 500 ml odpowiedniego płynu dożylnego przed podaniem każdej dawki w cyklu 1.). W razie potrzeby, po podaniu produktu Kyprolis w 1. cyklu leczenia, należy dodatkowo podać od 250 ml do 500 ml płynów dożylnych. W następnych cyklach należy kontynuować nawadnianie pacjenta płynami podawanymi doustnie i (lub) dożylnie, stosownie do potrzeb.

W czasie leczenia produktem Kyprolis stężenie potasu w surowicy krwi należy kontrolować raz w miesiącu lub częściej w zależności od wskazań klinicznych, jak również w zależności od stężenia potasu oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia, a także od leczenia skojarzonego (np. produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko wystąpienia hipopotasemii) i chorób towarzyszących.

Zalecane zmiany dawki

Dawkę należy modyfikować w zależności od występowania toksyczności produktu Kyprolis. Zalecane postępowanie i zmiany dawki oraz schemat zmniejszania dawki podano w tabelach poniżej.

Tabela 35. Zmiany dawki w trakcie leczenia produktem Kyprolis.

Objawy toksyczności	Zalecane postępowanie
Hematologiczne objawy toksyczności	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Należy przerwać dawkowanie. <ul style="list-style-type: none"> ○ Po powrocie do wartości $\geq 0,5 \times 10^9/l$ należy kontynuować leczenie tą samą dawką. ▪ W przypadku następnych spadków $< 0,5 \times 10^9/l$ należy podjąć działania zalecone powyżej i, wznowiając leczenie produktem Kyprolis, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 1 rząd wielkości^a.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gorączka neutropeniczna ▪ Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$ i temperatura mierzona w jamie ustnej $> 38,5^\circ C$ lub wynik dwóch kolejnych pomiarów wykonanych w ciągu 2 godzin $> 38,0^\circ C$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Należy przerwać dawkowanie. ▪ Jeśli bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych powróci do wartości początkowej, a gorączka ustąpi, należy wznowić leczenie tą samą dawką.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Liczba płytek krwi $< 10 \times 10^9/l$ lub oznaki krwawienia z trombocytopenią 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Należy przerwać dawkowanie.

- Po powrocie liczby płytek do wartości $\geq 10 \times 10^9/l$ i (lub) opanowaniu krwawienia należy kontynuować leczenie tą samą dawką.
- W przypadku następnych spadków $< 10 \times 10^9/l$ należy podjąć działania zalecone powyżej i, wznowiając leczenie produktem Kyprolis, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 1 rząd wielkości^a.

Pozahematologiczne objawy toksyczności (nefrotoksyczność)

- Stężenie kreatyniny w surowicy krwi równe lub większe niż dwukrotność wartości początkowej; lub
- klirens kreatyniny < 15 ml/min. (albo zmniejszenie klirensu kreatyniny do $\leq 50\%$ wartości początkowej) lub konieczność wykonywania dializ.
- Należy przerwać dawkowanie i stale monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi lub klirens kreatyniny).
 - Należy wznowić podawanie produktu Kyprolis po uzyskaniu poprawy czynności nerek w stopniu odpowiadającym 25% odchylenia od wartości początkowej; należy rozważyć wznowienie leczenia dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości^a.
- U pacjentów dializowanych, którzy stosują produkt Kyprolis, lek należy podać po zakończeniu sesji dializy.

Inne pozahematologiczne objawy toksyczności

- Wszystkie pozostałe pozahematologiczne objawy toksyczności stopnia 3. lub 4.
 - Należy przerwać dawkowanie do czasu ustąpienia lub powrotu do stanu przed rozpoczęciem leczenia.
 - Należy rozważyć wznowienie leczenia w następnym wyznaczonym cyklu dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości^a.

^a schemat zmniejszania dawki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Schemat zmniejszania dawki dla produktu Kyprolis stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.

Dawka produktu Kyprolis	Pierwsze zmniejszenie dawki produktu Kyprolis	Drugie zmniejszenie dawki produktu Kyprolis	Trzecie zmniejszenie dawki produktu Kyprolis
Dawka [mg/m^2 pc.]	27	20	15 ^a
			-

Uwaga: Czas trwania infuzji produktu Kyprolis pozostaje niezmienny podczas zmniejszania dawki;

^a jeżeli objawy nie ustąpią, należy przerwać leczenie produktem Kyprolis.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do badań nad produktem Kyprolis stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem, ale byli wykluczeni z badań nad produktem Kyprolis stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem. Z tego względu dane dotyczące stosowania produktu Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów z klirensiem kreatyniny (ang. *creatinine clearance*, CrCL)

< 50 ml/min. są ograniczone. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w momencie rozpoczęcia leczenia, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawki początkowej lenalidomidu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego zawierającego lenalidomid.

Modyfikacja dawki początkowej produktu Kyprolis, w oparciu o dostępne dane farmakokinetyczne, nie jest zalecana u pacjentów ze stwierdzonymi przed rozpoczęciem leczenia łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów przewlekle dializowanych. Jednak w badaniach klinicznych fazy 3., częstość występowania zdarzeń niepożądanych z powodu ostrej niewydolności nerek była wyższa u pacjentów z niższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia niż wśród pacjentów z wyższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia.

Czynność nerek należy ocenić na początku leczenia i kontrolować przynajmniej raz w miesiącu lub według uznanych zaleceń postępowania terapeutycznego, zwłaszcza u pacjentów z niską wartością klirensu kreatyniny (CrCL < 30 ml/min.). Odpowiednie modyfikacje dawki należy wprowadzić w zależności od występującej toksyczności. W przypadku pacjentów z klirensem kreatyniny < 30 ml/min. na początku leczenia, dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania są ograniczone.

Ze względu na to, że klirens produktu Kyprolis podczas dializy nie był badany, produkt leczniczy należy podawać po procedurze dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zostali wyłączeni z badań nad produktem Kyprolis stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z samym deksametazonem.

Nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki produktu Kyprolis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych modyfikacja dawki początkowej nie jest zalecana u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednakże większa częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była zgłaszana u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby na początku leczenia w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Enzymy wątrobowe i bilirubinę należy oznaczyć na początku leczenia, a następnie kontrolować raz w miesiącu w trakcie leczenia karfilzomibem, niezależnie od wartości początkowych, oraz należy wprowadzić odpowiednie modyfikacje dawki w zależności od występującej toksyczności. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na bardzo ograniczone dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania w tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ogólnie pewne działania niepożądane (w tym niewydolność serca) występowały w badaniach klinicznych z większą częstością u pacjentów w wieku ≥ 75 lat niż u osób w wieku < 75 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kyprolis u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Kyprolis należy podawać dożylnie w postaci infuzji. Dawka 20/27 mg/m² pc. jest podawana przez 10 minut. Dawka 20/56 mg/m² pc. musi być podawana przez 30 minut.

Produktu Kyprolis nie należy podawać we wstrzyknięciu lub w bolusie.

Linie naczyniową do podawania wlewów dożylnych należy przepłukać fizjologicznym roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy do wstrzyknięcia bezpośrednio przed i po podaniu produktu Kyprolis.

Nie należy mieszać produktu Kyprolis ani nie podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Karmienie piersią.

Ponieważ Kyprolis jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami wymienionymi w Charakterystykach Produktu Leczniczego tych produktów.

Ponieważ Kyprolis jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami, przed rozpoczęciem leczenia produktem Kyprolis należy skonsultować charakterystyki produktu leczniczego tych produktów. W związku z tym, że Kyprolis może być stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem, należy zwrócić szczególną uwagę na informacje o testach ciążowych i wymaganiach dotyczących zapobiegania ciąży.

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.

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.

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

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.

Toksyczny wpływ na układ oddechowy

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

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.

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.

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.

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 Kyprolis w 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.

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. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie leku.

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 nawodnieni. 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.

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.

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.

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.

Epizody żyłnej 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 erytropoetę 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, krwioplucie, obrzęk lub ból kończyn górnych lub dolnych.

W zależności od indywidualnej oceny korzyści i ryzyka należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej.

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.

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 uremic 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.

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.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów otrzymujących karfilzomib zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Przed rozpoczęciem leczenia karfilzomibem wszyscy pacjenci powinni zostać poddani badaniom przesiewowym w kierunku zakażenia HBV. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego należy rozważyć profilaktyczne stosowanie leków przeciwvirusowych. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia klinicznych i laboratoryjnych objawów reaktywacji zakażenia HBV w czasie trwania i po zakończeniu leczenia. Stosownie do potrzeb należy konsultować się z ekspertami w dziedzinie leczenia zakażenia HBV. Bezpieczeństwo stosowania po wznowieniu leczenia karfilzomibem po uzyskaniu wystarczającej kontroli reaktywacji zakażenia HBV nie jest znane. W związku z tym wznowienie leczenia należy omówić z ekspertami w dziedzinie leczenia zakażenia HBV.

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów otrzymujących karfilzomib, poddanych wcześniej lub równocześnie leczeniu immunosupresyjnemu, zgłaszano przypadki postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML).

Pacjenci otrzymujący karfilzomib należy obserwować w celu wykrycia wszelkich nowych lub nasilających się neurologicznych, poznawczych lub behawioralnych objawów przedmiotowych i podmiotowych mogących sugerować występowanie PML w ramach diagnostyki różnicowej zaburzeń OUN.

W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML przez specjalistę za pomocą odpowiedniego badania diagnostycznego. W przypadku potwierdzenia PML należy przerwać podawanie karfilzomibu.

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym [i (lub) ich partnerzy] muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po jego zakończeniu. Mężczyźni muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu, jeśli ich partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje skutecznych metod antykoncepcji. Karfilzomib może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.

Zawartość sodu

Kyprolis 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 37 mg sodu na fiolkę 10 mg, co odpowiada 1,9% zalecanej przez WHO maksymalnej, dobowej dawki sodu wynoszącej 2 g dla osób dorosłych.

Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Produkt leczniczy zawiera 109 mg sodu na fiolkę 30 mg, co odpowiada 5,5% zalecanej przez WHO maksymalnej, dobowej dawki sodu wynoszącej 2 g dla osób dorosłych.
	<i>Kyprolis 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji</i>
	Produkt leczniczy zawiera 216 mg sodu na fiolkę 60 mg, co odpowiada 11% zalecanej przez WHO maksymalnej, dobowej dawki sodu wynoszącej 2 g dla osób dorosłych.
	<u>Zawartość cyklodekstryny</u>
	<i>Kyprolis 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji</i>
	Produkt leczniczy zawiera 500 mg cyklodekstryny (soli sodowej eteru sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny) na fiolkę 10 mg, co odpowiada 88 mg/kg mc. dla osób dorosłych o masie ciała 70 kg.
	<i>Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji</i>
	Produkt leczniczy zawiera 1500 mg cyklodekstryny (soli sodowej eteru sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny) na fiolkę 30 mg, co odpowiada 88 mg/kg mc. dla osób dorosłych o masie ciała 70 kg.
	<i>Kyprolis 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji</i>
	Produkt leczniczy zawiera 3000 mg cyklodekstryny (soli sodowej eteru sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny) na fiolkę 60 mg, co odpowiada 88 mg/kg mc. dla osób dorosłych o masie ciała 70 kg.
	Leczenie produktem Kyprolis powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Kyprolis jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 21/06/2022), którego pełną treść przedstawiono w załączniku 8.2. (MZ 21/06/2022).

Tabela 37. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Carfilzomibum</i>	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	1189.0, Karfilzomib	2184,84	2294,08	2294,07	B.54.	bezpłatny	0
<i>Carfilzomibum</i>	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.	1189.0, Karfilzomib	4369,68	4588,16	4588,14	B.54.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

4 Rekomendacji agencji HTA

4.1 Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem stosowanym w leczeniu w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono trzy rekomendacje/opinie Prezesa AOTMiT oraz trzy opinie/stanowiska Rady Przejrzystości. Podsumowanie odnalezionych dokumentów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 38. Rekomendacje AOTMiT dla produktu leczniczego Kyprolis.

Rok	Dokument	Wskazanie	Rekomendacja	Uwagi
2018	SRP (<i>SRP 55/2018</i>)	Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	z ograniczeniami	-
	REK (<i>REK 54/2018</i>)		negatywna	-
2019	SRP (<i>SRP 101/2019</i>)	Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (IC10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu	z ograniczeniami	-
	REK (<i>REK 99/2019</i>)		z ograniczeniami	-
2019	ORP (<i>ORP 276/2019</i>)	Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	pozytywna	Decyzja w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
	OPA (<i>OPA 72/2019</i>)		pozytywna	

ORP – Opinia Rady Przejrzystości, REK – Rekomendacja Prezesa AOTMiT, SRP – Stanowisko Rady Przejrzystości.

W 2018 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis we wnioskowanym wskazaniu: w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego. Rada nie zaakceptowała jednak zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka. Zawniosowano o obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie dodatkowego mechanizmu RSS, który mógłby ograniczyć niepewność wpływu na budżet płatnika (*SRP 55/2018*). Prezes AOTMiT nie przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości, uznając za niezasadne objęcie refundacją karfilzomibu we wnioskowanym wskazaniu. W uzasadnieniu Prezes zwrócił uwagę na brak dowodów naukowych na skuteczność leku, odnoszących się do całej populacji określonej we wnioskowanym programie lekowym, a także na wynikające z tego ograniczenia analizy ekonomicznej. Podkreślił jednak, że terapia trójlekowa z karfilzomibem jest potencjalnie korzystna u chorych ze szpiczakiem mnogim i warto byłoby rozważyć jej refundację w populacji, w której badania wykazały największą efektywność z jej zastosowania (*REK 54/2018*).

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

W stanowisku z 4 listopada 2019 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne refundację produktu leczniczego Kyprolis w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, pod warunkiem obniżenia przez producenta kosztów leku (ze względu na nieefektywność kosztową i niepewność dotyczącą wielkości populacji) i wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka (*SRP 101/2019*). Uwzględniając stanowisko Rady, Prezes wydał warunkowo pozytywną rekomendację dla refundacji terapii karfilzomibem, pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzenia dodatkowego mechanizmu uzależnionego od wielkości sprzedaży. W uzasadnieniu Prezes AOTMiT zwrócił uwagę m. in. na ograniczenia analizy ekonomicznej wynikające z braku dostępnych odpowiednich dowodów naukowych, a także możliwe niedoszacowanie wielkości populacji objętej wnioskowanym programem w kolejnych latach (*REK 99/2019*).

Rada Przejrzystości 2 września 2019 r. wydała opinię, w której uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Kyprolis w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) (u chorych, u których wykorzystano wszystkie dostępne opcje leczenia) (*ORP 276/2019*). Prezes AOTMiT, przychylając się do opinii Rady, również pozytywnie zaopiniował finansowanie karfilzomibu w leczeniu chorych ze szpiczakiem plazmocytowym w ramach RDTL (*OPA 72/2019*).

4.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu opornego na leczenie lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania leku Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem odnaleziono na stronach: CADTH, HAS, IQWiG, NICE, PBAC, SMC. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 8 lipca 2022 r.

Tabela 39. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Kyprolis.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2021	z ograniczeniami	Rekomendacja pozytywna dla stosowania u pacjentów, u których zastosowano wcześniej jedną linię leczenia, pod warunkiem obniżenia ceny do uzgodnionej z producentem.
		2020	negatywna	-
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2020	z ograniczeniami	Rekomendacja pozytywna dla stosowania u pacjentów, u których zastosowano wcześniej jedną linię leczenia.
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2018	pozytywna	-
		2016	pozytywna	-
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2018	pozytywna	Wykazano znaczną dodatkową korzyść u pacjentów wieku < 65 lat. U chorych starszych dane wskazywały na niewielką dodatkową korzyść.
		2017	z ograniczeniami	Wykazano dodatkową korzyść u pacjentów wieku < 65 lat. U chorych starszych nie wykazano dodatkowej korzyści.
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2016	negatywna	W ocenianym wniosku założono refundację zarówno schematu z lenalidomidem i deksametazonem, jak i z samym deksametazonem.
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	2016	-	Produkt leczniczy wykluczony z oceny ze względu na ocenę NICE.
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2016	z ograniczeniami	Rekomendacja pozytywna pod warunkiem redukcji kosztów efektywności do akceptowalnego poziomu.
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	-	-	Rekomendacja w trakcie opracowywania (ostatnio zaktualizowano w grudniu 2020 r.).

W październiku 2020 r. szkockie SMC na podstawie ponownego wniosku, ocenianego w ramach procedury określonej dla leków sierocych, wydała pozytywną rekomendację dla stosowania produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem i lenalidomidem u pacjentów z opornym lub nawrotnym szpiczakiem mnogim. Pozytywną decyzję ograniczono do chorych, u których zastosowano

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotnego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

wcześniej tylko jedną linię leczenia, co uzasadniono wynikami analizy *post hoc* wykonanej w tej podgrupie pacjentów oraz dodatkową analizą MAIC, w której porównano schemat leczenia zawierający karfilzomib z daratumumabem skojarzonym z bortezomibem i deksametazonem stosowanymi w drugiej linii leczenia. W opublikowanym dokumencie zwrócono uwagę na niepewność związaną z wymienionymi analizami, wynikającą m. in. ze stosunkowo niewielkiej i częściowo niebalansowanej pod względem charakterystyk wyjściowych podgrupy uwzględnionej w analizie *post hoc*. Z kolei w przytoczonej analizie MAIC nie było możliwości dopasowania części czynników prognostycznych i modyfikatorów efektu, uwzględniono w niej różne okresy obserwacji oraz założono związek między PFS i OS, przez co czynniki zakłócające w ocenie przeżycia bez progresji mogły wpływać na analizę przeżycia całkowitego (SMC 2020).

18 listopada 2020 r. brytyjski NICE opublikował dokument podsumowujący ocenę zastosowania produktu leczniczego Kyprolis w terapii wcześniej leczonego szpiczaka mnogiego, przy czym ocenie poddano terapię karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem oraz z samym deksametazonem. Analizy dostarczone przez producenta ograniczyły porównania do komparatorów dostępnych w ramach 2 (bortezomib + deksametazon, lenalidomid + deksametazon [ocena technologii w toku podczas wydawania decyzji]) oraz 3 (pomalidomid + deksametazon [postępowanie nierekomendowane], panobinostat + bortezomib + deksametazon, lenalidomid + deksametazon) linii terapii, przy czym terapię trójlekową z karfilzomibem porównano z lenalidomidem skojarzonym z deksametazonem w 3 linii terapii. Umieszczenie terapii i dobór komparatorów uznano za zasadne na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Analitycy NICE wydali pozytywną rekomendację dla refundacji schematu terapii dwulekowej (karfilzomib + deksametazon) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy wcześniej otrzymali tylko jedną linię leczenia. W odniesieniu do zastosowania terapii skojarzonej karfilzomibem z lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym wydano decyzję negatywną. Pomimo wykazanej korzyści w stosunku do komparatora w zakresie przeżycia bez progresji choroby, założenia dotyczące proporcjonalnych hazardów oraz wybór rozkładu parametrycznego dla ekstrapolacji danych obarczone były dużą niepewnością. Ponadto najbardziej prawdopodobny wskaźnik ICER był wysoki, a terapia nie została uznana za efektywną kosztowo (NICE Kyprolis 2020).

28 kwietnia 2021 r. NICE opublikował dokument, w którym eksperci wydali pozytywną rekomendację dla stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy w przeszłości otrzymali jedną linię terapii zawierającą bortezomib. Dodatkowym warunkiem dla decyzji pozytywnej było obniżenie ceny terapii do uzgodnionej z producentem. Jako jedyny komparator w drugiej linii leczenia uznano lenalidomid skojarzony z deksametazonem. Rozważano także inną możliwą do zastosowania w warunkach brytyjskich terapię drugiej linii:

daratumumab skojarzony z bortezomibem i deksametazonem. Jest ona finansowana w ramach funduszu *Cancer Drugs Fund* z uwagi na niepewność w zakresie dowodów klinicznych i kosztów efektywności, przez co nie uznano jej za upowszechnioną praktykę kliniczną. Analizę kliniczną oparto na dojrzałych wynikach OS i PFS badania *ASPIRE*. Koszty terapii uwzględnione w ustaleniach z producentem uznano za akceptowalne w kontekście brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej (*NICE Kyprolis 2021*).

W 2016 r. kanadyjska *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* wydała pozytywną rekomendację dla finansowania produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem oraz deksametazonem w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia. Chorzy leczeni wcześniej bortezomibem nie mogli mieć stwierdzonej progresji choroby podczas tej terapii, a pacjenci stosujący wcześniej lenalidomid skojarzony z deksametazonem nie mogli:

- przerwać terapii z powodu toksyczności terapii;
- mieć stwierdzonej progresji choroby podczas pierwszych 3 miesięcy terapii lub
- mieć stwierdzonej progresji choroby, jeśli ostatnią stosowaną terapią był lenalidomid z deksametazonem.

Dodatkowym warunkiem dla rekomendacji pozytywnej było obniżenie kosztów efektywności terapii do akceptowalnego poziomu. Za właściwy komparator uznano skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem. W uzasadnieniu decyzji powołano się na istotną korzyść z rozpatrywanej terapii w zakresie PFS, trend w kierunku korzyści w zakresie OS, akceptowalną toksyczność i co najmniej utrzymanie jakości życia pacjentów w porównaniu z komparatorem (*CADTH Kyprolis 2016*).

W maju 2016 r. francuska agencja *Haute Autorité de Santé* wydała pozytywną rekomendację dla stosowania produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych w przeszłości co najmniej jedną linią terapii. W uzasadnieniu wskazano na wyższą skuteczność w odniesieniu do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem, korzyść z zastosowania opisywanego leczenia określono jako pomniejszą (ASMR IV). Zwrócono uwagę na brak istotnych różnic w porównaniu z komparatorem w analizie przeżycia całkowitego, a także na wyższą toksyczność opisywanej terapii, która według danych klinicznych zwiększała częstość zdarzeń sercowych (w tym pojawiania się i/lub zaostrzeń niewydolności serca, niedokrwienia mięśnia sercowego i zawału serca), zaburzeń ilości składników krwi (w tym małopłytkowości), zaburzeń w gospodarce wodno-elektrolitowej (w tym hipokaliemii) oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (*HAS 2016*). Po ponownej ocenie w 2018 r. na podstawie nowych danych klinicznych stwierdzono, że terapia potrójna z karfilzomibem wydłuża zarówno przeżycie wolne od progresji choroby, jak i przeżycie całkowite w porównaniu z samym lenalidomidem i

deksametazonem, przez co korzyść z zastosowania opisywanego leczenia określono jako umiarkowaną (ASMR III) (HAS 2018).

W listopadzie 2016 r. australijska agencja PBAC wydała negatywną rekomendację dla stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem lub deksametazonem i lenalidomidem u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Decyzję tę opartą na wysokich obliczonych wskaźnikach ICER, których oszacowanie dodatkowo było obarczone dużą niepewnością. Ponadto modele przeżycia całkowitego oparte były na niedojrzałych danych klinicznych, a różnice nie były istotne statystycznie. Eksperti PBAC zwrócili uwagę, że złożony wniosek uwzględniał refundację karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem lub obu wymienionych terapii (trójlekowej i dwulekowej). Wniosek nie uwzględniał różnic w populacji pacjentów leczonych różnymi schematami leczenia zawierającego karfilzomib, a rola obu schematów w praktyce klinicznej, ze względu na różne dawki leku i brak danych klinicznych porównujących te terapie, jest niepewna. Za właściwy komparator dla karfilzomibu skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem uznano lenalidomid z deksametazonem (skojarzone z placebo) (PBAC 2016).

W 2017 r. niemiecka agencja IQWiG opublikowała dokument, w którym poddano ocenie stosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem i lenalidomidem lub samym deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali w przeszłości co najmniej jedną linię terapii. Jako właściwe komparatory dla opisywanej interwencji uznano bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem oraz lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem. Na podstawie dowodów naukowych (badanie *ASPIRE*) eksperci wykazali dodatkową korzyść ze stosowania terapii trójlekowej z karfilzomibem u chorych w wieku < 65 lat, szczególnie w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przy czym wyniki dla innych punktów końcowych obarczone były większą niepewnością, a przedstawione dane dotyczące bezpieczeństwa nie pozwoliły na właściwą interpretację. U pacjentów starszych nie wykazano dodatkowych korzyści z zastosowania ocenianej terapii i stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zaznaczono, że otrzymane wyniki różnią się od tych zaraportowanych w 2015 roku przez *Gemeinsamer Bundesausschuss*, jednak nie było wtedy dostępnych końcowych analiz przeżycia całkowitego. Ponadto podczas tamtej oceny uznano korzyść ze stosowania opisywanej terapii ze względu na szczególną sytuację występującą w przypadku leków sierocych (IQWiG 2017). W 2018 r. IQWiG przedstawiło dokument prezentujący dodatkowe analizy dotyczące jakości życia oraz zdarzeń niepożądanych. Zmieniły one ocenę stwierdzonych dodatkowych korzyści u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym: u chorych w wieku < 65 lat wykazano znaczną dodatkową korzyść ze stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, a u pacjentów starszych dane wskazywały na niewielką dodatkową korzyść (IQWiG 2018).

5 Dobór komparatorów

W chwili obecnej leczenie schematem karflizomib + lenalidomid + deksametazon (KRd) możliwe jest począwszy od drugiej linii leczenia, u pacjentów uprzednio stosujących w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid) oraz u których 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, jednak wyłącznie u pacjentów kwalifikujących się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i auto-HSCT. W ramach przedłożonego wniosku populację docelową dla schematu skojarzonego karflizomib + lenalidomid + deksametazon stanowią będą pacjenci w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2), u których była wcześniej zastosowana co najmniej jedna, a co najwyżej trzy linie leczenia).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi w 2021 r. przez Polską Grupę Szpiczakową schemat skojarzony karflizomib + lenalidomid + deksametazon należy stosować u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub bez oporności na lenalidomid w przypadku pierwszej wznowy/progresji. Eksperti z *European Hematology Association* i *European Society for Medical Oncology* wskazują w zaleceniach z 2021 r., że leczenie skojarzone KRd dedykowane jest dla pacjentów leczonych wcześniej schematem bortezomib + lenalidomid + deksametazon wrażliwych na lenalidomid [I, A] lub bortezomib [I, A] oraz pacjentów leczonych wcześniej schematem daratumumab + lenalidomid + deksametazon wrażliwych na lenalidomid [konsensus ekspertów] oraz pacjentów leczonych wcześniej schematem daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizolon lub daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon wrażliwych na bortezomib [konsensus ekspertów]. Podobnie wytyczne *International Myeloma Working Group* z 2021 r. zalecają schemat KRd w przypadku pierwszej wznowy (w drugiej linii leczenia) u chorych bez stwierdzonej oporności na lenalidomid [1A]. Również najnowsze wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z marca 2022 r. wskazują schemat KRd jako opcję preferowaną u chorych leczonych wcześniej co najmniej jedną linią terapii (z zaznaczeniem, że leczenie to oceniane było głównie w populacji pacjentów wrażliwych na lenalidomid lub z brakiem oporności na tą substancję). W związku z powyższym, kierując się zapisami wnioskowanego programu lekowego oraz wytycznymi praktyki klinicznej, należy przyjąć, że leczenie ocenianym schematem będzie możliwe począwszy od drugiej linii leczenia, przede wszystkim u pacjentów wrażliwych na lenalidomid lub u których wcześniej nie stosowano lenalidomidu

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że dobór terapii drugiej (i kolejnych linii) u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym powinien być zindywidualizowany, zależny przede wszystkim od rodzaju wcześniej stosowanego leczenia oraz jego efektywności. Zaleca się przede wszystkim schematy trójlekowe oparte na nowych technologiach lekowych: inhibitorach proteasomów, lekach immunomodulujących czy przeciwciałach monoklonalnych. Mniej zalecane, choć również możliwe do rozważenia są schematy dwulekowe oparte na podobnych technologiach lekowych, a w dalszych liniach także monoterapia daratumumabem. Należy zwrócić uwagę, że wg m. in. polskich wytycznych PTOK schematy terapii trój- i dwulekowych należy zastosować na jak najwcześniejszym etapie, by w pełni wykorzystać ich potencjał, a inne leki stosować dopiero na dalszych etapach leczenia.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w pierwszej kolejności należy rozważyć potencjalne komparatory stanowiące aktualną, krajową praktykę kliniczną. We wcześniejszych ocenach AOTMiT dla leku Kyprolis, jak również dla innych terapii ocenianych w rozpatrywanym wskazaniu (przegląd dokumentów zamieszczono w rozdziale 8.4) jako komparatory stanowiące taką właśnie praktykę kliniczną wskazywano leki finansowane już w ramach obowiązującego programu lekowego i jednocześnie wskazywane jako terapie zalecane w krajowych wytycznych klinicznych i/ [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

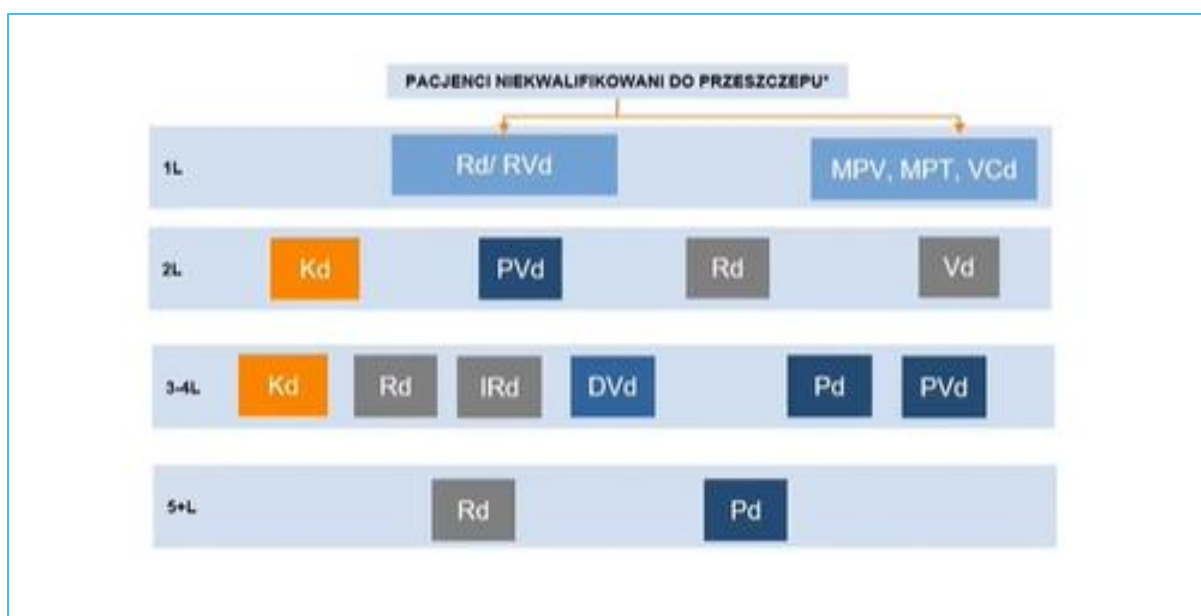
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos w swoim wykładzie wygłoszonym w trakcie 11. Konferencji *Current & Future Perspectives of MM Treatment*, która odbyła się w dniach 1-2 kwietnia 2022 roku w Warszawie przedstawił następujące algorytmy leczenia chorych w Polsce (*Hematoonkologia 2022a*):

Wykres 4. Algorytm leczenia chorych – pacjenci kwalifikujący się do HSCT (*Hematoonkologia 2022a*).Wykres 5. Algorytm leczenia chorych – pacjenci niekwalifikujący się do HSCT (*Hematoonkologia 2022a*).

Podobnie krajowe wytyczne kliniczne, w pierwszej kolejności wskazują schematy już finansowane i dostępne w leczeniu chorych. Z kolei zagraniczne wytyczne kliniczne (np. EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, NCCN 5.2022) nie wprowadzają podziału na leczenie rekomendowane u chorych potencjalnie kwalifikujących się do procedury przeszczepienia komórek krwiotwórczych, a wyłącznie w oparciu o wcześniej zastosowane leczenie. Z tego względu w tabeli poniżej wymieniono schematy trój- i dwulekowe rekomendowane w drugiej (i dalszych) liniach leczenia przez polskie towarzystwa

medyczne oraz w wytycznych EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, NCCN 5.2022 [REDACTED]

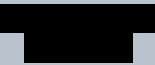
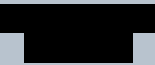
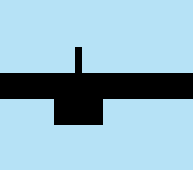



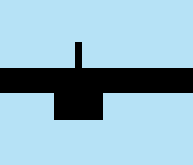
[REDACTED] oraz aktualnie refundowane.

Tabela 40. Schematy rekomendowane przez polskie towarzystwa medyczne w porównaniu do ich pozycji w leczeniu wg wytycznych EHA-ESMO, IMWG i NCCN [redacted], wraz z określeniem sposobu ich refundacji w Polsce.

Schemat*	Warunki refundacji	Wytyczne					[redacted]
		PGSz 2021	PTOK 2020	EHA-ESMO 2021	IMWG 2021	NCCN 5.2022	
druga linia leczenia							
BBD	w ≥ 2 linii (finansowanie poza programem lekowym)	w 2 linii				[leczenie alternatywne; 2a]	[redacted]
BTP	w ≥ 2 linii (finansowanie poza programem lekowym)	w 2 linii					[redacted]
DT PACE	(finansowanie poza programem lekowym)	w 2 linii, kwalifikujący się do auto- lub allo-HSCT					
DVd	w ≥ 2 linii, u chorych poddanych wcześniej procedurze auto-HSCT, po leczeniu bortezomibem, z możliwością jego ponownego zastosowania pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia, z ECOG 0-2	w 2 linii, z opornością na lenalidomid		w 2 linii choroba wrażliwa na bortezomib [I, A]	w 2 linii, brak oporności na lenalidomid [leczenie alternatywne; 1B] lub oporność na lenalidomid [leczenie alternatywne; 1B]	[leczenie preferowane; 1]	[redacted]
D-Rd		w 2 linii, nieleczeni wcześniej lenalidomidem lub z brakiem oporności	w 2 linii	w 2 linii po leczeniu RVd, choroba wrażliwa lub oporna na lenalidomid lub wrażliwa lub oporna na bortezomib [I, A]	w 2 linii, brak oporności na lenalidomid [leczenie preferowane; 1A]	[leczenie preferowane; 1]	
ERd		w 2 linii, nieleczeni wcześniej lenalidomidem lub z brakiem oporności	w 2 linii	<ul style="list-style-type: none"> w 2 linii po leczeniu RVd, choroba wrażliwa na lenalidomid lub bortezomib [I, A]; w 2 linii po leczeniu D-Rd, choroba wrażliwa na lenalidomid [konsensus ekspertów]; w 2 linii po leczeniu D-VMP lub D-VTd, choroba wrażliwa na 		nieleczeni wcześniej lenalidomidem lub z brakiem oporności [leczenie preferowane; 1]	

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Schemat*	Warunki refundacji	Wytyczne					
		PGSz 2021	PTOK 2020	EHA-ESMO 2021	IMWG 2021	NCCN 5.2022	
IRd		w 2 linii, nieleczeni wcześniej lenalidomidem lub z brakiem oporności	w 2 linii	bortezomib [konsensus ekspertów] • w 2 linii, po leczeniu Rvd lub Dara-Rd, choroba wrażliwa na lenalidomid lub po Dara-VTd wrażliwa na bortezomib [I, A];	w 2 linii, brak oporności na lenalidomid [leczenie alternatywne; 1B]	nieleczeni wcześniej lenalidomidem lub z brakiem oporności [leczenie preferowane; 1]	
Kd	w 2 linii, z LVEF \geq 40% i ECOG 0-2	w 2 linii, z opornością na lenalidomid	w 2 linii	w 2. Linii leczenia po leczeniu Dara-Rd choroba wrażliwa lub oporna na lenalidomid lub po leczeniu Dara-VTd choroba wrażliwa na bortezomib	w 2 linii, oporność na lenalidomid [leczenie alternatywne; 1B]	[leczenie alternatywne; 1]	
KRd	w 2 linii, po leczeniu bortezomibem i/lub talidomidem, lenalidomidem lub pomalidomidem, z brakiem remisji częściowej po 4-cyklach zawierających bortezomib lub progresją po \geq 3 cyklach Rd jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia i kwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej i HSCT	w 2 linii, nieleczeni wcześniej lenalidomidem lub z brakiem oporności	w 2 linii	<ul style="list-style-type: none"> • w 2 linii, po leczeniu Rvd, choroba wrażliwa na lenalidomid lub na bortezomib [I, A]; • w 2 linii po leczeniu D-Rd, choroba wrażliwa na lenalidomid [konsensus ekspertów]; • w 2 linii po leczeniu D-VMP lub D-VTd, choroba wrażliwa na bortezomib [konsensus ekspertów] 	w 2 linii, brak oporności na lenalidomid [1A]	nieleczeni wcześniej lenalidomidem lub z brakiem oporności [leczenie preferowane; 1]	
PanoVd		w 2 linii z opornością na lenalidomid					
Pd			w 2 linii				
PVd	w 2 linii, po leczeniu lenalidomidem, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu	z opornością na lenalidomid	w 2 linii	• w 2 linii, po leczeniu Rvd, choroba wrażliwa lub oporna na lenalidomid lub choroba wrażliwa na bortezomib [I, A];	w 2 linii, brak oporności na lenalidomid [leczenie alternatywne; 1B] lub oporność na lenalidomid [leczenie preferowane; 1A]		

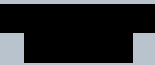

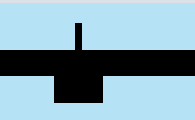




Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Schemat*	Warunki refundacji	Wytyczne					
		PGSz 2021	PTOK 2020	EHA-ESMO 2021	IMWG 2021	NCCN 5.2022	
				<ul style="list-style-type: none"> w 2 linii po leczeniu D-Rd choroba wrażliwa lub oporna na lenalidomid [konsensus ekspertów] 			
RCd		z opornością na lenalidomid				[leczenie alternatywne; 2a]	
Rd	<ul style="list-style-type: none"> w 2 linii, po leczeniu bortezomibem, u chorych niekwalifikujących się do HSCT, w 2 linii, jeśli wystąpiła polineuropatia obwodowa ≥ 2 st. po leczeniu talidomidem lub ≥ 3 st. po leczeniu bortezomibem 	„chorzy nieoporni na lenalidomid lub u których w pierwszej linii nie stosowano lenalidomidu (...). W warunkach polskich terapia drugiej linii z racji braku finansowania powyższych leków obejmuje terapię dwulekową RD.”				[leczenie możliwe do zastosowania w określonych okolicznościach; 1]	
VRd						[2a]	
trzecia lub kolejna linia leczenia							
belantamab mafodotin				choroba potrójnie oporna – na CD38, PI i IMiD [II, B]	w ≥ 5 linii [terapia zarejestrowana]	w ≥ 5 linii, po leczeniu anti-CD38, PI i IMiD [leczenie preferowane; 2a]	
BBD	w ≥ 3 linii (finansowanie poza programem lekowym)		w ≥ 3 linii			[leczenie alternatywne; 2a]	
BTP	w ≥ 3 linii (finansowanie poza programem lekowym)		w ≥ 3 linii				
D-Rd						[leczenie preferowane; 1]	
DVd	w 3 lub 4 linii, po leczeniu bortezomibem i lenalidomidem			w ≥ 3 linii, choroba oporna na lenalidomid i wrażliwa na bortezomib [I, A]		[leczenie preferowane; 1]	

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Schemat*	Warunki refundacji	Wytyczne					
		PGSz 2021	PTOK 2020	EHA-ESMO 2021	IMWG 2021	NCCN 5.2022	
EloPD		w 3 linii		w ≥ 3 linii, choroba oporna na lenalidomid i bortezomib [I, A] lub choroba oporna na lenalidomid i wrażliwa na bortezomib [II, B]	w ≥ 3 linii, [leczenie alternatywne; 1B]	w 3 linii, po leczeniu lenalidomidem i PI [leczenie alternatywne; 2a]	
IRd	w ≥ 3 linii, z brakiem oporności na lenalidomid, z grup wysokiego ryzyka cytogenetycznego, z ECOG 0-2					nieleczeni wcześniej lenalidomidem lub z brakiem oporności [leczenie preferowane; 1]	
IzaPD		w 3 linii		w ≥ 3 linii, choroba oporna na lenalidomid i bortezomib [I, A] lub choroba oporna na lenalidomid i wrażliwa na bortezomib [I, A]	w ≥ 3 linii [leczenie preferowane; 1A]	w 3 linii, w tym IMiD i PI i z progresją po/w trakcie ukończenia ostatniej terapii [leczenie preferowane; 2a]	
Kd	w 3, 4 i 5 linii, z LVEF ≥ 40% i ECOG 0-2	w 3 linii				[leczenie alternatywne; 1]	
KRd	w 3 i 4 linii, po leczeniu bortezomibem i/lub talidomidem, lenalidomidem lub pomalidomidem, z brakiem remisji częściowej po 4-cyklach zawierających bortezomib lub progresją po ≥ 3 cyklach Rd jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia i kwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej i HSCT					nieleczeni wcześniej lenalidomidem lub z brakiem oporności [leczenie preferowane; 1]	
PCD		w 3 linii				w ≥ 3 linii, w przypadku niedostępności daratumumabu, karfilzomibu lub elotuzumabu	

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Schemat*	Warunki refundacji	Wytyczne					[REDACTED]
		PGSz 2021	PTOK 2020	EHA-ESMO 2021	IMWG 2021	NCCN 5.2022	
Pd	w ≥ 3 linii, po leczeniu lenalidomidem i bortezomibem, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby	w 3 linii, po leczeniu lenalidomidem i bortezomibem				w 3 linii, w tym IMiD i PI i z progresją po/w trakcie ukończenia ostatniej terapii [leczenie alternatywne; 2a]	[REDACTED]
PVd	w 3, 4 i 5 linii, po leczeniu lenalidomidem, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu	w 3 linii				w 3 linii, w tym IMiD i PI i z progresją po/w trakcie ukończenia ostatniej terapii [leczenie preferowane; 1]	[REDACTED]
Rd	w ≥ 3 linii					[leczenie możliwe do zastosowania w określonych sytuacjach; 1]	
Vd	finasowanie poza programem lekowym	w 3 linii				[leczenie możliwe do zastosowania w określonych sytuacjach; 1]	
VRd						[leczenie alternatywne; 2a]	

BBD – bendamustyna + bortezomib + deksametazon; BTP – bendamustyna + talidomid + prednizon; CTd – cyklofosfamid + talidomid + deksametazon; D-VMP – daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizon; D-Rd – daratumumab + lenalidomid + deksametazon; DT PACE – talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd; DVd – daratumumab + bortezomib + deksametazon; D-VTd – daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon; EloPD – elotuzumab + pomalidomid + deksametazon; EloRd – elotuzumab + lenalidomid + deksametazon; IRd – iksazomib + lenalidomid + deksametazon; IzaPD – izatuzymab + pomalidomid + deksametazon; Kd – karfilzomib + deksametazon; KRd – karfilzomib + lenalidomid + deksametazon; MPR-R – melfalan + prednizon + lenalidomid; MPT – melfalan + prednizon + talidomid; PAD – bortezomib + antracyklina + deksametazon; PanoVd – panobinostat + bortezomib + deksametazon; PCD – pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon; Pd – pomalidomid + deksametazon; PVd – pomalidomid + bortezomib + deksametazon; RCd – lenalidomid + cyklofosfamid + deksametazon; Rd – lenalidomid + deksametazon; RVd – lenalidomid + bortezomib + deksametazon; Vd – bortezomib + deksametazon;

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Analizując powyższą tabelę można wskazać wśród schematów zalecanych polskimi [REDAKTOWANE] i rekomendowanych zagranicznymi wytycznymi oraz jednocześnie finansowanych ze środków publicznych następujące (w kolejności alfabetycznej) jako potencjalne komparatory dla KRd:

- w drugiej linii leczenia: DVd, Kd, PVd, Rd (finansowane w ramach programu lekowego),
- w trzeciej i kolejnych liniach leczenia: DVd, IRd, Kd, Pd, PVd, Rd (finansowane w ramach programu lekowego) oraz schematy oparte na bendamustynie (finansowane poza programem lekowym).

Warto przy tym podkreślić, że wymienione powyżej schematy finansowane i/lub rekomendowane są w dużej mierze dla chorych po leczeniu tą substancją i/lub z wykształconą opornością na to leczenie, a jak zaznaczono powyżej, wg wytycznych klinicznych, rozpatrywany schemat KRd jest dedykowany głównie dla pacjentów wrażliwych na lenalidomid, bez oporności/wcześniej nieleczonych lenalidomidem.

- Jak wskazują polskie wytyczne PGSz, w warunkach polskich terapia drugiej linii z racji braku finansowania schematów trójlekowych w pełnym zakresie, m.in. KRd, obejmuje terapię dwulekową Rd - w związku z tym, w pierwszej kolejności schematem, który we wnioskowanej populacji będzie zastępowany przez trójlekowy schemat KRd będzie dwulekowy schemat Rd, tj. najczęściej stosowany schemat w praktyce klinicznej.
- Schemat DVd w Polsce finansowany jest w co najmniej 2 linii, u pacjentów, u których zastosowano przeszczepienie komórek macierzystych szpiku, po leczeniu bortezomibem, z możliwością jego ponownego zastosowania pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia, z ECOG 0-2, a w trzeciej lub czwartej linii po leczeniu lenalidomidem i bortezomibem. Dodatkowo niektóre wytyczne kliniczne wskazują, że terapia skojarzona DVd powinna być stosowana u pacjentów z opornością na lenalidomid w drugiej linii leczenia (PGSz 2021, IMWG 2021) lub trzeciej linii leczenia (EHA-ESMO 2021). W przypadku pacjentów, u których w ramach leczenia pierwszej linii zastosowano schematy oparte na bortezomibie i wystąpiła u nich progresja lub neuropatia schemat DVd wg obowiązujących zasad refundacyjnych nie mógłby być zastosowany, więc nie stanowi właściwego komparatora dla KRd w tej (znaczej) części populacji.
- Schemat Kd jest refundowany w drugiej linii i dalszych liniach leczenia wyłącznie u pacjentów z LVEF $\geq 40\%$ i ECOG 0-2, przy czym wg wytycznych klinicznych w drugiej linii leczenia należy go zastosować u chorych z opornością na leczenie lenalidomidem (PGSz 2021, IMWG 2021).

- Schemat Pvd jest wskazywany, przez część gron eksperckich jako opcja terapeutyczna preferowana w drugiej linii leczenia pacjentów z opornością na lenalidomid (IMWG 2021, PGSz 2021). Na konieczność stwierdzenia oporności na lenalidomid wskazują również warunki refundacji – po leczeniu lenalidomidem z progresją w trakcie leczenia, bez przeciwwskazań do bortezomibu. Warunkiem refundacji tego schematu jest wcześniejsze leczenie lenalidomidem z progresją choroby oraz brak przeciwwskazań do terapii bortezomibem, przez co schemat ten nie stanowi właściwego komparatora dla KRd (po wystąpieniu oporności na lenalidomid nierekomendowane są schematy z lenalidomidem w dalszej terapii).
- Schemat Pd finansowany jest w warunkach polskich począwszy od trzeciej linii leczenia u chorych otrzymujących wcześniej lenalidomid i bortezomib, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Na podobne miejsce tego schematu w algorytmie leczenia wskazują również wytyczne kliniczne (PGSz 2021, NCCN 5.2022). Biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego oraz wytyczne kliniczne, schemat ten powinien być dedykowany osobom, dla których dalsze leczenie lenalidomidem i bortezomibem nie jest właściwe, a więc tym samym pacjenci ci nie stanowią docelowej puli pacjentów dla KRd.
- Schemat IRd refundowany jest w Polsce począwszy od trzeciej linii leczenia, wyłącznie u pacjentów z brakiem oporności na lenalidomid, jednak konieczne jest potwierdzenie wysokiego ryzyka cytogenetycznego u pacjentów. Wydaje się więc zasadnym twierdzenie, że schemat IRd nie stanowi właściwego komparatora dla schematu KRd w trzeciej i czwartej linii leczenia, gdyż dedykowany jest jedynie wąskiej grupie pacjentów, u których potwierdzono wysokie ryzyko cytogenetyczne.

Brak jest badań porównujących bezpośrednio większość wskazanych schematów z schematem KRd, na co wskazują wyniki dostępnych analiz HTA np. analizy NICE. W ramach oceny przeprowadzonej w 2020 r. eksperci NICE potwierdzili, że nie jest możliwe przeprowadzenie porównania bezpośredniego schematów KRd i DVd, dla których podstawowe wyniki pochodzą z prób RCT *ASPIRE* (KRd vs Rd) i *CASTOR* (DVd vs Vd) (*NICE Kyprolis 2020a*). Dane pochodzące z badań pierwotnych porównujących różne schematy leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego tworzą dwie odrębne sieci. Jedną z nich jest skupiona wokół skojarzenia lenalidomidu z deksametazonem (Rd), natomiast centrum drugiej sieci stanowi skojarzenie bortezomibu z deksametazonem (Vd). Istotnymi czynnikami wpływającymi na ocenę skuteczności terapii szpiczaka plazmocytowego są różnice w charakterystykach pacjentów i definicjach punktów końcowych, takie jak wiek pacjentów, ich stan sprawności (wyrażony np. w skali ECOG), choroby współistniejące, liczba wcześniej zastosowanych linii leczenia, stwierdzona

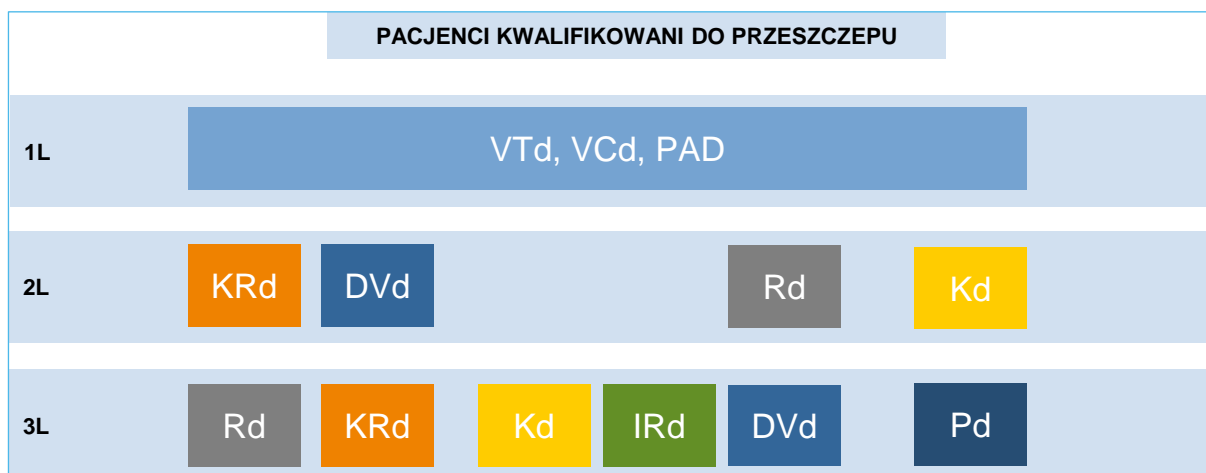
oporność inhibitory proteasomu lub leki immunomodulujące, ryzyko cytogenetyczne, zaawansowanie kliniczne choroby, obecność choroby pozaszpikowej oraz ocena przeżycia bez progresji lub czasu do progresji. Dodatkowo należy uwzględnić różnice w metodykę prób klinicznych, np. możliwość zmiany ramienia badanego (ang. *cross-over*) czy obecność zaślepienia (*Cope 2020, Davies 2022*).

Na tym etapie nie jest możliwe przeprowadzenie klasycznego porównania pośredniego pomiędzy schematami znajdującymi się w tych dwóch różnych sieciach. Próba stworzenia rozległej wielowęzłowej metaanalizy sieciowej jest ograniczona przez znaczącą heterogenność poszczególnych badań w zakresie metodyki i populacji. Dodatkowo w przypadku porównań NMA konieczne jest stosowanie różnych uproszczeń i założeń celem połączenia tych dwóch niezależnych sieci opartych na bortezomibie i lenalidomidzie, gdzie niektóre węzły łączy się wykorzystując dopasowywane dane z badań obserwacyjnych, albo dedykowane analizy MAIC lub ogólne założenia o równoważnej skuteczności niektórych schematów leczenia. Wszystkie te podejścia wiążą się z różnymi, znaczącymi ograniczeniami (*Cope 2020, Davies 2022*). Należy także pamiętać, że z uwagi na fakt, że wyniki badań klinicznych dla części schematów pochodzą sprzed około 15 lat należy spodziewać się, w związku ze znacznym postępem w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w ostatnich latach, różnice te będą ulegać dalszemu pogłębieniu (*Davies 2022*).

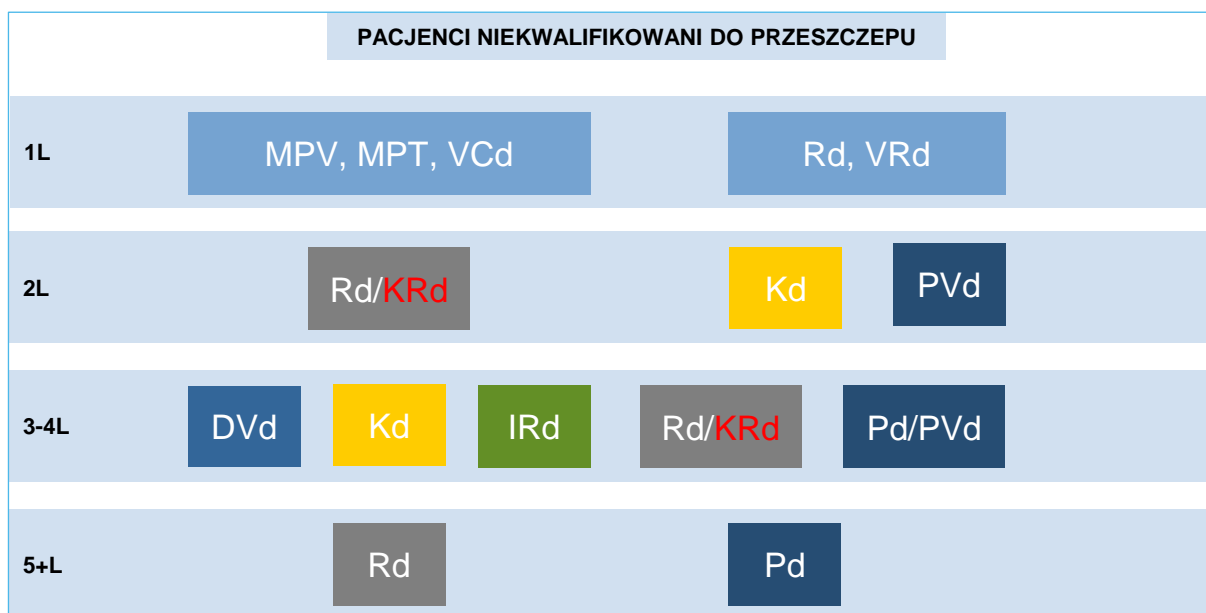
Wszystkie wskazane powyżej zagadnienia należy uwzględnić przy ocenie rzeczywistej możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego ze zdefiniowanymi wyjściowo proponowanymi komparatorami.

Po wprowadzeniu schematu KRd do refundacji na zasadach proponowanych w ramach wnioskowanego programu lekowego dojdzie do zmiany algorytmu leczenia, prowadzonego w oparciu o schematy dostępne w programie lekowym, co zaprezentowano na schematach poniżej. Dla większej przejrzystości i zobrazowania przyszłej sytuacji refundacyjnej posłużono się schematami zaprezentowanymi wcześniej w niniejszym rozdziale, które zmodyfikowano w oparciu o zapisy wnioskowanego programu lekowego, uwzględniając również opinie ekspertów klinicznych.

Wykres 6. Algorytm leczenia chorych po rozszerzeniu refundacji KRd na zasadach proponowanych we wniosku – pacjenci kwalifikujący się do HSCT.



Wykres 7. Algorytm leczenia chorych po rozszerzeniu refundacji KRd na zasadach proponowanych we wniosku – pacjenci niekwalifikujący się do HSCT.



Mając na uwadze powyżej omówione ograniczenia (zakres refundacji leków, wytyczne kliniczne, opinie ekspertów), w ramach analizy klinicznej mimo wszystko zostanie podjęta próba porównania ocenianego schematu KRd z omówionymi w niniejszym rozdziale potencjalnymi komparatorami:

- w drugiej linii leczenia: DVd, Kd, Rd, PVd,
- w trzeciej i kolejnych liniach leczenia: DVd, Kd, Pd, PVd, Rd.

6 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016). Z kolei zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) w przedrejestracyjnej ocenie leków przeciwnowotworowych wśród punktów końcowych należy uwzględnić parametry, których ocena pozwoli na zapewnienie rzetelnych i przekonujących danych świadczących o korzyści, jaką dany pacjent może uzyskać po zastosowaniu weryfikowanej technologii medycznej (EMA 2019). Zbliżone zalecenia zawarto w dokumencie opublikowanym w 2018 roku przez amerykańską agencję FDA (FDA 2018).

Ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) stanowi „złoty standard” oceny terapii onkologicznych. Zarówno EMA jak i FDA wskazują, że parametr OS stanowi uniwersalny punkt końcowy umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jednak jest to punkt końcowy, którego pełna (ostateczna) ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w ramach oceny przedrejestracyjnej (tj. w badaniach III fazy) z uwagi na zbyt długi okres obserwacji wymagany do wystąpienia odpowiednio dużej liczby zgonów i/lub też wyniki mogą być komplikowane przez kolejne, liczne linie leczenia u obserwowanych pacjentów. Efektywność kliniczna nowych terapii przeciwnowotworowych może zatem być i w praktyce niejednokrotnie jest początkowo wykazywana na podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych innych niż OS (EMA 2019, EMA 2012, FDA 2018). W wytycznych EMA (EMA 2019, EMA 2012) jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, takie punkty końcowe, jak odsetek wyleczeń (ang. *cure rate*) i przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) lub przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*). Z uwagi na większą liczbę zdarzeń, następujących w krótszym okresie obserwacji, wyniki oceny wymienionych punktów końcowych są możliwe do szybszej oceny niż OS, ponadto wyniki tej oceny nie podlegają zakłócającemu wpływowi kolejnych linii leczenia (FDA 2018).

Szpiczak plazmocytowy jest nieuleczalną chorobą, w której ostatecznie prawie wszyscy pacjenci doświadczają kolejnych nawrotów i/lub oporności na stosowane leczenie i otrzymują kolejne linie terapii. Nawet jeśli pierwsza linia leczenia okaże się bardzo skuteczna, prędzej czy później dojdzie do nawrotu lub progresji. Po każdym z nich czas odpowiedzi na leczenie skraca się, a choroba z biegiem czasu postępuje coraz szybciej (HematoKoalicja 2022).

Surogatowym wskaźnikiem skuteczności, umożliwiającym monitorowanie skuteczności stosowanego leczenia przeciwszpiczakowego na każdym jego etapie, jest ocena odpowiedzi na leczenie zgodna

z kryteriami IMWG z 2006 r., zaktualizowanymi w 2014 r. (*Giannopoulos 2021*). Celem leczenia indukującego jest uzyskanie maksymalnie głębokiej odpowiedzi przed etapem mobilizacji komórek krwiotwórczych, optymalnie co najmniej bardzo dobrej częściowej remisji (VGPR; *Jamroziak 2020*; kategorie odpowiedzi opisano w rozdz.2.9.1). Ponadto w 2016 roku rekomendacje IMWG uzupełniono o kategorię minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*), której nieobecność (negatywizacja – MRD(-)) oznacza uzyskanie odpowiedzi głębszej niż konwencjonalnie zdefiniowana CR lub sCR (*Giannopoulos 2021*).

Mając na uwadze przytoczone wyżej cele leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego oraz zalecenia EMA, FDA i *International Myeloma Workshop*, jako główne punkty końcowe planowanego przeglądu systematycznego przyjęto następujące wyniki: OS, PFS, TTP, odpowiedź na leczenie (z wyodrębnieniem kategorii odpowiedzi wyróżnionych przez IMWG i zalecanych do stosowania w ocenie wyników leczenia przez PTHiT-PGSz, tj: sCR, CR, VGPR, PR, SD i PD, gdzie pożądanym wynikiem leczenia jest uzyskanie jak najgłębszej odpowiedzi, najlepiej sCR, co najmniej PR), a także, dodatkowo, nieobecność (negatywizacja) MRD.

Pozostałe istotne punkty końcowe, wymagane zarówno do oceny w toku rejestracji leku (*EMA 2019, FDA 2018*), jak i w ocenie HTA (*AOTMiT 2016*), to jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*) i ocena bezpieczeństwa. W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia. Ponadto, wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA oraz FDA.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTMiT 2016*).

7 Zakres analiz

7.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kyprolis w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 41. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> dorośli (≤ 18 lat) chorzy na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy uprzednie leczenie ≥ 1 i ≤ 3 liniami leczenia ECOG 0-2 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież (< 18 lat) chorzy z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytozy ECOG > 2
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (schemat KRd) w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Kyprolis 	<ul style="list-style-type: none"> karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (schemat KRd) w dawkowaniu niezgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Kyprolis inne schematy skojarzone z udziałem karfilzomibu
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> daratumumab + bortezomib + deksametazon (schemat DVd) karfilzomib + deksametazon (schemat Kd) lenalidomid + deksametazon (schemat Rd) 	<ul style="list-style-type: none"> komparatory inne niż wskazane

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • pomalidomid + bortezomib + deksametazon (schemat PVD) • pomalidomid + deksametazon (schemat Pd) 	
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • czas do progresji choroby (TTP) • odpowiedź na leczenie • brak (niewykrywalność) minimalnej choroby resztkowej (negatywizacja MRD) • jakość życia (QoL) • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

7.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Kyprolis w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMIT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Kyprolis w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej,

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

7.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Kyprolis w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Kyprolis jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Kyprolis w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego na wnioskowanych zasadach.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Kyprolis. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia szpiczaka plazmocytowego. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we

wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

8 Załączniki

8.1 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określano w poszczególnych wytycznych według kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej (zachowano kolejność prezentacji poszczególnych dokumentów w rozdziale 2.9.2). Towarzystwa naukowe / panele eksperckie nieujęte w poniższej tabeli nie zdefiniowały kategorii dowodów naukowych ani rekomendacji w cytowanych dokumentach.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	
Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją	A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce
II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)	B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce
III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	C – wskazania określone indywidualnie
IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów	
Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)	
Konsensus zdefiniowano jako zgodność $\geq 75\%$ członków panelu eksperckiego.	
International Myeloma Working Group (IMWG)	
Poziom dowodów	Siła rekomendacji
	A – Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności

B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane

C — Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>		
Kategorie dowodów naukowych i konsensusu (NCCN Categories of Evidence and Consensus)		
1	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe	
2A	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe	
2B	Konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe	
3	Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, eksperci NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe	
Kategorie preferencji (NCCN Categories of Preference)		
	Interwencja preferowana	Interwencje wskazane na podstawie dostępnych dowodów
	Inna rekomendowana interwencja	Inne interwencje, których skuteczność jest nieznana
	Interwencja przydatna w określonych sytuacjach klinicznych	Inne interwencje, których skuteczność jest nieznana
	Zastosowanie wszystkich interwencji rekomendowanych zgodnie z w/w kategoriami preferencji jest uważane za właściwe	
<i>European Society of Medical Oncology (ESMO)</i>		
Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>)	Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i>)	
I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności	A – silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną- silna rekomendacja	
II – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością	B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią- ogólnie rekomendowane	
III – prospektywne badania kohortowe	C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie	

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne

D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane

V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana

European Myeloma Network (EMN)

1	Dowody silnie wskazują, że korzyść z procedury przeważa nad potencjalnym ryzykiem lub przeciwnie (ryzyko przeważa nad korzyścią)	A	Spójne dowody z przeglądów systematycznych wysokiej jakości RCTs lub z wysokiej jakości RCTs lub z wysokiej jakości badań obserwacyjnych
2	Dowody wskazują, że korzyść i ryzyko z ocenianej procedury bilansują się lub są niepewne	B	Dowody z RCTs i badań obserwacyjnych obciążone poważnymi uchybieniami metodologicznymi
		C	Dowody z RCTs i badań obserwacyjnych obciążone poważnymi uchybieniami metodologicznymi lub inne źródła danych

Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART)**Jakość (poziom) dowodów naukowych**

I	Dowody uzyskane z metaanalizy licznych, poprawnie zaprojektowanych badań z grupą kontrolną.
II	Dowody uzyskane z co najmniej jednego, poprawnie zaprojektowanego badania eksperymentalnego.
III	Dowody uzyskane z poprawnie zaprojektowanych badań <i>quasi</i> -eksperymentalnych (w tym kontrolowane badania pojedynczych grup pacjentów bez randomizacji, badania typu <i>pre-post</i> , badania kohortowe, szeregi czasowe, badania kliniczno-kontrolne)
IV	Dowody uzyskane z poprawnie zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, takich jak porównawcze i korelacyjne badania opisowe i opisy przypadków
V	Dowody z opisów przypadków i badań na tkankach

Kategoria (siła) rekomendacji

A	Dowody z poziomu I lub spójne wyniki licznych badań typu II, III lub IV
B	Dowody z poziomu II, III lub IV, wyniki zasadniczo spójne
C	Dowody z poziomu II, III lub IV, wyniki niespójne
D	Minimalny zakres lub brak danych empirycznych

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

American Society of Clinical Oncology (ASCO) / Cancer Care Ontario (CCO)

Typy rekomendacji (z ang. *Types of Recommendations*)

Oparta na dowodach naukowych	Wystarczające dowody pochodzące z opublikowanych badań do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej
Formalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane jako niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Wobec powyższego, panel ekspertów przeprowadził proces formalnego konsensusu dotyczącego tej rekomendacji, która jest uważana za aktualnie najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej. Członkowie panelu mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji (silna, umiarkowana, słaba). Wyniki formalnego konsensusu są podsumowane w rekomendacjach i przedstawione w danych zawartych w suplemencie.
Nieformalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane za niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Rekomendacja jest uważana za najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej w oparciu o nieformalny konsensus panelu ekspertów. Członkowie panelu zgadzają się, że formalny konsensus nie jest wymagany z przyczyn przedstawionych w przeglądzie systematycznym i dyskusji. Autorzy mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji.
Brak rekomendacji	Brak wystarczających dowodów lub zgody na zawarcie rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej w danym momencie. Panel ekspertów uznał dostępne dowody za niewystarczające i stwierdzono, że jest to mało prawdopodobne, aby formalny konsensus osiągnął poziom porozumienia wymagany do wydania zalecenia.

Siła rekomendacji (z ang. *Strength of Recommendations*)

Silna	<p style="text-align: center;">Istnieje duże przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ silnych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają szkodę) ▪ spójnych wynikach bez lub z małymi wyjątkami ▪ niewielkich lub żadnych podejrzaniach niskiej jakości badań ▪ zgodności wśród ekspertów panelu <p style="text-align: center;">Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>
Umiarkowana	<p style="text-align: center;">Istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenia odzwierciedlają najlepszą praktykę. Rekomendacje oparte na:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ograniczonych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko) ▪ spójne wyniki bez lub z małymi wyjątkami ▪ małe lub brak podejrzeń o słabej jakości badań ▪ zgodność wśród ekspertów panelu <p style="text-align: center;">Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Istnieje niewielkie przekonanie, że zalecenie stanowi najlepszą praktykę. Rekomendacja w oparciu o:

- Słaba
- ograniczone dowody wskazujące na rzeczywisty zysk netto (np. korzyści przewyższają ryzyko)
 - spójne wyniki z istotnymi wyjątkami
 - podejrzenie słabej jakości badań
 - zgodność wśród ekspertów panelu

Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.

Jakość dowodów naukowych (z ang. *Rating Strength of Evidence*)

Wysoka	Silne przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu (tj. równowagę korzyści vs szkody) i że dalsze badania nie zmienią ani wielkości, ani kierunku tego efektu.
Umiarkowana	Umiarkowane przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu, jednak mogą zmienić jego wielkość.
Niska	Niewielka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i kierunek tego efektu.
Niewystarczająca	Dowody są niewystarczające, aby dostrzec prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą dostarczyć więcej informacji w tym temacie. Wykorzystanie opinii eksperckiej z konsensusu jest uzasadnione w celu uzyskania wyników związanych w temacie.

8.2 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 42. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 21/06/2022).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Lenalidomid (schemat Rd)		
<p>1. Leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem do-rosłych chorych na szpiczaka plazmocytoowego</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji – pacjenci z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym</p> <p>Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych</p> <p>1.2. Kryteria kwalifikacji – pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia; 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib; 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszej linii leczenia stosowano bortezomib. <p>1.3. Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>1. Dawkowanie lenalidomidu i deksametazonu</p> <p>1.1. Dawkowanie lenalidomidu i deksametazonu – pacjenci z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym</p> <p>Lenalidomid w postaci kapsułek twardych a 5, 10, 15, 20 lub 25 mg, jest stosowany w skojarzeniu z deksametazonem.</p> <p>Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach.</p> <p>Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15 i 22 w powtarzalnych 28- dniowych cyklach.</p> <p>1.2. Dawkowanie lenalidomidu i deksametazonu – pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym</p> <p>Lenalidomid w postaci kapsułek twardych a 5, 10, 15 lub 25 mg, jest stosowany w skojarzeniu z deksametazonem.</p> <p>Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach.</p> <p>Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.</p> <p>UWAGA:</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (w przypadku pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym- badanie kośćca do decyzji lekarskiej); 9) badanie cytogenetyczne (metodą klasyczną lub FISH) – dotyczy pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym. <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zająć w ciążę należy wykonać test ciążyowy o czułości min. 25mIU/ml.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Przed każdym cyklem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi ze wzorem odsetkowym 2) test ciążyowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zająć w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem pkt 1.5. niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>1.4. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) bezwzględna liczba neutrofilii $<1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$ o ile nie wynika to z aktywności choroby – dotyczy wyłącznie pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym; 2) 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 – dotyczy chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym; 3) ciąża; 4) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 5) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 6) obecność zaburzeń chromosomalnych: del (17p), t (4;14), t (14;16) – kryterium dotyczy wyłącznie pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym. <p>1.5. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia. 	<p>Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p>	<p>Ocena skuteczności:</p> <p>Po 6. cyklu leczenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AIAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza). <p>Zalecane jest oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. 2) Uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia. <p>Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Lenalidomid (schemat RVd)		
<p>1. Leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem pkt 1.4. niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego</p> <p>1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) bezwzględna liczba neutrofilii $<1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$ o ile nie wynika to z aktywności choroby; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą. <p>1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia. 	<p>1. Dawkowanie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem</p> <p>Lenalidomid w postaci kapsułek twardych a 5, 10, 15, 20 lub 25 mg, jest stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.</p> <p>Lenalidomid: zalecana dawka początkowa w schemacie z bortezomibem i deksametazonem: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-14, w powtarzalnych 21-dniowych cyklach, maksymalnie przez 8 cykli (24 tygodnie), a następnie w schemacie z deksametazonem zalecana dawka 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzalnych 28-dniowych cyklach.</p> <p>Bortezomib: zalecana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/m² powierzchni ciała raz na dobę, dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11., w powtarzalnych 21-dniowych cyklach maksymalnie przez 8 cykli (24 tygodnie)</p> <p>Deksametazon: zalecana dawka w schemacie z lenalidomidem i bortezomibem: 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12 w powtarzalnych 21-dniowych cyklach maksymalnie przez 8 cykli (24 tygodnie), a następnie w schemacie z lenalidomidem 40 mg raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22 w powtarzalnych 28-dniowych cyklach.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę bortezomibu i deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG; 9) badanie cytogenetyczne (metodą klasyczną lub FISH). <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zająć w ciążę należy wykonać test ciążyowy o czułości min. 25mIU/ml.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Przed każdym cyklem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi ze wzorem odsetkowym 2) test ciążyowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zająć w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego <p>Ocena skuteczności:</p> <p>Po 6. cyklu leczenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AlAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		<p>7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza)</p> <p>Zalecana jest oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. 2) Uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia. 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
Pomalidomid (schemat Pd)		
<p>1. Leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pomalidomidem</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotnym 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. Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być włączeni pacjenci leczeni pomalidomidem w ramach innego sposobu finansowania do czasu objęcia</p>	<p>1. Dawkowanie pomalidomidu i deksametazonu</p> <p>Pomalidomid w postaci kapsułek twardych a 1, 2, 3 lub 4 mg (w opakowaniu po 21 kapsułek), jest stosowany w skojarzeniu z deksametazonem.</p> <p>Pomalidomid: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach.</p> <p>Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>UWAGA:</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza). <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p>

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>refundacją leku w programie lekowym, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji wskazane w punkcie 1.1. oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo, określonych w pkt 1.3.</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie pomalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem p. 1.4. niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 3, 2 lub 1 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) bezwzględna liczba neutrofilii $<1 \times 10^9/l$ i/lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą. <p>1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia. 	<p>Dawkowanie pomalidomidu i deksametazonu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków i/lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania pomalidomidu w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.</p>	<p>W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zająć w ciążę należy wykonać test ciążyowy o czułości min. 25mIU/ml.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Przed każdym cyklem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi ze wzorem odsetkowym 2) test ciążyowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zająć w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego <p>Ocena skuteczności:</p> <p>Po 6. cyklu leczenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AIAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza). <p>2. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. 2) Uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia. 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Pomalidomid (schemat PVd)		
<p>1. Leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci: z opornym lub nawrotnym szpiczakiem plazmocytozowym, w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem p. 1.4. niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku, mimo zastosowania redukcji dawki do 3, 2 lub 1 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego</p> <p>1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu, ze względu na bezpieczeństwo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) bezwzględna liczba neutrofilii $<1 \times 10^9/l$ i/lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$ o ile nie wynika to z aktywności choroby; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 	<p>1. Dawkowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem</p> <p>Pomalidomid w postaci kapsułek twardych a 1, 2, 3 lub 4 mg (w opakowaniu po 14 kapsułek), jest stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.</p> <p>Pomalidomid: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-14, w powtarzanych 21-dniowych cyklach.</p> <p>Bortezomib: zalecana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/m² powierzchni ciała raz na dobę, dożylnie lub podskórnie, cykle 1-8 w dniach 1., 4., 8. i 11., cykl 9 i kolejne w dniu 1. i 8 w powtarzalnych 21-dniowych cyklach.</p> <p>Deksametazon: Cykle 1-8 zalecana dawka: 20 mg (10 mg u chorych >75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Cykl 9 i kolejne zalecana dawka: 20 mg (10 mg u chorych >75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 2., 8. i 9. każdego 21-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta. Przed rozpoczęciem terapii zaleca się profilaktykę przeciwwirusową, zapobiegającą reaktywacji wirusa HSV. Zaleca się profilaktykę żylną choroby zakrzepowo-zatorowej. W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia, dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza). <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zajść w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Przed każdym cyklem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi ze wzorem odsetkowym; 2) test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego. <p>Ocena skuteczności:</p> <p>Po 6. cyklu leczenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AlAT; 3) stężenie bilirubiny;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <p>1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia.</p>		<p>4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza).</p> <p>Zalecane jest oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>2) Uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia.</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
Daratumumab (schemat DVd)		
<p>1. Leczenie daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytozowego</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia daratumumabem</p> <p>Do programu kwalifikowani są dorośli (≥18 lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozowego, którzy spełniają kryterium stanu sprawności ECOG 0-2 oraz jedno z poniższych kryteriów:</p>	<p>1. Dawkowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem</p> <p>Daratumumab w dawce 16 mg/kg masy ciała jest podawany we wlewie dożylnym raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Długość cyklu od 1 do 24 tyg. leczenia wynosi 3 tygodnie, a od 25 tyg. leczenia wynosi 4 tygodnie.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M;</p>

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1) pacjenci, u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia;</p> <p>2) pacjenci, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem kontynuuje się do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności zgodnie z zaleceniami Charakterystyk Produktów Leczniczych.</p> <p>1.3. Kryteria wykluczające udział w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na daratumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) oporność na leczenie bortezomibem lub przeciwwskazania do jego stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. <p>1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby w trakcie stosowania leczenia (po co najmniej 2 cyklach leczenia); 2) brak co najmniej częściowej remisji po 6 cyklach leczenia; 3) powikłania okołoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia daratumumabem zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) ciąża. 	<p>Zmiana dawkowania oraz szybkości infuzji daratumumabu powinny być prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Daratumumab s.c. w dawce 1800mg/podanie jest podawany podskórnie raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Długość cyklu od 1 do 24 tyg. leczenia wynosi 3 tygodnie, a od 25 tyg. leczenia wynosi 4 tygodnie. Przed i po zakończeniu infuzji należy podać leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji okołoinfuzyjnych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylniej w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni 1., 4., 8. i 11.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 21 dni (3-tygodnie) przez 8 cykli.</p> <p>Deksametazon jest podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli bortezomibu (80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu bortezomibu) lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat, BMI < 18,5; ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej daratumumabem z bortezomibem i deksametazonem zaleca się profilaktykę przeciwwirusową, zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.</p>	<p>8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza);</p> <p>9) pośredni test antyglobulinowy (test pośredni Coombs'a).</p> <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Przed każdym cyklem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi ze wzorem odsetkowym 2) badania biochemiczne: AST, ALT, bilirubina całkowita, wapń, kreatynina i klirens kreatyniny. <p>Ocena skuteczności:</p> <p>Oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia, a po 6 cyklu leczenia wykonanie badań pozwalających na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoliconymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. 2) Uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia. 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Karfilzomib (schemat Kd)		
<p>1. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego z wykorzystaniem skojarzonego leczenia karfilzomibem i deksametazonem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia karfilzomibem</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotnym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stosowano 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia (terapia indukująca, po której nastąpi przeszczep komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia); 2) LVEF \geq 40%; 3) stan sprawności ECOG 0- 2. <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie karfilzomibem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem p. 1.4 poniżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki.</p> <p>1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża i okres karmienia piersią; 2) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 3) nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 4) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA; 5) zawał mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy; 	<p>1. Dawkowanie karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem</p> <p>Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut raz w tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 8. i 15.), po czym następuje 13-dniowy okres bez leczenia (od 16. 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. dniu cyklu 1., a następnie jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane należy zwiększyć dawkę do 70 mg/m² pc. w 8. i 15. dniu cyklu 1. W 2. cyklu i kolejnych cyklach lek podawany jest w dawce 70 mg/m² w dniach 1., 8. i 15. (tj. 3 podania na cykl).</p> <p>Deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22 cykli 1–9.</p> <p>Deksametazon należy podać w czasie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.</p> <p>UWAGA:</p> <p>Dawkowanie karfilzomibu może być przerywane lub zmniejszane w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.</p> <p>Dawkowanie deksametazonu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków i/lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza); 9) stężenie potasu w surowicy krwi, EKG i ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca. <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zająć w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Przed każdym cyklem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi ze wzorem odsetkowym; 2) test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zająć w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego; 3) raz w miesiącu należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi oraz EKG. <p>Ocena skuteczności:</p> <p>Po 4. cyklu leczenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AlAT; 3) stężenie bilirubiny;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
6) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym; 7) bezwzględna liczba neutrofilii $<1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$ lub $<30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.		4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza).

1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie

- 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;
- 2) brak remisji częściowej po 4 cyklach leczenia.

3. Monitorowanie programu

- 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.
- 2) Uzupelnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia.
- 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Karfilzomib (schemat KRd)

1. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego z wykorzystaniem skojarzonego leczenia karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem 1.1. Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki: 1) stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid);	1. Dawkowanie karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem Karfilzomib: dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia 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/ m ² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do	1. Badania przy kwalifikacji 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza);
---	--	--

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3) nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia;</p> <p>4) pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.</p>	<p>27 mg/ m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg).</p> <p>UWAGA: Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m² powinni otrzymywać dawkę karfilzomibu obliczoną dla pc. wynoszącą 2,2 m² a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem karfilzomibu w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, które należy kontynuować w następnych cyklach stosownie do potrzeb (zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie należy podawać karfilzomibu w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/ m² pc. jest podawana przez 10 minut. Dawkowanie karfilzomibu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>9) stężenie potasu w surowicy krwi, EKG i ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca.</p> <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zająć w ciążę należy wykonać test ciążyowy o czułości min. 25mIU/ml.</p>
<p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie karfilzomibem kontynuuje się przez maksymalnie 8 cykli lub do wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki leku do 20 lub 15 mg/m² pc. zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego</p> <p>Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem pkt 1.4 niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 15, 10 lub 5 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Przed każdym cyklem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi ze wzorem odsetkowym 2) test ciążyowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zająć w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego 3) raz w miesiącu należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi oraz EKG. <p>Ocena skuteczności: Po 4. cyklu leczenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AIAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza). 	<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Przed każdym cyklem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi ze wzorem odsetkowym 2) test ciążyowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zająć w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego 3) raz w miesiącu należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi oraz EKG. <p>Ocena skuteczności: Po 4. cyklu leczenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AIAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza).
<p>1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) bezwzględna liczba neutrofilii <0,5x10⁹/l; liczba płytek krwi < 30x10⁹/l (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <75x10⁹/l decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revlimid); 2) ciąża i okres karmienia piersią; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 5) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 6) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA; 	<p>Lenalidomid w postaci kapsułek twardych a 5, 10, 15 lub 25 mg, jest stosowany w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem. Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>UWAGA: Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka</p>	<p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>7) zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy;</p> <p>8) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.</p> <p>1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <p>1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;</p> <p>2) brak remisji częściowej po 4 cyklach leczenia.</p>	<p>lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p>Deksametazon w skojarzeniu z lenalidomidem i karfilzomibem: Zalecana dawka: 40 mg doustnie lub dożylnie raz na dobę w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu trwającego 28 dni. Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby (u chorych powyżej 75 r.ż. dawkę należy zmniejszyć do 20 mg). Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.</p>	<p>2) Uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia.</p> <p>Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

Iksazomib (schemat IRd)		
<p>1. Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego</p> <p>1.1. Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym w wieku 18 lat i powyżej:</p> <p>1) spełniający kryteria do leczenia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem oraz</p> <p>2) u których występują aberracje cytogenetyczne z grupy wysokiego ryzyka, tj.:</p> <p>a) delecja w chromosomie 17- del(17p) albo</p> <p>b) translokacja t(4;14) albo</p> <p>c) translokacja t(14;16); oraz</p> <p>3) u których stosowano co najmniej dwa protokoły leczenia;</p> <p>4) u których stwierdzono brak oporności na lenalidomid;</p> <p>5) którzy posiadają stan sprawności ECOG 0-2.</p>	<p>1. Dawkowanie iksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</p> <p>Zalecana dawka początkowa iksazomibu wynosi 4 mg doustnie i jest podawana raz w tygodniu w dniach 1., 8. i 15. 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg raz na dobę i jest podawana w dniach od 1. do 21. 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg i jest podawana w dniach 1., 8., 15. i 22. 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Dopuszcza się modyfikację dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) stężenie wapnia w surowicy;</p> <p>3) AspAT, AlAT;</p> <p>4) stężenie bilirubiny;</p> <p>5) stężenie kreatyniny;</p> <p>6) klirens kreatyniny;</p> <p>7) stężenie białka M;</p> <p>8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza);</p> <p>9) udokumentowanie obecności aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych.</p> <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia, za wyjątkiem badań z pkt. 9, które mogą być wykonane wcześniej.</p> <p>W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zająć w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p>

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie iksazomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem pkt 1.4. niżej). Wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności iksazomibu lub lenalidomidu mimo zastosowania redukcji dawki danego leku zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego wymaga jego odstawienia.</p> <p>1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na iksazomib lub lenalidomid lub którąkolwiek substancją pomocniczą. <p>1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na iksazomib lub którykolwiek ze składników preparatu. 		<p>Badania kontrolne, w szczególności morfologia krwi z rozmazem i test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, powinny być wykonywane przed każdym cyklem leczenia, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Ponadto, po 6. cyklu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AlAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza). <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. 2) Uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia. 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

8.3 Wnioskowany program lekowy

Tabela 43. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego z wykorzystaniem skojarzonego leczenia karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem.</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</p> <p>Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach 1), 2), 3):</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej, zastosowanie co najmniej jeden i nie więcej niż trzy poprzedzające protokoły leczenia, stan sprawności wg ECOG 0-2, <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności.</p> <p>Leczenie karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem powinno trwać nie dłużej niż przez 18 cykli, następnie kontynuowane jest leczenie lenalidomidem i deksametazonem.</p> <p>1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</p> <ol style="list-style-type: none"> bezwzględna liczba neutrofilów $< 0,5 \times 10^9/l$; 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 	<p>1. Dawkowanie karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</p> <p>Karfilzomib w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji stosowany jest w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.</p> <p>Karfilzomib: Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia 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 27 mg/ m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia dawki produktu Kyprolis przewidziane w dniu 8. i 9. należy pominąć</p> <p>UWAGA:</p> <p>Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m² powinni otrzymywać dawkę karfilzomibu obliczoną dla pc. wynoszącą 2,2 m² a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem karfilzomibu w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, które należy kontynuować w następnych cyklach stosownie do potrzeb (zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie należy podawać karfilzomibu w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem; stężenie wapnia w surowicy; AspAT, ALAT; stężenie bilirubiny; stężenie kreatyniny; klirens kreatyniny; stężenie białka M; niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza) stężenie potasu w surowicy krwi, EKG i ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca – przy kwalifikacji do leczenia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem. <p>Badania winny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zająć w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml. (przy leczeniu lenalidomidem lub pomalidomidem)</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Przed każdym cyklem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi ze wzorem odsetkowym

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>przez komórki plazmatyczne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revlimid);</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) ciąża i okres karmienia piersią; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 5) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 6) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA; 7) zawał mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy; 8) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym. 	<p>dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/ m² pc. jest podawana przez 10 minut. Dawkowanie karfilzomibu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Lenalidomid w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem Zalecana dawka: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w momencie rozpoczęcia leczenia, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawki początkowej lenalidomidu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego zawierającego lenalidomid.</p> <p>UWAGA: Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Deksametazon w skojarzeniu z lenalidomidem i karfilzomibem: Zalecana dawka: 40 mg doustnie lub dożylnie raz na dobę w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu trwającego 28 dni. Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2. w przypadku leczenia lenalidomidem lub pomalidomidem- test ciążowy o czułości min. 25 mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego 3. w przypadku leczenia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem: raz w miesiącu należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi oraz EKG. <p>Ocena skuteczności:</p> <p>W przypadku leczenia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem:</p> <p>Po 4. cyklu leczenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AlAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza)
<p>4.4. Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) nietolerowane objawy toksyczności. 		<p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		<p>udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

8.4 Przegląd komparatorów dla leku Kyprolis we wnioskowanym wskazaniu w opublikowanych analizach HTA

W poniższej tabeli zaprezentowano przegląd oceny komparatorów w analizach HTA dla schematu karfilzomib + lenalidomid + deksametazon we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 44. Przegląd komparatorów dla leku Kyprolis we wnioskowanym wskazaniu w opublikowanych analizach HTA.

Agencja HTA	Rok	Dokument	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
AOTMiT	2018	Zlecenie 20/2018	Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	<p>Wskazane przez Wnioskodawcę:</p> <ul style="list-style-type: none"> lenalidomid + deksametazon (subpopulacja chorych, u których w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg tego protokołu) inne niż lenalidomid + deksametazon refundowane opcje terapeutyczne wskazane przez ekspertów klinicznych: bendamustyna + prednizon; bortezomib + deksametazon; bortezomib + talidomid + deksametazon + cisplatyne + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd; cyklofosfamid + deksametazon; cyklofosfamid + talidomid + deksametazon; melfalan + prednizon; najlepsza terapia wspomagająca; winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon; winkrystyna + melfalan + 	<p>Porównanie KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX dotyczy subpopulacji pacjentów, u których w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach takiego leczenia. Komentarz AOTMiT: Zgodnie z obowiązującym programem lekowym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest refundowany w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z następujących warunków: 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> <p><u>Subpopulacja wnioskowana, wcześniej leczona bortezomibem i populacja, w której jest refundowany wybrany komparator są więc zbieżne, ale występują też pewne różnice:</u> skojarzenie LEN + DEX może być stosowane w III i kolejnych liniach leczenia, a w II w wyszczególnionych przypadkach związanych z wystąpieniem polineuropatii obwodowej, podczas gdy interwencja wnioskowana, tj. KAR+LEN+DEX dedykowana jest pacjentom w II, III lub IV linii leczenia, przy czym w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia musiał być zastosowany bortezomib (i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid)); co do subpopulacji pacjentów wcześniej leczonej bortezomibem, w przypadku interwencji ocenianej wymagany jest brak remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib, a także wszyscy pacjenci kwalifikowani do leczenia</p>

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Agencja HTA	Rok	Dokument	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
				<p>karmustyna + cyklofosfamid + prednizon; wysokodawkowy deksametazon (subpopulacja chorych, u których stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez chorego protokół leczenia)</p>	<p>KAR+LEN+DEX muszą kwalifikować się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, zaś w przypadku komparatora trzecie z możliwych kryteriów kwalifikacji jest następujące: „u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib”. Porównywanie zestawianych populacji utrudnia fakt, że w przypadku LEN+DEX wymagane jest spełnienie jednego z warunków kwalifikacji, podczas gdy kryteria kwalifikacji do leczenia KAR+LEN+DEX mają być spełnione łącznie.</p> <p>Z powyższego zestawienia widać jednak, że populacja wnioskowana i populacja, w której jest refundowany dobrany komparator są częściowo zbieżne, ale występują też różnice. W szczególności wnioskodawca jako główną populację analizy, w której oceniana interwencja będzie stosowana w praktyce klinicznej, wskazał populację po niepowodzeniu leczenia bortezomibem w I linii. Komparator zaś w takiej populacji, tj. w pierwszym rzucie leczonej bortezomibem (nie sprecyzowano czy skutecznie czy nieskutecznie), jest refundowany jeśli u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych. <u>Jest to wymóg niezgodny z zasadami stosowania interwencji ocenianej, gdyż chorzy ją stosujący muszą kwalifikować się do przeszczepienia.</u></p> <p><u>Natomiast w subpopulacji pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia, KAR+LEN+DEX miałby być porównany z innymi niż LEN+DEX refundowanymi w Polsce opcjami terapeutycznymi w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego, wskazanymi przez 4 ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym.</u> Pierwotnie (przez wezwaniem do uzupełnienia wymagań minimalnych) wnioskodawca w tej subpopulacji jako komparator również dobrał LEN + DEX. Sprowadzało się to do założenia, że u chorych, u których wystąpiła progresja choroby na LEN + DEX w dalszym ciągu będzie stosowane nieskuteczne leczenie, co jest niezasadne. W uzupełnionych analizach wnioskodawca dla przedmiotowej subpopulacji <u>wskazał wymienione wyżej komparatory, porównawczej analizy z nimi jednak nie wykonał.</u> Wnioskodawca taki stan rzeczy argumentuje następująco: „wnioskowana interwencja będzie w praktyce klinicznej stosowana głównie po niepowodzeniu leczenia I linii, a więc u chorych opornych na bortezomib. Populacja chorych, u których uprzednio zastosowano lenalidomid została uwzględniona w programie lekowym ze względów etycznych (by nie odbierać tym chorym szansy na otrzymanie aktywnego leczenia). Trudno bowiem wyobrazić sobie sytuację, by lekarz w przypadku chorego, który po</p>

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Agencja HTA	Rok	Dokument	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
					<p>niepowodzeniu BOR (I linia) spełnia kryteria kwalifikacji do leczenia KAR+LEN+DEX (a więc ma szansę na potencjalne wyleczenie) wcześniej stosował jeszcze schemat LEN+DEX. W praktyce nie będzie więc chorych z opornością na LEN+DEX, którzy mieliby zakwalifikować się do leczenia KAR+LEN+DEX. Sytuacja ta może jedynie dotyczyć chorych, którzy otrzymali drugą linię leczenia LEN+DEX, 1 LEN+DEX może być też refundowany jako II linia leczenia po bortezomibie jeśli po leczeniu bortezomibem wystąpiła polineuropatia obwodowa co najmniej 3 stopnia, ale taka populacja też może nie być zbieżna z wnioskowaną, ponieważ aby kwalifikować się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych trzeba znajdować się w dobrym stanie zdrowia. Należy jednak zauważyć, że LEN+DEX jest refundowany – jeśli w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib – u chorych, u których nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych, a chorzy kwalifikujący się do leczenia KAR+LEN+DEX mają kwalifikować się do przeszczepienia. A więc również w subpopulacji chorych opornych na bortezomib, wskazanej przez wnioskodawcę jako główna, dobór komparatora nie jest nieproblematyczny (patrz wyżej). <u>Ogólnie, wydaje się, że dobór komparatora przez wnioskodawcę jest podyktowany dostępnością badania klinicznego ASPIRE, które porównuje KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX. Taki dobór komparatora jest logiczny biorąc pod uwagę, że karfilzomib jest terapią dodaną do LEN+DEX, sytuację komplikują jednak specyficzne kryteria kwalifikacji do obowiązującego programu lekowego dla LEN+DEX jak i programu wnioskowanego. Ekspersi, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, niestety nie wypowiedzieli się w kwestii właściwego komparatora dla interwencji ocenianej.</u></p>
	2019	Zlecenie 166/2019	Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (IC10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu	<p>Wskazane przez Wnioskodawcę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid + deksametazon – komparator główny; • pomalidomid + deksametazon – komparator dodatkowy; • bortezomib + deksametazon – komparatory dodatkowe; 	<p>„Wybór zasadny, zgodny z wytycznymi praktyki klinicznej (PGSz 2018/2019), potwierdzony w opinii ekspertów klinicznych (Prof. Marek Hus), finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”, zgodnie z danymi uzyskanymi przez AOTMiT schemat lekowy Rd otrzymało 1627 pacjentów w 2018 roku, natomiast schematy oparte na bortezomibie zastosowano u 2702 pacjentów w 2018 roku”.</p>

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Agencja HTA	Rok	Dokument	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
				<p>Wskazane przez analityków AOTMiT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • daratumumab + bortezomib + deksametazon • karfilzomib + lenalidomid + deksametazon 	<p>„W związku z aktualizacją (wynikającą z Obwieszczenia MZ MZ z dnia 27 czerwca 2019 r.) treści programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”, polegającej na dodaniu nowych opcji terapeutycznych (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem) u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, AOTMiT poprosiło wnioskodawcę o uwzględnienie w raporcie HTA nowych technologii alternatywnych”.</p> <p>Wnioskodawca odrzucił dodatkowe komparatory wskazując, że schematy te stosowane są w „wąskich” populacjach pacjentów i „nie stanowią aktualnie powszechnej praktyki klinicznej w Polsce w analizowanej populacji pacjentów”.</p> <p>Analitycy AOTMiT nie zgodzili się z tą argumentacją wskazując, że „Za uwzględnieniem schematu daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w raporcie HTA wnioskodawcy, zdaniem AOTMiT przemawia:</p> <p>„O ile schemat karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem wydaje się być dedykowany do bardzo wąskiej grupy pacjentów, to schemat oparty na daratumumabie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem dedykowane jest szerszej populacji. Krótki okres jaki minął od wprowadzenia do refundacji nowych opcji terapeutycznych, może przemawiać za niewielkim wykorzystaniem ich w praktyce klinicznej, nie mniej jednak w ankiecie przeprowadzonej przez wnioskodawcę wśród ekspertów klinicznych (BIA wnioskodawcy z lutego 2019 w rozdział „1.6 Udziały w rynku”) „uwzględniony został również hipotetyczny program lekowy dla schematu leczenia opartego na daratumumabie (DaraVD) z uwagi na otrzymaną pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...)”. Eksperti kliniczni zapytani przez wnioskodawcę wskazali, że w sytuacji refundacji schematu opartego na daratumumabie (DaraVD) stosowałoby go 360 na 2752 a schemat Kd 530 na 2752. Jedynym argumentem przedstawionym (BIA wnioskodawcy z lutego 2019) przez podmiot odpowiedzialny za nieuwzględnieniem schematu DaraVD, był brak refundacji w momencie złożenia wniosku, aktualnie tj od 1 lipca 2019 r. jest on (DaraVD) już finansowany w ramach programu lekowego a wnioskodawca dysponuje informacją o udziałach schematu opartego o daratumumab”</p>

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Agencja HTA	Rok	Dokument	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
	2019	Zlecenie 175/2019	Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	Wskazane przez analityków AOTMiT: <ul style="list-style-type: none"> • elotuzumab; • panobinostat; • iksazomib + deksametazo; 	nd.
NICE	2021	NICE Kyprolis 2021	Leczenie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy w przeszłości otrzymali jedną linię terapii zawierającą bortezomib	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid + deksametazon • daratumumab + bortezomib + deksametazon 	Schemat Rd został uznany jako jedyny właściwy komparator. Wnioskodawca przedłożył analizę MAIC vs daratumumab + bortezomib + deksametazon, jednak w opinii NICE schemat ten nie stanowi właściwego komparatora z uwagi na finansowanie w ramach funduszu <i>Cancer Drugs Fund</i> , co jest związane z niepewnością w zakresie dowodów klinicznych i kosztów efektywności tej technologii. Z tego względu schemat ten nie może być również traktowany jako powszechna praktyka kliniczna.
SMC	2020	SMC 2020	Leczenie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy wcześniej tylko jedną linię terapii	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid + deksametazon • daratumumab + bortezomib + deksametazon 	W zawężonej populacji chorych (wyłącznie II linia leczenia) za właściwy komparator wskazano daratumumab + bortezomib + deksametazon.
CADTH	2016	CADTH Kyprolis 2016	Leczenie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid + deksametazon 	Wybór uznano za zasadny. Komparator wskazany przez Wnioskodawcę został uznany przez pERC za odpowiadający aktualnej praktyce klinicznej w Kanadzie w momencie złożenia analiz.
HAS	2016	HAS 2016	Leczenie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid + deksametazon; • bortezomib + lenalidomid/talidomid + cyklofosfamid; • pomalidomid + deksametazon; • panobinostat + bortezomib + deksametazon; 	<p>Wśród proponowanych komparatorów wskazano schematy zarejestrowane we Francji.</p> <p>W opinii ekspertów <i>French Society of Hematology</i> nie ma jednego jednolitego schematu postępowania u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym.</p> <p>W dalszej części dokumentu wskazano na brak danych umożliwiających porównanie z bortezomibem.</p>
	2018	HAS 2018		<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid + deksametazon; 	Wśród proponowanych komparatorów wskazano schematy zarejestrowane we Francji.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Agencja HTA	Rok	Dokument	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
				<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib + lenalidomid/talidomid + cyklofosfamid; • pomalidomid + deksametazon; • panobinostat + bortezomib + deksametazon; • iksazomib + lenalidomid + deksametazon • daratumumab + lenalidomid + deksametazon • daratumumab + bortezomib + deksametazon; • karflizomib + deksametazon 	
PBAC	2016	<i>PBAC 2016</i>	Leczenie pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym	<ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid + deksametazon; • iksazomib + lenalidomid + deksametazon; • elotuzumab + lenalidomid + deksametazon; 	Wybór schematu lenalidomid + deksametazon jako komparatora uznano za zasadny. W przypadku schematów z iksazomibem i elotuzumabem w dokumencie wskazano, że schematy te nie są zarejestrowane przez TGA i nie są finansowane przez PBS.
	2016	<i>IQWiG 2017</i>		<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib + doksorubicyna liposomalna; 	
IQWiG	2018	<i>IQWiG 2018</i>	Leczenie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib + lenalidomid; • lenalidomid + deksametazon; • elotuzumab + lenalidomid + deksametazon; 	Jako właściwe komparatory, dla których dostępne były dowody naukowe, wskazano schematy lenalidomid + deksametazon i bortezomib + lenalidomid.

W poniższej tabeli zaprezentowano przegląd oceny komparatorów w analizach weryfikacyjnych/raportach (w przypadku ocen TLI) AOTMiT dla innych schematów lekowych we wnioskowanym wskazaniu leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. Wyszukiwanie, z uwagi na dokonywane w ostatnich

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

latach częste zmiany w programie lekowym dedykowanym pacjentom z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, ograniczono do ostatnich dwóch lat.

Tabela 45. Przegląd komparatorów dla innych leków we wnioskowanym wskazaniu w opublikowanych analizach ocenianych przez AOTMiT.

Rok	Dokument	Substancja czynna [nazwa handlowa]	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
2021	Zlecenie 180/2021	daratumumab [Darzalex]	w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”	<ul style="list-style-type: none"> dla schematu daratumumab + lenalidomid + deksametazon, lenalidomid + deksametazon, pomalidomid + deksametazon, karfilizomib + deksametazon dla schematu DVd: lenalidomid + deksametazon, bortezomib + deksametazon, karfilizomib + deksametazon 	<p>Wniosek obejmował zastosowanie schematów DRd i DVd.</p> <p>Wybór zaakceptowano. W ocenie analityków AOTMiT wskazane leki są aktualnie stosowane i refundowane w ocenianym wskazaniu. Będą zastępowane przez ocenianą technologię.</p>
2021	Zlecenie 131/2021	izatuksymab [Sarclisa]	w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”	<ul style="list-style-type: none"> Główny: pomalidomid + deksametazon Dodatkowe: daratumumab + bortezomib + deksametazon, karfilizomib + lenalidomid + deksametazon, 	<p>Wybór głównego komparatora uznano za prawidłowy.</p> <p>W odniesieniu do oceny wyboru komparatorów dodatkowych należy zauważyć, że ocena ta była w dużej mierze utajniona. Wiadomym jest jednak, że analitycy AOTMiT wskazali, że „zasadnym wydaje się uwzględnienie wyłączenie schematów daratumumab + bortezomib + deksametazon oraz karfilizomib + deksametazon jako komparatorów dodatkowych dla analizowanego schematu”. Wynikało to ze zmian w programie lekowym dokonanych po złożeniu wniosku do MZ, tj. wprowadzenia do refundacji schematów icksazomib + lenalidomid + deksametazon oraz karfilizomib + deksametazon.</p> <p>Ostatecznie schemat icksazomib + lenalidomid + deksametazon nie został uwzględniony w analizach m.in. z uwagi na opinię eksperta, prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Jamroziaka, na temat stosowania schematów zawierających lenalidomid w kolejnych liniach leczenia (wysokie prawdopodobieństwo oporności) [pozostała część uzasadnienia, jak i treść opinii zostały utajnione].</p>

Kyprolis (karfilizomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Rok	Dokument	Substancja czynna [nazwa handlowa]	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
2021	Zlecenie 64/2021	daratumumab [Darzalex]	w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”	<ul style="list-style-type: none"> Daratumumab w infuzji dożyłnej (IV) stosowany w schemacie z bortezomibem i deksametazonem (DVd) 	<p>Wniosek dotyczył zmiany formy podania</p> <p>Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wyboru daratumumabu stosowanego w schemacie DVd w infuzji dożyłnej jako komparatora dla formy podskórnej stosowanej w tym samym schemacie. Prof. Dominik Dytfeld w ramach pytania o alternatywne technologie medyczne, wskazał, iż wszyscy chorzy leczeni DVd z zastosowaniem daratumumabu IV powinni być leczeni daratumumabem SC</p>
2021	Zlecenie 36/2021	pomalidomid [Imnovid]	w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”	<ul style="list-style-type: none"> komparator główny: daratumumab + bortezomib + deksametazon komparator dodatkowy: pomalidomid + deksametazon, schematy leczenia oparte na bendamustynie (jako komparator dodatkowy o ograniczonym znaczeniu) 	Wybór zasadny. Wymieniona technologia stanowi aktualną praktykę kliniczną w analizowanym wskazaniu
oceny TLI					
2022	TLI 1/2022	idekabtagen wikleucel [Abecma]	nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, w leczeniu dorosłych pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> brak 	<p>Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Abecma było wielośrodowym, wielokohortowym badaniem fazy II prowadzonym metodą otwartej próby- nie przeprowadzono porównania z komparatorem. Jak wskazano w EPAR „Assessment Report”, projekt badania niekontrolowanego był przedmiotem doradztwa naukowego, w którym zgłoszono obawy, że populacja docelowa nie jest reprezentatywna dla „populacji ostatniej linii”, w przypadku której dopuszczalne byłoby podejście do badania niekontrolowanego. Zaznaczono, że w obecnym wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, brak alternatywnych terapii nie został uzasadniony. Niemniej jednak, w świetle dość przekonujących danych dot. skuteczności (oryg. „in light of the rather compelling efficacy data”), dodatkowo potwierdzonych przez skorygowane porównanie pośrednie z kontrolą zewnętrzną, przedstawiony zestaw danych klinicznych EMA uważa za wystarczający do przeprowadzenia oceny korzyści/ryzyka.</p>

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Rok	Dokument	Substancja czynna [nazwa handlowa]	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
2021	TLI 004/2020	belantamab mafodotin [Blenrep]	szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0)	<ul style="list-style-type: none"> • brak 	<p>W badaniu rejestracyjnym DREAMM-2 nie było aktywnego komparatora. W komentarzu do wyników skuteczności z badania II fazy DREAMM-2 Europejska Agencja Leków uznała, że brak grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem był ograniczeniem, ale z uwagi na brak alternatywnego leczenia w ocenianej populacji, można to zaakceptować. Jednocześnie EMA zobowiązała podmiot odpowiedzialny do przedstawienia nie tylko końcowych wyników badania DREAMM-2, ale również wyników badania porównującego ocenianą technologię z komparatorem, celem potwierdzenia jej skuteczności. Aktualnie toczy się badanie kliniczne III fazy DREAMM-3, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo belantamabu mafodotin w monoterapii z pomalidonem w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu u pacjentów z opornym/ nawrotowym szpiczakiem mnogim (populacja na wcześniejszym etapie choroby niż oceniana). Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”.</p>

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

8.5 Opis komparatorów

8.5.1 Dawkowanie komparatorów przyjęte w analizie

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie schematów wskazanych jako komparatory dla schematu KRd, zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego. Przyjęto, że dawkowanie to jest w tej chwili obowiązujące w praktyce klinicznej w Polsce, pomimo stwierdzanych różnic w odniesieniu do schematu Kd względem dawkowania ujętego w najbardziej aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Tabela 46. Dawkowanie komparatorów.

Schemat	Substancja	Dawka	Droga podania	Dni podania	Długość cyklu
DVd	daratumumab	16 mg/kg i.v. 1800 mg s.c.	i.v. lub s.c.	1 × tydzień w tygodniach 1-9, co 3 tydz. w tygodniach 10-24, co 4 tyg. od 25 tygodnia	1-24 tydzień- 21 dni, od 25 tygodnia – 28 dni, do progresji/ toksyczności
	bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c. lub i.v.	1, 4, 8, 11	
	deksametazon	20 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 lub w zmniejszonej dawce 20 mg/ty- dzień u pacjentów w wieku >75 lat, BMI < 8,5; ze źle kon- trolowaną cukrzycą lub wcze- śniejszą nietolerancją terapii steroidami	
Kd ¹	karfilzomib	20 mg/m ² dzień 1 cyklu 1 70 mg/m ² dzień 1, 8, 15 cyklu 1 oraz 1, 8, 15 cyklu 2	i.v.	1, 8, 15	28 dni, do progresji
	deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 8, 15 wszystkie cykle oraz 22 cykle 1-9	
Pd	pomalidomid	4 mg	p.o.	1–21	28 dni, do progresji/ nietolerancji
	deksametazon	40 mg (20 mg > 75r.ż.)	p.o.	1, 8, 15, 22	
PVd	pomalidomid	4 mg	p.o.	1–14	21 dni, do progresji/ nietolerancji
	bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11 (1 i 8 od 9 cyklu)	
	deksametazon	20 mg (10 mg > 75r.ż.)	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (1, 2, 8, 9 od 9 cyklu)	
Rd	lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21	28 dni, do progresji/ nietolerancji
	deksametazon	40 mg	p.o.	1–4, 9–12, 17–20 (1-4 od 5 cyklu)	

1 zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Kyprolis 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). Karfilzomib jest podawany w dawce 20 mg/m² w dniach 1-2 cyklu 1 i dawce 56 mg/m² w dniach 8-9 i 15-16 cyklu 1 oraz dniach 1-2, 8-9, 15-16 cyklu 2. 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 produktu Kyprolis.

8.5.2 Charakterystyki produktów leczniczych

W poniższych podrozdziałach zamieszczono Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających substancje czynne będące składowymi schematów wskazanych jako potencjalne komparatory dla schematu KRd: DVd, Kd, Pd, PVd, Rd. W opisie posłużono się ChPL Darzalex, Kyprolis, Imnovid i Revlimid, które to leki są refundowane ze środków publicznych w ramach wspomnianych schematów w aktualnie obowiązującym programie lekowym.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

8.5.2.1 Opis komparatora – schemat DVd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Darzalex z dnia 25 lutego 2022 r. (*ChPL Darzalex 2022*), w której przedstawiono dawkowanie dla schematu DVd.

Tabela 47. Opis komparatora –schemat DVd.

		Opis komparatora –schemat DVd	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1101/001 EU/1/16/1101/002 EU/1/16/1101/003	EU/1/16/1101/004
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2016 r. Data przedłużenia pozwolenia: 6 stycznia 2022	
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	25 lutego 2022 r.	
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne	
	Kod ATC	L01XC24	
	Dostępne preparaty	DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	DARZALEX 1 800 mg roztwór do wstrzykiwań
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne		
	<u>Mechanizm działania</u>	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. 14 Daratumumab wykazał w warunkach <i>in vivo</i> silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z	

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat DVd

ekspresją CD38. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, powodując śmierć komórek nowotworowych za pośrednictwem układu immunologicznego. 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+Tregs) i komórek B (CD38+Bregs). 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.

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

Działanie farmakodynamiczne

Liczba komórek NK (ang. *Natural killer*) i komórek T Komórki NK mają wysoką ekspresję CD38 i są wrażliwe na lizę wywołaną przez daratumumab. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano zmniejszenie całkowitej liczby i odsetka komórek NK (CD16+CD56+) i aktywowanych komórek NK (CD16+CD56dim) w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Jednakże, wyjściowa liczba komórek NK nie korelowała z odpowiedzią kliniczną.

Immunogenność

U pacjentów leczonych daratumumabem podawanym dożylnie w badaniach klinicznych, mniej niż 1% pacjentów wytworzyło w trakcie leczenia przeciwciała przeciwko daratumumabowi.

Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne (PK) daratumumabu po podaniu dożylnym w monoterapii oceniano u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, w dawkach od 0,1 mg/kg mc. do 24 mg/kg mc. W grupach dawkowych od 1 do 24 mg/kg mc., maksymalne stężenia w surowicy krwi (C_{max}) po pierwszej dawce, zwiększające się proporcjonalnie do dawki i objętości dystrybucji, były zbliżone ze wstępną dystrybucją do kompartmentu osocznego. Po ostatniej dawce z podawanych co tydzień, C_{max} zwiększało się szybciej niż proporcjonalnie do dawki, zbliżenie z docelową dystrybucją dawki. Wzrosty AUC były większe niż proporcjonalne do dawki, a klirens (CL) zmniejszał się wraz ze wzrostem dawki. Te wyniki sugerują, że CD38 może ulegać wysyceniu przy dużych dawkach, po których wpływ docelowego klirensu wiązania minimalizuje się, a klirens daratumumabu zbliża się do liniowego klirensu endogennej IgG1. Klirens zmniejszał się także po dawkach wielokrotnych, co może wynikać z obciążenia chorobą nowotworową.

Końcowy okres półtrwania zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki i powtarzaniem dawkowania. Średni (odchylenie standardowe [SD]) szacowany końcowy okres półtrwania daratumumabu po podaniu pierwszej dawki 16 mg/kg mc. wyniósł 9 (4,3) dni. Szacowany końcowy okres półtrwania daratumumabu po podaniu ostatniej dawki 16 mg/kg mc. zwiększył się, lecz brak wystarczających danych do wiarygodnej oceny. Na podstawie populacyjnej analizy PK, średni (SD) okres półtrwania, związany z nie-specyficzną liniową eliminacją, wyniósł około 18 (9) dni; jest to końcowy okres półtrwania, którego należy się spodziewać po całkowitym wysyceniu docelowego klirensu wiązania i powtarzalnych dawkach daratumumabu.

Na końcu fazy zalecanego w monoterapii schematu cotygodniowego dawkowania i podawania dawki 16 mg/kg mc., średnie (SD) stężenie w osoczu C_{max} wyniosło 915 (410,3) mikrogramów/ml i było około 2,9-razy większe niż po pierwszej infuzji. Średnie (SD) minimalne stężenie w surowicy na końcu fazy cotygodniowego dawkowania wyniosło 573 (331,5) mikrogramów/ml.

Dokonano czterech analiz farmakokinetyki populacyjnej, by opisać właściwości farmakokinetyczne daratumumabu i ocenić wpływ współzmiennych na dystrybucję daratumumabu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Analiza 1 (n=223) dotyczyła pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w monoterapii, podczas gdy analiza 2 (n=694), analiza 3 (n=352) i analiza 4 (n=355) zostały przeprowadzone u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali daratumumab w terapiach skojarzonych. Analiza 2 obejmowała 694 pacjentów (n=326 otrzymujących lenalidomiddeksametazon; n=246 bortezomib-deksametazon; n=99 pomalidomid-

Opis komparatora –schemat DVd

deksametazon; n=11 bortezomib-melfalan-prednizon; i n=12 bortezomib-talidomid-deksametazon), analiza 3 obejmowała 352 pacjentów (bortezomib-melfalan-prednizon), a analiza 4 obejmowała 355 pacjentów (lenalidomiddeksametazon).

Z populacyjnej analizy PK monoterapii daratumumabem (analiza 1) wynika, że stan stacjonarny daratumumabu jest osiągany po około 5 miesiącach w fazie podawania co 4 tygodnie (od 21. infuzji), a średnia proporcja (SD) pomiędzy C_{max} w stanie stacjonarnym, a C_{max} po pierwszej dawce wyniosła 1,6 (0,5). Średnia (SD) objętość dystrybucji dla kompartmentu centralnego wynosi 56,98 (18,07) ml/kg.

Przeprowadzono dodatkowe trzy analizy farmakokinetyki populacyjnej (analiza 2, analiza 3 i analiza 4) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących daratumumab w terapiach skojarzonych. Profile stężenie-czas dla daratumumabu były podobne w monoterapii jak i w terapiach skojarzonych. Średni szacowany końcowy czas półtrwania, związany z liniowym klirensiem w terapii skojarzonej, wyniósł około 15-23 dni.

Na podstawie czterech populacyjnych analiz PK (analizy 1-4) stwierdzono, że masa ciała jest istotną statystycznie współzmienną klirensu daratumumabu. Dlatego dawkowanie zależne od masy ciała jest właściwą strategią w dawkowaniu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Przeprowadzono symulacje właściwości farmakokinetycznych (PK) daratumumabu dla wszystkich zalecanych schematów dawkowania u 1 309 pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Wyniki symulacji potwierdziły, że rozdzielone i pojedyncze podanie pierwszej dawki skutkuje podobnymi właściwościami farmakokinetycznymi, z wyjątkiem profilu farmakokinetycznego w pierwszym dniu leczenia.

Szczególne grupy pacjentów*Wiek i płeć*

Na podstawie czterech niezależnych analiz (1-4) populacyjnych, PK u pacjentów otrzymujących monoterapię daratumumabem lub różne terapie skojarzone (analizy 1-4), wiek (zakres: 31-93 lat) nie miał istotnego klinicznie wpływu na PK daratumumabu, a ekspozycja na daratumumab była podobna u młodszych (w wieku < 65 lat, n=518) i starszych pacjentów (w wieku ≥ 65 lat do < 75 lat, n=761; w wieku ≥ 75 lat, n=334). Płeć nie wpływała istotnie klinicznie na ekspozycję na daratumumab w populacyjnych analizach PK.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wykonano cztery niezależne populacyjne analizy PK opierając się na istniejących danych, dotyczących czynności nerek u pacjentów otrzymujących daratumumab w monoterapii, lub różne terapie skojarzone (analizy 1-3) i objęły one w sumie 441 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny [CRCL] ≥ 90 ml/min), 621 z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CRCL < 90 i ≥ 60 ml/min), 523 z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CRCL < 60 i ≥ 30 ml/min) oraz 27 z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcową niewydolnością nerek (CCL < 30 ml/min). Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic ekspozycji na daratumumab pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności nerek, a pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jest mało prawdopodobne, by zmiany czynności wątroby miały wpływ na eliminację daratumumabu, gdyż cząsteczki IgG1, takie jak daratumumab, nie podlegają metabolizmowi wątrobowemu. Wykonano cztery niezależne populacyjne analizy PK u pacjentów otrzymujących daratumumab w monoterapii lub różne terapie skojarzone (analizy 1-4) i objęły one w sumie 1 404 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (bilirubina całkowita [TB] i AspAT ≤ GGN), 189 z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (TB 1,0 x do 1,5 x GGN lub AspAT > GGN) i 8 pacjentów z umiarkowanymi (TB > 1,5 x do 3,0 x GGN; n=7) lub ciężkimi (TB > 3,0 x GGN; n=1) zaburzeniami czynności wątroby. Nie wykazano istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na daratumumab pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności wątroby, a pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

Rasa

Na podstawie czterech niezależnych analiz populacyjnych PK u pacjentów otrzymujących monoterapię daratumumabem lub różne terapie skojarzone (analizy 1-4), ekspozycja na daratumumab była podobna pomiędzy osobami rasy białej (n=1 371) i innych ras (n=242).

Opis komparatora –schemat DVd

Wskazanie

Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany:

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany m szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany m 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.

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

Przed i po infuzji daratumumabu należy podać produkty lecznicze w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. *infusion related reactions*, IRR). Patrz poniżej „Zalecane towarzyszące produkty lecznicze”, „Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją” i punkt 4.4. ChPL.

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

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg masy ciała, podawana we wlewie dożylnym, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli poniżej.

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

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

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

Deksametazon należy podawać w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. pierwszych 8 cykli leczenia bortezomibem lub w dawce zmniejszonej do 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat, z niedowagą (BMI < 18,5), źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami. W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, patrz punkt 5.1 ChPL i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

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.

Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, a pierwsza dawka powinna zostać podana w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji.

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 wstrzyknięciu daratumumabu należy podać produkty lecznicze w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. *infusion related reactions*, IRR). Patrz poniżej „Zalecane produkty lecznicze do jednoczesnego stosowania” i punkt 4.4 ChPL.

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

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1 800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli poniżej.

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

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat DVd

Szybkości infuzji Po rozcieńczeniu, produkt leczniczy DARZALEX należy podać w infuzji dożylniej z szybkością początkową przedstawioną poniżej w tabeli 5. Można rozważyć stopniowe zwiększanie szybkości infuzji tylko przy braku reakcji związanych z infuzją. Aby ułatwić podanie, pierwsza zalecana dawka 16 mg/kg mc. w tygodniu 1. może zostać rozdzielona na dwa kolejne dni tj. 8 mg/kg mc., odpowiednio, w dniu 1. i dniu 2., patrz poniżej tabela 5. ChPL.

	Objętość rozcieńczenia	Wstępna szybkość (pierwsza godzina)	Szybkość zwiększania ^a	Maksymalna szybkość
<u>Infuzja w tygodniu 1.</u>				
Opcja 1 (infuzja pojedynczej dawki)				
Tydzień 1. dzień 1. (16 mg/kg mc.)	1 000 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę
Opcja 2 (infuzja rozdzielonej dawki)				
Tydzień 1. dzień 1. (8 mg/kg mc.)	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę
Tydzień 1. dzień 2. (8 mg/kg mc.)	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę
<u>Infuzja w tygodniu 2 (16 mg/kg mc.)^b</u>	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę
<u>Kolejne infuzje (od tygodnia 3., 16 mg/kg mc.)^c</u>	500 ml	100 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę

a- Stopniowe zwiększanie szybkości infuzji można rozważyć tylko przy braku reakcji związanych z infuzją.

b- Rozcieńczenie w 500 ml dla dawki 16 mg/kg mc. można zastosować tylko przy braku IRR w pierwszym tygodniu. W przeciwnym razie, należy stosować rozcieńczenie w 1 000 ml;

a- Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 3 tygodnie podaje się w 10. tygodniu; b- Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu

Deksametazon należy podawać w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. pierwszych 8 cykli leczenia bortezomibem lub w dawce zmniejszonej do 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat, z niedowagą (BMI< 18,5), źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami. W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, patrz punkt 5.1 ChPL i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego DARZALEX, należy podać ją tak szybko jak to możliwe, a schemat dawkowania należy odpowiednio dostosować, utrzymując odstępy pomiędzy dawkami.

Modyfikacje dawki

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. W razie toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.4 ChPL) może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. W celu uzyskania informacji na temat produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

W badaniach klinicznych nie była wymagana modyfikacja szybkości ani dawki produktu leczniczego DARZALEX, roztworu do wstrzykiwań podskórnych, w celu opóźnienia IRR.

Produkty lecznicze zalecane do jednoczesnego stosowania

W celu zmniejszenia ryzyka IRR należy wszystkim pacjentom, na 1-3 godzin przed każdym podaniem produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, podać:

- kortykosteroid (długodziałający lub o średnim czasie działania).
 - Monoterapia: metyloprednizolon 100 mg lub równoważną dawkę innego kortykosteroidu. Po drugim wstrzyknięciu dawkę kortykosteroidu można zmniejszyć do 60 mg metyloprednizolonu.
 - Terapia skojarzona: deksametazon 20 mg (lub odpowiednik), podawany przed każdym wstrzyknięciem produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych. Gdy w schemacie podstawowym znajduje się deksametazon, jego dawka terapeutyczna będzie zastępować premedykację w dniach podania produktu leczniczego DARZALEX (patrz punkt 5.1 ChPL). Nie należy podawać dodatkowych

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat DVd

c- Zmodyfikowane początkowe szybkości (100 ml/godzinę) kolejnych infuzji (tj. od trzeciej infuzji) można stosować tylko przy braku IRR podczas poprzednich infuzji. W przeciwnym razie, należy kontynuować postępowanie wskazane w tabeli dla szybkości infuzji w tygodniu 2.

Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją

Przed infuzją produktu leczniczego DARZALEX należy podać produkty lecznicze mające zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR).

W razie wystąpienia IRR o jakimkolwiek stopniu/nasileniu, należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego DARZALEX i podjąć leczenie objawów.

W postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR może być niezbędne zmniejszenie szybkości infuzji lub przerwanie leczenia produktem leczniczym DARZALEX, jak opisano to poniżej (patrz punkt 4.4 ChPL).

- Stopień 1-2 (łagodny do umiarkowanego): Gdy objawy ustąpią, można wznowić infuzję z szybkością nie większą niż połowa szybkości podawania, przy której wystąpiła IRR. Jeśli u pacjenta nie wystąpią żadne dalsze objawy IRR, można stopniowo zwiększać szybkość infuzji, wg odpowiednich stopni i przedziałów czasowych, uzasadnionych klinicznie, do maksymalnej szybkości 200 ml/godz. (tabela 5 ChPL).
- Stopień 3 (ciężki): Gdy objawy ustąpią, można rozważyć wznowienie infuzji z szybkością nie większą niż połowa szybkości podawania, przy której wystąpiła IRR. Jeśli u pacjenta nie wystąpią żadne dalsze objawy, można stopniowo zwiększać szybkość, wg odpowiednich stopni i przedziałów czasowych (tabela 5). Powyższą procedurę należy powtórzyć w razie powrotu objawów stopnia 3. W razie wystąpienia po raz trzeci objawów związanych z infuzją o nasileniu ≥ 3 stopnia, należy trwale odstawić produkt leczniczy DARZALEX.
- Stopień 4 (zagrożający życiu): Należy trwale odstawić produkt leczniczy DARZALEX.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego DARZALEX, należy podać ją tak szybko jak to możliwe, a schemat dawkowania należy odpowiednio dostosować, utrzymując odstępy pomiędzy dawkami.

Modyfikacje dawki

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. W razie toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.4 ChPL) może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. W celu uzyskania

kortykosteroidów, wchodzących w skład schematu podstawowego (np. prednizonu), w dniach podania produktu leczniczego DARZALEX, gdy pacjent otrzymał deksametazon (lub odpowiednik) w premedykacji.

- leki przeciwgorączkowe (paracetamol 650 do 1000 mg)
- leki przeciwhistaminowe (doustnie lub dożylnie difenhydramina 25 do 50 mg lub lek równoważny).

Produkty lecznicze podawane po wstrzyknięciu

W celu zmniejszenia ryzyka późnych IRR należy po wstrzyknięciu podać:

- Monoterapia: przez dwa dni, po każdym wstrzyknięciu (zaczynając od dnia po wstrzyknięciu) należy podawać doustny kortykosteroid (20 mg metyloprednizolonu lub równoważną dawkę kortykosteroidu o średnim czasie działania lub długodziałającego, zgodnie z lokalnymi standardami).
- Terapia skojarzona: należy rozważyć podanie małej dawki doustnej metyloprednizolonu (≤ 20 mg) lub odpowiednika dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX. Jednakże, jeśli dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX podawany jest kortykosteroid wchodzący w skład schematu podstawowego (np. deksametazon, prednizon), podawanie dodatkowych produktów leczniczych po infuzji może nie być konieczne (patrz punkt 5.1 ChPL).

Jeśli po pierwszych trzech wstrzyknięciach pacjent nie doświadcza istotnych IRR, można przerwać stosowanie kortykosteroidów podawanych po wstrzyknięciu (z wyłączeniem kortykosteroidów ze schematu podstawowego).

Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, należy rozważyć zastosowanie po wstrzyknięciu krótko- i długodziałających leków rozszerzających oskrzela oraz wziewnych kortykosteroidów. Według uznania lekarza, po pierwszych czterech wstrzyknięciach, jeśli pacjent nie doświadcza istotnych IRR, można rozważyć odstawienie leków wziewnych.

Zapobieganie reaktywacji wirusa półpaśca

Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.

Szczególne grupy pacjentówZaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki (PK), nie

Opis komparatora –schemat DVd

informacji na temat produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Zalecane towarzyszące produkty lecznicze*Produkty lecznicze podawane przed infuzją*

W celu zmniejszenia ryzyka IRR należy wszystkim pacjentom, na 1-3 godzin przed każdą infuzją produktu leczniczego DARZALEX, podać:

- kortykosteroid (długodziałający lub o średnim czasie działania).
 - Monoterapia: metyloprednizolon 100 mg lub równoważną dawkę innego kortykosteroidu, podawaną dożylnie. Po drugiej infuzji można zmniejszyć dawkę kortykosteroidu (60 mg metyloprednizolonu, podawanego doustnie lub dożylnie).
 - Terapia skojarzona: deksametazon 20 mg (lub odpowiednik), podawany przed każdą infuzją produktu leczniczego DARZALEX. Gdy w schemacie podstawowym znajduje się deksametazon, jego dawka terapeutyczna będzie zastępować premedykację w dniach infuzji produktu leczniczego DARZALEX (patrz punkt 5.1 ChPL). Deksametazon podaje się dożylnie przed pierwszą infuzją produktu leczniczego DARZALEX, a przed kolejnymi infuzjami można rozważyć podanie doustne. Nie należy podawać dodatkowych kortykosteroidów wchodzących w skład schematu podstawowego (np. prednizonu), w dniach infuzji produktu leczniczego DARZALEX, gdy pacjent otrzymał deksametazon w premedykacji.
- leki przeciwgorączkowe (doustny paracetamol 650 do 1 000 mg)
- leki przeciwhistaminowe (doustnie lub dożylnie difenhydramina 25 do 50 mg lub lek równoważny).

Produkty lecznicze podawane po infuzji

W celu zmniejszenia ryzyka późnych IRR należy podać:

- Monoterapia: przez dwa dni, po każdej infuzji (zaczynając od dnia po infuzji) należy podawać doustny kortykosteroid (20 mg metyloprednizolonu lub równoważną dawkę kortykosteroidu o średnim czasie działania lub długodziałającego, zgodnie z lokalnymi standardami).
- Terapia skojarzona: należy rozważyć podanie małej dawki doustnej metyloprednizolonu (≤ 20 mg) lub odpowiednika dzień po infuzji produktu leczniczego DARZALEX. Jednakże, jeśli dzień po infuzji produktu leczniczego DARZALEX podawany

wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawki (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego DARZALEX u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Masa ciała (>120 kg)

Ograniczona liczba pacjentów o masie ciała >120 kg była badana przy użyciu stałej dawki (1 800 mg) produktu DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych i nie ustalono skuteczności u tych pacjentów. Obecnie nie zaleca się dostosowywania dawki w zależności od masy ciała (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).

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. Szczególne środki ostrożności przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.

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,

Opis komparatora –schemat DvD

jest kortykosteroid wchodzący w skład schematu podstawowego (np. deksametazon, prednizon), podawanie dodatkowych produktów leczniczych po infuzji może nie być konieczne (patrz punkt 5.1 ChPL).

Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, należy rozważyć zastosowanie po infuzji krótko- i długodziałających produktów leczniczych chrozszerzających oskrzela oraz wziewnych kortykosteroidów. Według uznania lekarza, po pierwszych czterech infuzjach, jeśli pacjent nie doświadcza istotnych IRR, można rozważyć odstawienie wziewnych produktów leczniczych.

Zapobieganie reaktywacji wirusa półpaśca

Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.

Szczególne grupy pacjentów*Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki (PK), nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki, nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawki (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego DARZALEX u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

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. Instrukcje jak rozcieńczyć produkt leczniczy przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.

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.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat DvD

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Możliwość identyfikacji produktu</u></p> <p>W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego.</p> <p><u>Reakcje związane z infuzją</u></p> <p>DARZALEX może powodować ciężkie IRR, w tym reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8 ChPL). Reakcje te mogą zagrażać życiu; odnotowano przypadki śmiertelne.</p> <p>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.</p> <p>W badaniach klinicznych, u około połowy pacjentów leczonych produktem leczniczym DARZALEX zgłaszano IRR.</p> <p>Większość IRR wystąpiło podczas pierwszej infuzji i były one stopnia 1.-2. (patrz punkt 4.8 ChPL). 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 (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p>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.), należy natychmiast rozpocząć odpowiednią akcję resuscytacyjną. Należy natychmiast i trwale przerwać leczenie produktem leczniczym DARZALEX (patrz punkty 4.2 i 4.3 ChPL).</p> <p>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 (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><u>Neutropenia/trombocytopenia</u></p>	<p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Reakcje związane z infuzją (<i>Infusion-related reactions, IRR</i>)</u></p> <p>DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może powodować ciężkie i (lub) poważne IRR, w tym reakcje anafilaktyczne. W badaniach klinicznych, około 9% (74/832) pacjentów doświadczyło IRR. Większość IRR wystąpiło po pierwszym wstrzyknięciu i były one stopnia 1-2. IRR występujące przy kolejnych wstrzyknięciach stwierdzano u 1% pacjentów (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p>Mediana czasu do wystąpienia IRR po wstrzyknięciu produktu DARZALEX wyniosła 3,2 godziny (zakres 0,15-83 godzin). Większość IRR wystąpiła w dniu leczenia. Późniejsze IRR wystąpiły u 1% pacjentów.</p> <p>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).</p> <p>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 ChPL).</p> <p>By zmniejszyć ryzyko późnych IRR, należy po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX podawać wszystkim pacjentom doustne kortykosteroidy (patrz punkt 4.2 ChPL). 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 ChPL).</p> <p><u>Neutropenia/trombocytopenia</u></p> <p>DARZALEX może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii (patrz punkt 4.8 ChPL). 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</p>
---	--	--

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Dvd

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

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.

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. Należy wspomnieć, że daratumumab, związany z RBCs, może maskować wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy pacjenta. Oznaczenie grupy krwi pacjenta – ABO i Rh nie jest zaburzone.

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.

W razie planowanego przetoczenia krwi, należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych (patrz punkt 4.5 ChPL). W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty ABO/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 ChPL). 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 klinicznie i laboratoryjne objawy reaktywacji HBV, w trakcie i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem DARZALEX. Należy postępować zgodnie z aktualnymi

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. Oznaczenie grupy krwi pacjenta – ABO i Rh nie jest zaburzone.

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.

W razie planowanego przetoczenia krwi, należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych (patrz punkt 4.5 ChPL). W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty ABO/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 ChPL). 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 klinicznie 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

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat DVd	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>wytycznymi klinicznymi a w razie potrzeby klinicznej rozważyć konsultację ze specjalistą z dziedziny chorób wątroby.</p> <p>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.</p> <p><u>Substancje pomocnicze</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (E420). Pacjentom z wrodzoną nietolerancją fruktozy (ang. <i>hereditary fructose intolerance</i>, HFI) nie należy podawać tego produktu leczniczego, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.</p> <p>Przed podaniem tego produktu leczniczego należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący objawów HFI u każdego pacjenta.</p>
	<p>produktem DARZALEX u pacjentów, u których reaktywacja HBV jest odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarzami posiadającymi doświadczenie w leczeniu WZW B.</p> <p><u>Masa ciała (>120 kg)</u></p> <p>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 ChPL).</p> <p><u>Substancje pomocnicze</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) nie powinni otrzymywać tego produktu leczniczego.</p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera również mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu”.</p>
Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji.	

8.5.2.2 Opis komparatora – schemat Kd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Kyprolis z dnia 15 czerwca 2022 r. (*ChPL Kyprolis 2022*), w której przedstawiono dawkowanie dla schematu Kd.

Tabela 48. Opis komparatora – schemat Kd.

Opis komparatora –schemat Kd	
Zagadnienia rejestracyjne	Amgen Europe B.V.
Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Minervum 7061 4817 ZK Breda Holandia

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Kd	
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1060/002 EU/1/15/1060/003 EU/1/15/1060/001
Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2020
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	15 czerwca 2022 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Kod ATC	L01XX45
Dostępne preparaty	Kyprolis 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji Kyprolis 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Po dożylnym wstrzyknięciu karfilzomibu obserwowano zahamowanie chymotrypsynopodobnej (CT-L) aktywności proteasomów oznaczanej we krwi 1 godzinę po podaniu pierwszej dawki. Produkt w dawkach ≥ 15 mg/m² pc. konsekwentnie hamował (o $\geq 80\%$) chymotrypsynopodobną aktywność proteasomów. Poza tym, po podaniu karfilzomibu w dawce 20 mg/m² pc. obserwowano zahamowanie aktywności latentnego białka błonowego typu 2 (LMP2) i podjednostek MECL1 (ang. <i>multicatalytic endopeptidase complex-like 1</i>) immunoproteasomu- odpowiednio o 26%- 32% i o 41%- 49%. Zahamowanie aktywności proteasomu utrzymywało się przez ≥ 48 godzin po podaniu pierwszej dawki karfilzomibu w każdym tygodniu dawkowania. Stosowanie w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem nie wpływało na stopień zahamowania aktywności proteasomów.</p> <p>W przypadku zwiększonej dawki, wynoszącej 56 mg/m² pc. miało miejsce nie tylko większe zahamowanie podjednostek CT-L ($\geq 90\%$), w porównaniu z dawkami od 15 do 20 mg/m² pc., ale też większe zahamowanie innych podjednostek proteasomów (LMP7, MECL1, and LMP2). Miało miejsce zwiększenie zahamowania podjednostek LMP7, MECL1, and LMP2 o odpowiednio około 8%, 23% i 34% dla dawki 56 mg/m² pc. w porównaniu z dawkami od 15 do 20 mg/m² pc. Podobne zahamowanie proteasomu przez karfilzomib zostało osiągnięte podczas 2 do 10-minutowych oraz 30-minutowych infuzji dla dwóch wielkości dawek (20 i 36 mg/m² pc.), dla których było testowane.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Wartości C_{max} i AUC po podaniu dawki 27 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 2 do 10 minut wyniosły, odpowiednio 4 232 ng/ml i 379 ng•godz./ml. W przypadku podawania produktu Kyprolis w dawkach wielokrotnych wynoszących 15 i 20 mg/m² pc. poziom ekspozycji ustrojowej na lek (AUC) oraz okres półtrwania były podobne w 1. i 15. lub 16. dniu cyklu 1., co wskazuje na to, że karfilzomib nie gromadzi się w organizmie. Po podaniu leku w dawkach mieszczących się w zakresie od 20 do 56 mg/m² pc. obserwowano zależny od dawki wzrost ekspozycji.</p>

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Kd

Dla 30-minutowej infuzji uzyskano podobne wartości okresu półtrwania i AUC, ale 2-3-krotnie mniejsze wartości C_{max} w porównaniu z 2- do 10-minutową infuzją takiej samej dawki. Po 30-minutowej infuzji dawki wynoszącej 56 mg/m² pc. wartość AUC (948 ng•godz./ml) była około 2,5-razy większa od wartości zaobserwowanej dla dawki 27 mg/m² pc., natomiast wartość C_{max} (2 079 ng/ml) była mniejsza w porównaniu z wartością dla dawki 27 mg/m² pc. podanej w postaci 2 do 10-minutowej infuzji.

Dystrybucja

Po podaniu karfilzomibu w dawce 20 mg/m² pc. średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 28 l. W badaniach *in vitro* karfilzomib wiązał się w około 97% z białkami ludzkiego osocza w zakresie stężeń wynoszącym od 0,4 do 4 mikromoli.

Metabolizm

Karfilzomib jest metabolizowany szybko i w znacznym stopniu. Głównymi metabolitami oznaczanymi w ludzkim osoczu i moczu, a w warunkach *in vitro* wytwarzanymi w ludzkich hepatocytach, były fragmenty peptydowe i diol karfilzomibu. Uważa się zatem, że metabolizm produktu polega przede wszystkim na reakcji rozszczepiania z udziałem peptydazy i hydrolizy z udziałem hydrolazy epoksydowej. Mechanizmy, w których pośredniczą enzymy układu cytochromu P-450, odgrywają niewielką rolę w ogólnym metabolizmie karfilzomibu. Metabolity nie wykazują aktywności biologicznej.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym w dawkach ≥ 15 mg/m² pc. karfilzomib był szybko usuwany z krążenia ogólnego, przy czym jego okres półtrwania w 1. dniu cyklu 1. wyniósł ≤ 1 godzinę. Klirens ustrojowy wahał się w zakresie od 151 do 263 l/godz. i przekraczał wartość wątrobowego przepływu krwi. W związku z tym uważa się, że karfilzomib jest w znacznym stopniu usuwany z organizmu w mechanizmie pozawątrobowym. W procesie eliminacji karfilzomib podlega głównie przemianom metabolicznym, a powstałe w ten sposób metabolity wydalane są z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Wyniki analiz farmakokinetyki populacyjnej wskazują na to, że wiek, płeć lub rasa nie mają wpływu na farmakokinetykę karfilzomibu.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu farmakokinetycznym oceniono 33 pacjentów z nawrotową lub postępującą zaawansowaną chorobą (guzy lite; n = 31 lub nowotwory hematologiczne; n = 2) oraz z prawidłową czynnością wątroby (bilirubina \leq górna granica normy [GGN]; aminotransferaza asparaginanowa [AspAT] \leq GGN, n = 10), z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $> 1-1,5 \times$ GGN lub AspAT $>$ GGN, ale bilirubina \leq GGN, n = 14) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $> 1,5-3 \times$ GGN, dowolna wartość AspAT, n = 9). Farmakokinetyka karfilzomibu nie była badana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $> 3 \times$ GGN oraz dowolna wartość AspAT). Kyprolis w monoterapii był podawany dożylnie przez 30 minut w dawce 20 mg/m² pc. w dniach 1. i 2. oraz w dawce 27 mg/m² pc. w dniach 8., 9., 15. i 16. cyklu 1. Jeśli był dobrze tolerowany, pacjenci, począwszy od cyklu 2. otrzymywali dawkę 56 mg/m² pc. Stan czynności wątroby na początku leczenia nie miał istotnego wpływu na całkowitą ekspozycję organizmu (AUC_{last}) na karfilzomib po pojedynczym lub wielokrotnym podaniu (stosunek średniej geometrycznej w AUC_{last} dla dawki 27 mg/m² pc. w dniu 16. cyklu 1. dla łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności w porównaniu z prawidłową czynnością wątroby wyniósł, odpowiednio 144,4% i 126,1%; dla dawki 56 mg/m² pc. w dniu 1. cyklu 2. wyniósł on, odpowiednio 144,7% i 121,1%). Jednak u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby na początku leczenia, u których występowały guzy lite, stwierdzono większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka karfilzomibu była badana w dwóch badaniach poświęconych pacjentom z zaburzeniami czynności nerek.

Pierwsze badanie przeprowadzono w grupie 50 pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego z prawidłową czynnością nerek (CrCL > 80 ml/min., n = 12); łagodnymi (CrCL 50-80 ml/min., n = 12), umiarkowanymi (CrCL 30-49 ml/min., n = 10) i ciężkimi (CrCL < 30 ml/min., n = 8) zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów przewlekłe dializowanych (n = 8). Kyprolis w monoterapii był podawany dożylnie przez czas od 2 do 10 minut w dawkach do 20 mg/m² pc. Dane farmakokinetyczne były zbierane od pacjentów po podaniu dawki 15 mg/m² pc. w cyklu 1. oraz dawki 20 mg/m² pc. w cyklu 2. Drugie badanie zostało przeprowadzone w grupie 23 pacjentów z

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Kd

Wskazanie

nawrotowym szpiczakiem mnogim, z klirensiem kreatyniny ≥ 75 ml/min. (n = 13) oraz u pacjentów w końcowym stadium choroby nerek (ang. *End Stage Renal Disease*, ESRD) poddawanych dializom (n = 10). Dane farmakokinetyczne były zbierane od pacjentów po podaniu dawki 27 mg/m² pc. w postaci 30-minutowej infuzji w dniu 16. cyklu 1. oraz dawki 56 mg/m² pc. w dniu 1. cyklu 2.

Wyniki obydwu badań pokazują, że stan czynności nerek nie miał istotnego wpływu na ekspozycję na karfilzomib po pojedynczym lub wielokrotnym podaniu. Współczynnik średniej geometrycznej AUC_{last} dla dawki 15 mg/m² pc. w dniu 1. cyklu 1. dla łagodnych, umiarkowanych oraz ciężkich zaburzeń czynności nerek i pacjentów przewlekle dializowanych w porównaniu z prawidłową czynnością nerek wyniósł, odpowiednio 124,36%, 111,07%, 84,73% i 121,72%. Współczynnik średnich geometrycznych mian AUC_{last} dla dawki 27 mg/m² pc. w dniu 16. cyklu 1. oraz dla dawki 56 mg/m² pc. w dniu 1. cyklu 2. dla ESRD w porównaniu z prawidłową czynnością nerek wyniósł, odpowiednio 139,72% i 132,75%. W pierwszym badaniu metabolit M14, fragment białka oraz krążący metabolit w największej ilości, występowały w ilości 2- i 3-krotnie większej u pacjentów z, odpowiednio umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami nerek oraz 7,0-krotnie większej u pacjentów wymagających dializ (na podstawie AUC_{last}). W drugim badaniu ekspozycja na M14 była większa (w przybliżeniu 4-krotnie) w przypadku pacjentów z ESRD niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ten metabolit nie ma znanej aktywności biologicznej. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z pogorszeniem czynności nerek występowały częściej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w momencie rozpoczęcia leczenia.

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.

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.

Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem

W przypadku użycia w skojarzeniu z deksametazonem Kyprolis 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), patrz Tabela 2. Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia.

Kyprolis 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.

Podczas leczenia skojarzonego produktem Kyprolis 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 produktu Kyprolis.

Tabela 49. Dawkowanie produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem®.

Lek		Dawka																					
Cykl 1.																							
Tydzień 1.				Tydzień 2.				Tydzień 3.				Tydzień 4.											
Dzień 1.		Dzień 2.		Dni 3-7.		Dzień 8.		Dzień 9.		Dni 10-14.		Dzień 15.		Dzień 16.		Dni 17-21.		Dzień 22.		Dzień 23.		Dni 24-28.	

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Kd													
Kyprolis [mg/m ² pc.]	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-	-
Deksametazon [mg]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-	-
Cykle 2 i wszystkie następane													
	Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.			
	Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3.-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10.-14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17.-21.	Dzień 22.	Dzień 23.	Dni 24.-28.	
Kyprolis [mg/m ² pc.]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-	-
Deksametazon [mg]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-	-
® czas trwania infuzji wynosi 30 minut i pozostaje stały w trakcie leczenia.													
<i>Jednocześnie stosowane produkty lecznicze</i>													
U pacjentów leczonych produktem Kyprolis należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w celu zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa półpaśca.													
U pacjentów leczonych produktem Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej. Podstawą do niej powinna być ocena czynników ryzyka i stanu klinicznego pacjenta. W razie konieczności jednoczesnego podania innych produktów, na przykład profilaktycznego zastosowania środków zubożających, należy zapoznać się z informacjami podanymi w aktualnych wersjach charakterystyk produktów leczniczych zawierających lenalidomid i deksametazon.													
Dodatkowe informacje dotyczące jednocześnie stosowanych leków, w tym leków podawanych przed wlewem i po wlewie, znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego daratumumab.													
<i>Nawodnienie, kontrola równowagi wodno-elektrolitowej</i>													
Przed podaniem leku w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta. Dotyczy to zwłaszcza osób, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza lub nefrotoksyczności. Wszystkich pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przeciążenia objętościowego, a podaż płynów należy dostosować indywidualnie do zapotrzebowania pacjenta. 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.													
Zaleca się nawodnienie pacjenta zarówno płynami podawanymi doustnie (30 ml/kg mc. na dobę przez 48 godzin przed pierwszym dniem cyklu 1.), jak i drogą dożylną (250 ml do 500 ml odpowiedniego płynu dożylnego przed podaniem każdej dawki w cyklu 1.). W razie potrzeby, po podaniu produktu Kyprolis w 1. cyklu leczenia, należy dodatkowo podać od 250 ml do 500 ml płynów dożylnych. W następnych cyklach należy kontynuować nawadnianie pacjenta płynami podawanymi doustnie i (lub) dożylnie, stosownie do potrzeb.													
W czasie leczenia produktem Kyprolis stężenie potasu w surowicy krwi należy kontrolować raz w miesiącu lub częściej w zależności od wskazań klinicznych, jak również w zależności od stężenia potasu oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia, a także od leczenia skojarzonego (np. produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko wystąpienia hipopotasemii) i chorób towarzyszących.													

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Kd

Zalecane zmiany dawki

Dawkę należy modyfikować w zależności od występowania toksyczności produktu Kyprolis. Zalecane postępowanie i zmiany dawki oraz schemat zmniejszania dawki podano w tabelach poniżej.

Tabela 50. Zmiany dawki w trakcie leczenia produktem Kyprolis.

Objawy toksyczności	Zalecane postępowanie
Hematologiczne objawy toksyczności	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Należy przerwać dawkowanie. <ul style="list-style-type: none"> ○ Po powrocie do wartości $\geq 0,5 \times 10^9/l$ należy kontynuować leczenie tą samą dawką. ▪ W przypadku następnych spadków $< 0,5 \times 10^9/l$ należy podjąć działania zalecone powyżej i, wznowiając leczenie produktem Kyprolis, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 1 rząd wielkości^a.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gorączka neutropeniczna ▪ Bezzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$ i temperatura mierzona w jamie ustnej $> 38,5^\circ C$ lub wynik dwóch kolejnych pomiarów wykonanych w ciągu 2 godzin $> 38,0^\circ C$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Należy przerwać dawkowanie. ▪ Jeśli bezzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych powróci do wartości początkowej, a gorączka ustąpi, należy wznowić leczenie tą samą dawką.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Liczba płytek krwi $< 10 \times 10^9/l$ lub oznaki krwawienia z trombocytopenią 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Należy przerwać dawkowanie. <ul style="list-style-type: none"> ○ Po powrocie liczby płytek do wartości $\geq 10 \times 10^9/l$ i (lub) opanowaniu krwawienia należy kontynuować leczenie tą samą dawką. ▪ W przypadku następnych spadków $< 10 \times 10^9/l$ należy podjąć działania zalecone powyżej i, wznowiając leczenie produktem Kyprolis, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 1 rząd wielkości^a.
Pozahematologiczne objawy toksyczności (nefrotoksyczność)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stężenie kreatyniny w surowicy krwi równe lub większe niż dwukrotność wartości początkowej; lub ▪ klirens kreatyniny < 15 ml/min. (albo zmniejszenie klirensu kreatyniny do $\leq 50\%$ wartości początkowej) lub konieczność wykonywania dializ. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Należy przerwać dawkowanie i stale monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi lub klirens kreatyniny). <ul style="list-style-type: none"> ○ Należy wznowić podawanie produktu Kyprolis po uzyskaniu poprawy czynności nerek w stopniu odpowiadającym 25% odchylenia od wartości początkowej; należy rozważyć wznowienie leczenia dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości^a. ▪ U pacjentów dializowanych, którzy stosują produkt Kyprolis, lek należy podać po zakończeniu sesji dializy.
Inne pozahematologiczne objawy toksyczności	

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Kd

- Wszystkie pozostałe pozahematologiczne objawy toksyczności stopnia 3. lub 4.
- Należy przerwać dawkowanie do czasu ustąpienia lub powrotu do stanu przed rozpoczęciem leczenia.
- Należy rozważyć wznowienie leczenia w następnym wyznaczonym cyklu dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości^a.

^a schemat zmniejszania dawki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Schemat zmniejszania dawki dla produktu Kyprolis stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem.

Dawka produktu Kyprolis	Pierwsze zmniejszenie dawki produktu Kyprolis	Drugie zmniejszenie dawki produktu Kyprolis	Trzecie zmniejszenie dawki produktu Kyprolis
Dawka [mg/m ² pc.]	56	45	36
			27

Uwaga: Czas trwania infuzji produktu Kyprolis pozostaje niezmienny podczas zmniejszania dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do badań nad produktem Kyprolis stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem, ale byli wykluczeni z badań nad produktem Kyprolis stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem. Z tego względu dane dotyczące stosowania produktu Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów z kliresem kreatyniny (ang. *creatinine clearance*, CrCL) < 50 ml/min. są ograniczone. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w momencie rozpoczęcia leczenia, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawki początkowej lenalidomidu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego zawierającego lenalidomid.

Modyfikacja dawki początkowej produktu Kyprolis, w oparciu o dostępne dane farmakokinetyczne, nie jest zalecana u pacjentów ze stwierdzonymi przed rozpoczęciem leczenia łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów przewlekle dializowanych. Jednak w badaniach klinicznych fazy 3., częstość występowania zdarzeń niepożądanych z powodu ostrej niewydolności nerek była wyższa u pacjentów z niższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia niż wśród pacjentów z wyższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia.

Czynność nerek należy ocenić na początku leczenia i kontrolować przynajmniej raz w miesiącu lub według uznanych zaleceń postępowania terapeutycznego, zwłaszcza u pacjentów z niską wartością klirensu kreatyniny (CrCL < 30 ml/min.). Odpowiednie modyfikacje dawki należy wprowadzić w zależności od występującej toksyczności. W przypadku pacjentów z kliresem kreatyniny < 30 ml/min. na początku leczenia, dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania są ograniczone.

Ze względu na to, że klirens produktu Kyprolis podczas dializy nie był badany, produkt leczniczy należy podawać po procedurze dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zostali wyłączeni z badań nad produktem Kyprolis stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z samym deksametazonem.

Nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki produktu Kyprolis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych modyfikacja dawki początkowej nie jest zalecana u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednakże większa częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była zgłaszana u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby na początku leczenia w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Enzymy wątrobowe i bilirubinę należy oznaczyć na początku leczenia, a następnie kontrolować raz w miesiącu w trakcie leczenia karfilzomibem, niezależnie od wartości początkowych, oraz należy wprowadzić odpowiednie modyfikacje dawki w zależności od występującej toksyczności. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na bardzo ograniczone dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania w tej populacji.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Kd	
Przeciwwskazania	<p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Ogólnie pewne działania niepożądane (w tym niewydolność serca) występowały w badaniach klinicznych z większą częstością u pacjentów w wieku ≥ 75 lat niż u osób w wieku < 75 lat.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kyprolis u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Kyprolis należy podawać dożylnie w postaci infuzji. Dawka 20/27 mg/m² pc. jest podawana przez 10 minut. Dawka 20/56 mg/m² pc. musi być podawana przez 30 minut. Produktu Kyprolis nie należy podawać we wstrzyknięciu lub w bolusie.</p> <p>Linie naczyniową do podawania wlewów dożylnych należy przepłukać fizjologicznym roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań bezpośrednio przed i po podaniu produktu Kyprolis.</p> <p>Nie należy mieszać produktu Kyprolis ani nie podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. • Karmienie piersią. <p>Ponieważ Kyprolis jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami wymienionymi w Charakterystykach Produktu Leczniczego tych produktów.</p> <p>Ponieważ Kyprolis jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami, przed rozpoczęciem leczenia produktem Kyprolis należy skonsultować charakterystyki produktu leczniczego tych produktów. W związku z tym, że Kyprolis może być stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem, należy zwrócić szczególną uwagę na informacje o testach ciążowych i wymaganiach dotyczących zapobiegania ciąży.</p> <p><u>Zaburzenia serca</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>W przypadku wystąpienia incydentów sercowych stopnia 3. lub 4. należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu ich ustąpienia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.</p> <p>Ryzyko wystąpienia niewydolności serca jest zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat). Ryzyko wystąpienia niewydolności serca jest również zwiększone u pacjentów pochodzenia azjatyckiego.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia zalecana jest dokładna ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.</p> <p>Do udziału w badaniach klinicznych nie kwalifikowano pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA (ang. <i>New York Heart Association</i>), po niedawno przeżytym zawałe 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 zawałe mięśnia sercowego (w ciągu poprzednich 4 miesięcy) i z niekontrolowaną dławicą piersiową lub zaburzeniami rytmu</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Kd

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.

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.

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.

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.

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.

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 Kyprolis w 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.

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. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć lub przerwać stosowanie leku.

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

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Kd

w cyklu 1., a w razie potrzeby także w kolejnych cyklach, należy upewnić się, że pacjenci są dobrze nawodnieni. 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 oznaczeniem 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.

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.

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.

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 stosowanych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać dawkowanie leku.

Epizody żyłnej 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 erytropoetę 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.

Hepatotoksyczność

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, w tym także śmiertelne. Kyprolis może spowodować zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. W stosowanych 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.

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.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Kd

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.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów otrzymujących karfilzomib zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Przed rozpoczęciem leczenia karfilzomibem wszyscy pacjenci powinni zostać poddani badaniom przesiewowym w kierunku zakażenia HBV. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego należy rozważyć profilaktyczne stosowanie leków przeciwwirusowych. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia klinicznych i laboratoryjnych objawów reaktywacji zakażenia HBV w czasie trwania i po zakończeniu leczenia. Stosownie do potrzeb należy konsultować się z ekspertami w dziedzinie leczenia zakażenia HBV. Bezpieczeństwo stosowania po wznowieniu leczenia karfilzomibem po uzyskaniu wystarczającej kontroli reaktywacji zakażenia HBV nie jest znane. W związku z tym wznowienie leczenia należy omówić z ekspertami w dziedzinie leczenia zakażenia HBV.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów otrzymujących karfilzomib, poddanych wcześniej lub równocześnie leczeniu immunosupresyjnemu, zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML).

Pacjenci otrzymujący karfilzomib należy obserwować w celu wykrycia wszelkich nowych lub nasilających się neurologicznych, poznawczych lub behawioralnych objawów przedmiotowych i podmiotowych mogących sugerować występowanie PML w ramach diagnostyki różnicowej zaburzeń OUN.

W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML przez specjalistę za pomocą odpowiedniego badania diagnostycznego. W przypadku potwierdzenia PML należy przerwać podawanie karfilzomibu.

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym [i (lub) ich partnerzy] muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po jego zakończeniu. Mężczyźni muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu, jeśli ich partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje skutecznych metod antykoncepcji. Karfilzomib może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.

Zawartość sodu

Kyprolis 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 37 mg sodu na fiolkę 10 mg, co odpowiada 1,9% zalecanej przez WHO maksymalnej, dobowej dawki sodu wynoszącej 2 g dla osób dorosłych.

Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 109 mg sodu na fiolkę 30 mg, co odpowiada 5,5% zalecanej przez WHO maksymalnej, dobowej dawki sodu wynoszącej 2 g dla osób dorosłych.

Kyprolis 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 216 mg sodu na fiolkę 60 mg, co odpowiada 11% zalecanej przez WHO maksymalnej, dobowej dawki sodu wynoszącej 2 g dla osób dorosłych.

Zawartość cyklodekstryny

Kyprolis 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Produkt leczniczy zawiera 500 mg cyklodekstryny (soli sodowej eteru sulfobutylowego beta-cyklodekstryny) na fiolkę 10 mg, co odpowiada 88 mg/kg mc. dla osób dorosłych o masie ciała 70 kg.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Kd	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<i>Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji</i> Produkt leczniczy zawiera 1500 mg cyklodekstryny (soli sodowej eteru sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny) na fiolkę 30 mg, co odpowiada 88 mg/kg mc. dla osób dorosłych o masie ciała 70 kg.
	<i>Kyprolis 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji</i> Produkt leczniczy zawiera 3000 mg cyklodekstryny (soli sodowej eteru sulfobutyłowego beta-cyklodekstryny) na fiolkę 60 mg, co odpowiada 88 mg/kg mc. dla osób dorosłych o masie ciała 70 kg.
	Leczenie produktem Kyprolis powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

8.5.2.3 Opis komparatora – schemat Pd i PVd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Imnovid z dnia 10 stycznia 2022 r. (*ChPL Imnovid 2022*), w której przedstawiono dawkowanie dla schematów Pd i PVd.

Tabela 52. Opis komparatora –schemat PD i PVd.

Opis komparatora –schemat Pd i PVd	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu Produkt leczniczy Imnovid 1 mg kapsułki twarde <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/13/850/001 • EU/1/13/850/005 Produkt leczniczy Imnovid 2 mg kapsułki twarde <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/13/850/002

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Pd i PVd	
Daty	<ul style="list-style-type: none"> • EU/1/13/850/006 Produkt leczniczy Imnovid 3 mg kapsułki twarde <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/13/850/003 • EU/1/13/850/007 Produkt leczniczy Imnovid 4 mg kapsułki twarde <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/13/850/004 • EU/1/13/850/008
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
Grupa farmakoterapeutyczna	leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne
Kod ATC	L04AX06
Dostępne preparaty	Imnovid 1 mg kapsułki twarde Imnovid 2 mg kapsułki twarde Imnovid 3 mg kapsułki twarde Imnovid 4 mg kapsułki twarde
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka mnogiego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka mnogiego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linii komórkowe wrażliwe na lenalidomid, jak i na linii komórkowe odporne na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (Natural Killer) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-α i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna.</p> <p>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 26 różnorodnych białek substratowych, co może częściowo wyjaśniać plejotropowe efekty komórkowe obserwowane w przypadku leczenia pomalidomidem.</p>

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

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.

Właściwości farmakokinetyczneWchłanianie

Pomalidomid wchłania się co najmniej w 73% osiągając maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po 2 do 3 godzinach po doustnym podaniu pojedynczej dawki. Ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) na pomalidomid zwiększa się w przybliżeniu liniowo i proporcjonalnie do dawki. Po podaniu pomalidomidu w wielokrotnych dawkach, współczynnik kumulacji pomalidomidu wynosi 27% do 31% dla AUC. HD-DEX POM+LDDEX Przeżywalność ogółem (w tygodniach) 1,0 0,8 0,6 0,4 0,2 0,0 0 13 26 39 52 65 Proporcja pacjentów POM +LD-DEX vs HD-DEX Test log-rank, wartość p = < 0,001 (dwustronny) Wskaźnik ryzyka (95% CI) 0,53 (0,37; 0,74). Mediana wg KM: POM+LD-DEX=NF [48,1; NE] Mediana wg KM: HD-DEX=34,0 [23,4; 39,9] Zdarzenia: POM+LD-DEX=75/284 HD-DEX = 56/139

Posiłki o dużej zawartości tłuszczu lub posiłki wysokokaloryczne podawane jednocześnie z pomalidomidem zmniejszają jego wchłanianie, co powoduje zmniejszenie średniej wartości C_{max} leku w osoczu o około 27%, ma jednak minimalny wpływ na całkowitą absorpcję, dla której średnia wartość powierzchni pola pod krzywą (AUC) ulega obniżeniu o 8%. W związku z tym, pomalidomid może być podawany z jedzeniem lub bez jedzenia.

Dystrybucja

Pozorna objętości dystrybucji (V_d/F) pomalidomidu w stanie stacjonarnym wynosi od 62 do 138 l. Po 4 dniach podawania pomalidomidu w dawce 2 mg raz na dobę, jest on dystrybuowany do nasienia zdrowych osób, osiągając po 4 godzinach od podania dawki (przybliżone T_{max}) stężenie stanowiące około 67% jego stężenia w osoczu. Enancjomery pomalidomidu wiążą się *in vitro* z białkami osocza ludzkiego w zakresie od 12% do 44%, niezależnie od stężenia.

Metabolizm

Pomalidomid jest głównym składnikiem w krążeniu (około 70% radioaktywności w osoczu) *in vivo* u zdrowych osób, które otrzymały pojedynczą dawkę doustną [14C] pomalidomidu (2 mg). W osoczu nie występowały metabolity, których radioaktywność byłaby > 10% w stosunku do wyjściowej lub całkowitej radioaktywności osocza.

Dominującymi szlakami metabolicznymi wydalanej radioaktywności są hydroksylacja z następującą glukuronidacją lub hydroliza. W badaniach *in vitro*, zidentyfikowano CYP1A2 i CYP3A4 jako podstawowe izoenzymy biorące udział w hydroksylacji pomalidomidu za pośrednictwem cytochromu P450 (CYP), dodatkowo z niewielkim udziałem CYP2C19 i CYP2D6. Pomalidomid *in vitro* jest również substratem glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podawanie pomalidomidu z ketokonazolem- silnym inhibitorem CYP3A4/5 i glikoproteiny P, lub karbamazepiną- silnym induktorem CYP3A4/5, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid. Jednoczesne stosowanie fluwoksaminy- silnego inhibitora CYP1A2 z pomalidomidem w obecności ketokonazolu, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 107% z 90% przedziałem ufności [91% do 124%], w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. W drugim badaniu, oceniającym wyłącznie wpływ inhibitora CYP1A2 na metabolizm, jednoczesne podawanie samej fluwoksaminy z pomalidomidem, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 125% z 90% przedziałem ufności [98% do 157%] w porównaniu do podawania samego pomalidomidu. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%. Podawanie pomalidomidu palaczom tytoniu, o którym wiadomo, że indukuje izoformę CYP1A2, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid w porównaniu do ekspozycji na pomalidomid obserwowanej u osób niepalących.

Na podstawie danych z badań *in vitro*, pomalidomid nie jest induktorem ani inhibitorem izoenzymów cytochromu P-450 oraz nie hamuje żadnego z transporterów leków, które badano. Nie przewiduje się klinicznie istotnych interakcji lekowych w przypadku jednoczesnego podawania pomalidomidu z substratami tych szlaków metabolicznych.

Eliminacja

U zdrowych osób mediana okresu półtrwania pomalidomidu w fazie eliminacji, wynosi około 9,5 godziny i około 7,5 godziny u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Średni całkowity klirens (CL/F) pomalidomidu wynosi około 7-10 l/h.

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

Po jednorazowym podaniu doustnym [14C] pomalidomidu (2 mg) zdrowym osobom, około 73% i 15% radioaktywnej dawki było wydalane odpowiednio z moczem i kałem, a około 2% i 8% podanego radioaktywnego węgla zostało wydalone jako pomalidomid odpowiednio z moczem i kałem.

Pomalidomid jest intensywnie metabolizowany przed wydalaniem, powstałe metabolity są wydalane głównie z moczem. Trzy dominujące metabolity w moczu (powstałe w wyniku hydrolizy lub 33 hydroksylacji z następującą glukuronidacją) stanowią odpowiednio około 23%, 17% i 12% dawki wydalanej z moczem.

Zależne od CYP metabolity stanowią około 43% całkowitej wydalanej radioaktywności, podczas, gdy niezależne od CYP metabolity hydrolityczne- 25%. Wydalony pomalidomid stanowił 10% całkowitej wydalanej radioaktywności (2% w moczu i 8% w kale).

Farmakokinetyka populacyjna

W oparciu o analizę populacyjną parametrów farmakokinetycznych z wykorzystaniem modelu dwukompartimentowego stwierdzono, że klirens pozorny (CL/F) oraz pozorna centralna objętość dystrybucji (V2/F) były podobne u osób zdrowych oraz pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W tkankach obwodowych pomalidomid był preferencyjnie wychwytywany przez komórki nowotworowe z pozornym klirensiem związanym z dystrybucją do tkanek obwodowych (Q/F) oraz pozorną obwodową objętością dystrybucji (V3/F) wynoszącymi u osób ze szpiczakiem mnogim odpowiednio 3,7 i 8 razy więcej niż u osób zdrowych.

Dzieci i młodzież

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej pomalidomidu u dzieci i młodych osób dorosłych, u których doszło do nawrotu albo progresji pierwotnego guza mózgu, mediana Tmax wynosiła od dwóch do czterech godzin po podaniu dawki i odpowiadała wartościom średnich geometrycznych Cmax (CV%) wynoszącym 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) i 104 (18,3%) ng/ml odpowiednio dla dawek 1,9, 2,6 i 3,4 mg/m² pc. Tendencja w przypadku AUC0-24 i AUC0-inf była podobna: dla dwóch mniejszych dawek łączna ekspozycja wahała się w zakresie od około 700 do 800 h ng/ml, a dla większej dawki wynosiła około 1200 h ng/ml. Dane szacunkowe dotyczące okresu półtrwania wahały się w zakresie od około 5 do 7 godzin. W przypadku maksymalnej dawki tolerowanej nie występowały wyraźne tendencje, które można by powiązać ze stratyfikacją według wieku i stosowaniem steroidów. Z danych wynika, że wartość AUC zwiększyła się w sposób niemal proporcjonalny do zwiększenia dawki pomalidomidu, a zwiększenie Cmax było zasadniczo mniejsze niż proporcjonalne.

Farmakokinetykę pomalidomidu po podaniu doustnym w dawce od 1,9 mg/m² pc./dobę do 3,4 mg/m² pc./dobę zbadano u 70 pacjentów w wieku od 4 do 20 lat w ramach zintegrowanej analizy badań fazy I i II dotyczącej wznowy albo progresji guzów mózgu u dzieci i młodzieży. Profile zależności stężenia pomalidomidu od czasu zostały odpowiednio opisane z zastosowaniem jednokompartimentowego modelu farmakokinetycznego wchłaniania i eliminacji pierwszego rzędu. Farmakokinetyka pomalidomidu miała charakterystykę liniową i niezależną od czasu oraz umiarkowaną zmienność. Typowe wartości CL/F, Vc/F, Ka i czasu opóźnienia wchłaniania pomalidomidu wynosiły odpowiednio 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h⁻¹ oraz 0,454 h. Okres półtrwania pomalidomidu w końcowej fazie eliminacji wynosił 7,33 godziny. Z wyjątkiem wartości powierzchni ciała (pc.) żadna z badanych zmiennych towarzyszących, w tym wiek i płeć, nie miała wpływu na farmakokinetykę pomalidomidu. Chociaż pc. została określona jako statystycznie istotna zmienna towarzysząca CL/F i Vc/F pomalidomidu, wpływ pc. na parametry ekspozycji nie został uznany za klinicznie istotny. Zasadniczo, między dziećmi a pacjentami dorosłymi nie występują istotne różnice w zakresie farmakokinetyki pomalidomidu.

Pacjenci w wieku podeszłym

Analiza farmakokinetyki populacyjnej u zdrowych osób oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim nie wykazała istotnego wpływu wieku (19-83 lat) na klirens pomalidomidu po podaniu doustnym. W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) narażonych na pomalidomid nie było potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że parametry farmakokinetyczne pomalidomidu nie są istotnie zmienione u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (określonym za pomocą klirensu kreatyniny lub szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej [ang. eGFR]), w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny \geq 60 ml/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (eGFR \geq 30 do \leq 45 ml/min/1,73 m²), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wynosiła 98,2% w 90% przedziale ufności [77,4% do 120,6%], w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, niewymagających dializy (klirens kreatyniny < 30 lub eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wynosiła 100,2% w 90% przedziale ufności [79,7% do 127,0%], w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

Wskazanie

czynności nerek, wymagających dializy (klirens kreatyniny < 30 ml/min, wymagana dializa), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wzrosła o 35,8% w 90% przedziale ufności [79,7% do 127,0%], w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Średnie zmiany ekspozycji na pomalidomid w każdej z grup pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie są na tyle istotne, aby konieczna była zmiana dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (zgodnie z klasyfikacją Childa-Pugha), w porównaniu do zdrowych osób, parametry farmakokinetyczne były nieznacznie zmienione. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób, średnia ekspozycja na pomalidomid zwiększyła się o 51% z 90% przedziałem ufności [9% do 110%]. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób, średnia ekspozycja na pomalidomid zwiększyła się o 58% z 90% przedziałem ufności [13% do 119%]. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób, średnia ekspozycja na pomalidomid zwiększyła się o 72% z 90% przedziałem ufności [24% do 138%]. Średnie zwiększenie ekspozycji na pomalidomid, obserwowane w poszczególnych grupach pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany schematu dawkowania ani dawki (patrz punkt 4.2 ChPL).

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.

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

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 (patrz punkt 4.4 ChPL).

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

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

Pomalidomid podaje się w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, w sposób przedstawiony w Tabeli 1. Zalecana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/m² powierzchni ciała raz na dobę, dożylnie lub podskórnie, w dniach wskazanych w Tabeli 1. Zalecana dawka deksametazonu to 20 mg doustnie raz na dobę, w dniach wskazanych w Tabeli 1.

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

Dawkowanie i sposób podawania

	Dzień (21-dniowego cyklu)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
	Cykle 1–8																				
Pomalidomid (4 mg)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	x			x				x					x								
Deksametazon (20 mg)*	x	x		x	x			x	x			x	x								

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

	Cykl 9 i kolejne													
Pomalidomid (4 mg)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	x								x					
Deksametazon (20 mg)*	x	x						x	x					

* W przypadku pacjentów w wieku > 75 lat, patrz punkt „Szczególne grupy pacjentów”

Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia

Warunkiem rozpoczęcia nowego cyklu leczenia pomalidomidem jest liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9 /l$ oraz liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9 /l$. Wytyczne dotyczące przerywania leczenia lub zmniejszania dawki pomalidomidu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 2 ChPL, natomiast poziomy dawek określono w Tabeli 3 ChPL.

Jeśli działania niepożądane występują po zmniejszeniu dawki do 1 mg, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego.

Silne inhibitory CYP1A2

Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50% (patrz punkty 4.5 i 5.2 ChPL).

Dostosowanie dawki bortezomibu lub przerwanie leczenia

Wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki bortezomibu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych lekarze mogą znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) bortezomibu.

Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia

Wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki deksametazonu stosowanego w małej dawce w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabelach 4 i 5 ChPL. Jednak decyzje dotyczące przerywania lub wznowiania leczenia powinien podejmować lekarz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, leczenie deksametazonem należy wznowić w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.

Należy zakończyć leczenie deksametazonem, jeśli pacjent w wieku ≤ 75 lat nie toleruje dawki 8 mg lub jeśli pacjent w wieku > 75 lat nie toleruje dawki 4 mg.

W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Zalecana dawka początkowa to 4 mg pomalidomidu doustnie raz na dobę w dniach od 1 do 21, w każdym 28-dniowym cyklu.

Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu. Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Dostosowanie dawki pomalidomidu lub

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

przerwanie leczenia Wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki pomalidomidu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabelach 2 i 3 ChPL.

Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia Wytyczne dotyczące dostosowywania dawki deksametazonu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 4 ChPL. Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki deksametazonu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 6 ChPL. Jednak decyzje na temat przerywania lub wznawiania leczenia powinien podejmować lekarz zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Należy zakończyć leczenie deksametazonem, jeśli pacjent w wieku ≤ 75 lat nie toleruje dawki 10 mg lub jeśli pacjent w wieku > 75 lat nie toleruje dawki 8 mg.

Szczególne grupy pacjentów*Pacjenci w podeszłym wieku*

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem: Nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu. Informacje na temat bortezomibu podawanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Imnovid można znaleźć w odpowiedniej aktualnej ChPL. U osób w wieku > 75 lat dawka początkowa deksametazonu wynosi:

- w cyklach od 1 do 8: 10 mg raz na dobę w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 każdego 21-dniowego cyklu;
- w cyklu 9 i kolejnych: 10 mg raz na dobę w dniach 1, 2, 8 i 9 każdego 21-dniowego cyklu.

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem: Nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu. U osób w wieku > 75 lat dawka początkowa deksametazonu wynosi:

- 20 mg raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci, u których całkowite stężenie bilirubiny w osoczu krwi $> 1,5 \times$ GGN (górną granicę normy) byli wyłączeni z badań klinicznych. Zaburzenia czynności wątroby mają nieznaczny wpływ na farmakokinetykę pomalidomidu (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (zgodnie z klasyfikacją Childa-Pugha), nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej pomalidomidu. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy jednak starannie monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie pomalidomidem.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu. W dniu, w którym pacjent jest poddawany hemodializie, pomalidomid należy przyjąć po hemodializie.

Dzieci i młodzież

Oprócz dopuszczonych wskazań badano zastosowanie pomalidomidu u dzieci w wieku od 4 do 18 lat, u których doszło do nawrotu albo progresji guza mózgu, jednak wyniki tych badań nie pozwoliły stwierdzić, że korzyści takiego zastosowania przeważają nad zagrożeniami. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL. Brak wskazań do stosowania pomalidomidu u dzieci w wieku 0-17 lat w szpiczaku mnogim.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki twarde Imnovid należy przyjmować doustnie o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać (patrz punkt 6.6). 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.

Informacje na temat produktów leczniczych podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Imnovid można znaleźć w odpowiedniej aktualnej ChPL.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

Przeciwwskazania

- Ciąża.
- Kobiety mogące zajść w ciążę, chyba, że spełnione są wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6 ChPL).
- Pacjenci płci męskiej niezdolni do przestrzegania metod antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami (patrz punkt 4.4 ChPL).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Informacje na temat innych produktów leczniczych podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Imnovid można znaleźć w odpowiedniej aktualnej ChPL.

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 (patrz punkt 5.3 ChPL).

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

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 jajników z jajowodami lub histerektomia,
- genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

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.

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,

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

- pacjentka wyraziła zgodę na wspomniane powyżej warunki.

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 skutecznej antykoncepcji 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.

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 potwierdzanej 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.

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 (patrz punkt 4.5 ChPL). 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 (patrz punkt 4.5 ChPL).

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.

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.

Testy ciążowe

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

U kobiet mogących zająć w ciąży jest konieczne wykonanie pod nadzorem lekarza testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/ml zgodnie z miejscową praktyką, jak opisano poniżej. Wymóg ten obejmuje kobiety mogące zająć w ciąży, które bezwzględnie i nieprzerwanie zachowują abstynencję seksualną. W idealnym przypadku test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku powinny odbyć się 11 tego samego dnia. Kobietom mogącym zająć w ciąży, pomalidomid powinien zostać wydany w ciągu 7 dni od jego przepisania.

Przed rozpoczęciem leczenia

Konieczne jest wykonanie testu ciążowego pod nadzorem lekarza w trakcie wizyty, podczas której został przepisany pomalidomid, lub w ciągu 3 dni poprzedzających wizytę u lekarza przepisującego lek, jeśli pacjentka stosowała skuteczną antykoncepcję co najmniej przez ostatnie 4 tygodnie. Test musi potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży w trakcie rozpoczynania leczenia pomalidomidem.

Obserwacja kontrolna i zakończenie leczenia

Test ciążowy wykonywany pod nadzorem lekarza musi być powtarzany nie rzadziej niż co 4 tygodnie, w tym co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów. Testy ciążowe powinny być wykonywane w dniu wizyty, podczas której został przepisany lek, lub w ciągu 3 dni poprzedzających wizytę u lekarza przepisującego lek.

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.

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.

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 (patrz punkt 6.6 ChPL).

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 ciążowych. 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 ciąży 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 ciąży można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.2 ChPL), natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Neutropenia była, przed niedokrwistością i trombocytopenią, najczęściej zgłaszanym hematologicznym działaniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia u pacjentów z nawrotowym/opornym 12 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 ChPL).

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

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 (patrz punkt 4.2 ChPL). U pacjentów może być konieczne zastosowanie produktów krwiopochodnych i (lub) czynników wzrostu.

Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub w skojarzeniu z deksametazonem wystąpiły żylne 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 klopidogrelem), 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.

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.

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.

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 ChPL), 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.

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.

Drugie pierwotne nowotwory

U pacjentów otrzymujących pomalidomid zgłaszano występowanie drugich pierwotnych nowotworów, takich jak rak skóry niebędący czerniakiem (patrz punkt 4.8 ChPL). 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.

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 (patrz punkt 4.8). 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

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS, TEN lub DRESS. Nie należy wznawiać 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.

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.

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas leczenia pomalidomidem obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc oraz schorzeń pokrewnych, w tym zapalenia płuc. Pacjentów, u których wystąpił 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.

Zaburzenia wątroby

U pacjentów leczonych pomalidomidem obserwowano znacząco podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej oraz stężenie bilirubiny (patrz punkt 4.8 ChPL). 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.

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.

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PWL)

W związku ze stosowaniem pomalidomidu zgłaszano przypadki postępującej wielogniskowej 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.

Opis komparatora –schemat Pd i Pvd	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Jeśli zachodzi podejrzenie PWL, należy wstrzymać dalsze podawanie leku do momentu jej wykluczenia. Jeśli badanie potwierdza PWL, podawanie pomalidomidu musi zostać natychmiast przerwane.
	<p><u>Zawartość sodu</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej kapsułce, więc zasadniczo nie zawiera sodu.</p> <p>Informacje na temat innych produktów leczniczych podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Imnovid można znaleźć w odpowiedniej ChPL.</p> <p>Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy, którzy mają doświadczenie w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.</p>

8.5.2.4 Opis komparatora – schemat Rd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Revlimid z dnia 7 stycznia 2022 r. (*ChPL Revlimid 2022*), w której przedstawiono dawkowanie dla schematu Rd.

Tabela 53. Opis komparatora –schemat Rd.

Opis komparatora –schemat Rd	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia</p>
	<p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/07/391/005 • EU/1/07/391/007 <p>Revlimid 5 mg kapsułki twarde</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/07/391/001 • EU/1/07/391/008 <p>Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/07/391/006

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Rd

	<ul style="list-style-type: none"> • EU/1/07/391/012
	Revlimid 10 mg kapsułki twarde
	<ul style="list-style-type: none"> • EU/1/07/391/002 • EU/1/07/391/010
	Revlimid 15 mg kapsułki twarde
	<ul style="list-style-type: none"> • EU/1/07/391/003 • EU/1/07/391/011
	Revlimid 20 mg kapsułki twarde
	<ul style="list-style-type: none"> • EU/1/07/391/009 • EU/1/07/391/013
	Revlimid 25 mg kapsułki twarde
	<ul style="list-style-type: none"> • EU/1/07/391/004 • EU/1/07/391/014
Daty	<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2017</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego 7 stycznia 2022 r.</p>
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki o działaniu immunosupresyjnym
Kod ATC	L04AX04
Dostępne preparaty	<p>Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde</p> <p>Revlimid 5 mg kapsułki twarde</p> <p>Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde</p> <p>Revlimid 10 mg kapsułki twarde</p> <p>Revlimid 15 mg kapsułki twarde</p> <p>Revlimid 20 mg kapsułki twarde</p> <p>Revlimid 25 mg kapsułki twarde</p>
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Rd

Mechanizm działania 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 komórkach hematopoetycznych lenalidomid, wiążąc się z cereblonem, rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje bezpośrednią cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.

W szczególności lenalidomid hamuje proliferację i indukuje apoptozę niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym nowotworowych komórek plazmatycznych szpiczaka mnogiego, komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego oraz tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NK, T i NKT. W MDS z delecją 5q lenalidomid wybiórczo hamuje aktywność nieprawidłowego klonu, nasilając apoptozę komórek z delecją 5q. Skojarzenie lenalidomidu i rytuksymabu zwiększa cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. ADCC – antibody-dependent cell cytotoxicity) w przypadku komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego. Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje także inne rodzaje aktywności, takie jak właściwości antyangiogenne i proerythropoetyczne. Lenalidomid 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.

Właściwości farmakokinetyczne

Lenalidomid ma asymetryczny atom węgla i dlatego też może występować w czynnych optycznie postaciach S(-) i R(+). Lenalidomid jest produkowany jako mieszanina racemiczna. Lenalidomid zwykle rozpuszcza się lepiej w rozpuszczalnikach organicznych, ale wykazuje największą rozpuszczalność w 0,1 N roztworze HCl.

Wchłanianie

Lenalidomid ulegał szybkiemu wchłanianiu po podaniu doustnym na czczo zdrowym ochotnikom, przy czym maksymalne stężenie w osoczu występowało po 0,5 do 2 godzin od podania. U pacjentów, jak również u zdrowych ochotników, stężenie maksymalne (C_{max}) i pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) zwiększają się proporcjonalnie do rosnącej dawki. Wielokrotne dawkowanie nie powoduje znaczącej kumulacji produktu leczniczego. Względne stężenia enancjomerów S(-) i R(+) lenalidomidu w osoczu wynoszą w przybliżeniu odpowiednio 56% i 44%.

U zdrowych ochotników równoczesne spożywanie posiłków o wysokiej zawartości tłuszczu i posiłków wysokokalorycznych obniża wchłanianie leku, co powoduje około 20% obniżenie powierzchni pod krzywą stężenia w czasie (AUC) oraz 50% obniżenie wartości C_{max} w osoczu. Jednakże w głównych badaniach klinicznych przeprowadzonych dla celów rejestracyjnych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i zespołami mielodysplastycznymi, w których oszacowano skuteczność oraz bezpieczeństwo lenalidomidu, produkt leczniczy podawany był bez uwzględnienia przyjmowania pokarmu. W związku z tym, lenalidomid może być podawany z jedzeniem lub bez jedzenia.

Badanie populacyjne dotyczące farmakokinetyki wykazało, że szybkość wchłaniania lenalidomidu po podaniu doustnym jest podobna u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, z zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczka.

Dystrybucja

Stopień wiązania (14C)-lenalidomidu *in vitro* z białkami osocza było niskie i wynosiło średnio 23% u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i 29% u zdrowych ochotników. Lenalidomid obecny jest w spermie ludzkiej (< 0,01% dawki) po podaniu 25 mg/dobę i jest niewykrywalny w spermie zdrowego mężczyzny po 3 dniach od zakończenia podawania mu substancji (patrz punkt 4.4 ChPL).

Metabolizm i eliminacja

Wyniki badań *in vitro* metabolizmu u ludzi wskazują, że lenalidomid nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450. Dane te wskazują, że podawanie lenalidomidu z produktami leczniczymi hamującymi enzymy cytochromu P450 nie powinno powodować metabolicznych interakcji produktów leczniczych u ludzi. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie ma działania hamującego na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A lub UGT1A1. W związku z tym, wystąpienie jakichkolwiek klinicznie istotnych interakcji przy jednoczesnym podawaniu lenalidomidu oraz substratów tych enzymów jest mało prawdopodobne. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie jest substratem dla białka oporności raka piersi (ang. BCRP- *breast cancer resistance protein*), transporterów MRP1, MRP2 oraz MRP3 z rodziny białek oporności wielolekowej (ang. MPR - *multidrug resistance protein*), transporterów anionów organicznych OAT1 oraz OAT3 (ang. OAT- organic anion

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Rd

transporters), polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B1 (ang. OAT1B1- *organic anion transporting polypeptide 1B1*), transporterów kationów organicznych (ang. OCT- *organic cation transporters*) OCT1 oraz OCT2, białka ekstruzji wielolekowej i toksyn MATE1 (ang. MATE- *multidrug and toxin extrusion protein*) oraz transporterów kationów organicznych (ang. OCTN- *organic cation transporters novel*) OCTN1 i OCTN2.

Wyniki badań *in vivo* wskazują, że lenalidomid nie ma działania hamującego na pompę eksportującą sole kwasów żółciowych (ang. BSEP- *bile salt export pump*), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 oraz OCT2.

Większość lenalidomidu wydalana jest z moczem. Udział wydalania nerkowego w wydalaniu całkowitym wynosił 90%, natomiast 4% lenalidomidu wydalane było w kale.

Lenalidomid jest metabolizowany w niewielkim zakresie, jako że 82% dawki zostaje wydalone w niezmienionej postaci z moczem. Hydroksy-lenalidomid oraz N-acetylo-lenalidomid stanowią odpowiednio 4,59% oraz 1,83% wydalonej dawki. Klirens nerkowy lenalidomidu przekracza szybkość filtracji kłębuszkowej, i w związku z tym, przynajmniej częściowo, jest on wydalany aktywnie.

U zdrowych ochotników po podaniu dawek 5 do 25 mg/dobę, okres półtrwania w osoczu wynosi około 3 godziny i mieści się w zakresie od 3 do 5 godzin u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi lub z chłoniakiem z komórek płaszczą.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań klinicznych mających na celu ustalenie farmakokinetyki lenalidomidu u osób w podeszłym wieku. Do badań populacyjnych dotyczących farmakokinetyki włączone zostały osoby w wieku od 39 do 85 lat. Badania te wykazały, że klirens lenalidomidu nie jest zależny od wieku (ekspozycja na lek w osoczu). Ze względu na większe prawdopodobieństwo występowania zmniejszenia czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane byłoby kontrolowanie czynności nerek.

Niewydolność nerek

Badania dotyczące farmakokinetyki lenalidomidu przeprowadzono na grupie osób z niewydolnością nerek związaną ze schorzeniami innymi niż nowotwory. W badaniu wykorzystane zostały dwie metody oceny czynności nerek: klirens kreatyniny w moczu mierzony w ciągu 24 godzin oraz klirens kreatyniny szacowany na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta. Uzyskane wyniki wskazują, że wraz z pogorszeniem czynności nerek (< 50 ml/min) następuje proporcjonalne zmniejszenie się całkowitego klirensu lenalidomidu, co prowadzi do zwiększenia AUC. AUC było większe około 2,5-, 4- lub 5-krotnie odpowiednio u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i z chorobą nerek w fazie końcowej, w porównaniu do grupy łączonej osób z prawidłową czynnością nerek i osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Okres półtrwania lenalidomidu wydłuża się z około 3,5 godziny u osób z klirensiem kreatyniny > 50 ml/min do ponad 9 godzin u osób ze zmniejszoną rezerwą czynnościową nerek < 50 ml/min. Jednakże zaburzenia czynności nerek nie zmienia wchłaniania lenalidomidu po podaniu doustnym. Wartość C_{max} była podobna u osób zdrowych oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Około 30% produktu leczniczego zostało usunięte z organizmu podczas pojedynczej 4-godzinnej dializy. Zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zostało opisane w punkcie 4.2 ChPL.

Niewydolność wątroby

Do badań populacyjnych dotyczących farmakokinetyki włączone zostały osoby z łagodną niewydolnością wątroby (N = 16, bilirubina całkowita >1 do ≤1,5 × GGN lub AST > GGN). Wykazano, że łagodna niewydolność wątroby nie wpływa na klirens lenalidomidu (ekspozycję na lek w osoczu). Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby. Inne czynniki wewnętrzne Badania populacyjne dotyczące farmakokinetyki wykazały, że masa ciała (33- 135 kg), płeć, rasa oraz rodzaj nowotworu (szpiczak mnogi, zespoły mielodysplastyczne lub chłoniak z komórek płaszczą) nie mają istotnego klinicznego wpływu na klirens lenalidomidu u dorosłych pacjentów.

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.

Wskazanie

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Rd

- Produkt Revlimid w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem (patrz punkt 4.2 ChPL) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.
- Produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

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

We wszystkich, opisanych niżej wskazaniach:

- Dawkowanie modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych (patrz punkt 4.4 ChPL).
- ostosowania dawki, w trakcie leczenia i przy wznawianiu 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.

DawkowanieSzpiczak 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.

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.

Wszystkie wskazania

Przy wystąpieniu działań toksycznych 3. lub 4. stopnia, których wystąpienie zostało uznane za związane ze stosowaniem lenalidomidu, należy przerwać leczenie i ponownie je rozpocząć w mniejszej dawce po ustąpieniu objawów toksyczności do poziomu $\leq 2.$, według uznania lekarza. Przy wystąpieniu wysypki skórnej 2. lub 3. stopnia należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania lenalidomidu. Stosowanie lenalidomidu należy przerwać w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki 4. stopnia, wysypki związanej ze złuszczeniem się skóry, wysypki związanej z powstawaniem pęcherzy, lub w przypadku podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS- *Stevens-Johnson Syndrome*), toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. TEN- *Toxic Epidermal Necrolysis*) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Jeżeli leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia tych objawów, nie należy go wznawiać po ich ustąpieniu.

Szczególne grupy pacjentówDzieci i młodzież

Produktu leczniczego Revlimid nie należy stosować u dzieci w wieku od 0 do 18 lat, ze względu na bezpieczeństwo stosowania (patrz punkt 5.1 ChPL).

Osoby w podeszłym wieku**Dawkowanie i sposób podawania**

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Rd

Aktualnie dostępne dane dotyczące farmakokinetyki przedstawiono w punkcie 5.2 ChPL. Lenalidomid był stosowany w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku do 91 lat, u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi w wieku do 95 lat, oraz u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą w wieku do 88 lat (patrz punkt 5.1 ChPL).

Ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszonej rezerwy czynnościowej nerek u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność podczas doboru dawki oraz kontrolować czynność nerek.

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

Odsetek pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku 65 lub więcej lat nie różnił się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi lenalidomid z deksametazonem, a placebo i deksametazon. Nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi, jednak nie można wykluczyć większej podatności osób starszych na działania niepożądane.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki; u pacjentów z cięższymi zaburzeniami czynności nerek może wystąpić obniżona tolerancja na leczenie (patrz punkt 4.4 ChPL). Należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane jest kontrolowanie czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi, chłoniakiem z komórek płaszczą lub chłoniakiem grudkowym nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcowym stadium niewydolności nerek, w początkowym okresie leczenia oraz w czasie leczenia zaleca się następujące dostosowanie dawki. Nie ma doświadczenia z pacjentami w krańcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min, konieczna dializa) z III fazy badań klinicznych.

Po rozpoczęciu leczenia lenalidomidem, dalsza modyfikacja dawki lenalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być oparta na indywidualnej tolerancji pacjenta na leczenie, w sposób opisany powyżej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Lenalidomid nie był oficjalnie badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.

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

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

Kobiety ciężarne.

Kobiety mogące zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6 ChPL).

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

Ostrzeżenie dotyczące ciąży

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znany działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Lenalidomid wywoływał u małp wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie (patrz punkty 4.6 i 5.3 ChPL). W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi. Wszystkie pacjentki muszą spełniać warunki programu zapobiegania ciąży, chyba że istnieją wiarygodne dowody, że pacjentka nie może zajść w ciążę.

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

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Rd

Kryteria określające kobiety niemożące zajść w ciążę Pacjentka lub partnerka pacjenta jest uznawana za mogącą zajść w ciążę, chyba że 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 jajników z jajowodami lub histerektomia;
- genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

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

- pacjentka rozumie oczekiwane ryzyko teratogenności dla nienarodzonego dziecka;
- 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 u kobiety w wieku rozrodczym wystąpi brak menstruacji, musi ona przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji; • pacjentka jest w stanie stosować i przestrzegać skutecznych metod antykoncepcji;
- pacjentka została poinformowana i zrozumiała potencjalne następstwa ciąży oraz konieczność natychmiastowej konsultacji w przypadku podejrzenia zajścia w ciążę;
- pacjentka rozumie potrzebę rozpoczęcia leczenia zaraz po wydaniu lenalidomidu poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego;
- pacjentka rozumie potrzebę i zgadza się na wykonywanie testów ciążowych przynajmniej co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów;
- pacjentka potwierdza, że rozumie zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem lenalidomidu.

W przypadku mężczyzn zażywających lenalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia oraz, że jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populacje z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

zrozumieć oczekiwane 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 skutecznych środków antykoncepcyjnych (nawet jeżeli mężczyzna w przeszłości poddał się zabiegowi wazektomii) w czasie leczenia i przez co najmniej 7 dni od podania ostatniej dawki i (lub) zakończenia leczenia;
- zrozumieć, że jeżeli partnerka zajdzie w ciążę w czasie kiedy mężczyzna przyjmuje produkt Revlimid lub w krótkim czasie po zaprzestaniu stosowania produktu Revlimid, mężczyzna powinien jak najszybciej poinformować o tym fakcie swojego lekarza prowadzącego, oraz zaleca się, by partnerka została skierowana do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w zakresie teratologii, w celu przeprowadzenia badań oraz uzyskania porady.

W przypadku kobiet mogących zajść w ciążę lekarz zapisujący lek musi upewnić się, że:

- pacjentka przestrzega zasad programu zapobiegania ciąży, w tym uzyskać potwierdzenie odpowiedniego poziomu zrozumienia;
- pacjentka wyraziła zgodę na wspomniane powyżej warunki.

Antykoncepcja

Opis komparatora –schemat Rd

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

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

- implanty;
- system terapeutyczny domaciczny (IUS) uwalniający lewonorgestrel;
- octan medroksyprogesteronu w postaci depot;
- 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 zażywających lenalidomid w terapii skojarzonej i w mniejszym stopniu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczka, przyjmującymi lenalidomid w monoterapii, stosowanie dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5 ChPL). Jeśli pacjentka aktualnie stosuje dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne, powinna przejść na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4–6 tygodni po zakończeniu stosowania dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5 ChPL).

Implanty i systemy terapeutyczne domaciczne uwalniające lewonorgestrel wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia w trakcie ich umieszczenia oraz nieregularnym krwawieniem z pochwy. Należy rozważyć profilaktyczne podanie antybiotyków, szczególnie u pacjentek z neutropenią.

Zwykle nie zaleca się stosowania wewnątrzmacicznych wkładek uwalniających miedź ze względu na potencjalne ryzyko zakażenia w trakcie ich umieszczenia i utratę krwi menstruacyjnej, co może pogorszyć stan pacjentów z neutropenią lub trombocytopenią.

Testy ciążowe

U kobiet mogących zajść w ciążę trzeba wykonać pod nadzorem personelu medycznego testy ciążowe o minimalnej czułości 25 mIU/ml zgodnie z lokalną praktyką, jak opisano poniżej. Wymóg ten obejmuje kobiety mogące zajść w ciążę, które praktykują bezwzględną i ciągłą abstynencję seksualną. W idealnym przypadku test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku powinny odbyć się tego samego dnia. Lenalidomid powinien zostać wydany kobietom mogącym zajść w ciążę w ciągu 7 dni od jego przepisania.

Przed rozpoczęciem leczenia

Konieczne jest przeprowadzenie testu ciążowego pod nadzorem personelu medycznego w trakcie wizyty, podczas której zapisany został lenalidomid, lub na 3 dni przed wizytą u lekarza zapisującego lek, jeśli pacjentka stosowała skuteczną antykoncepcję przez co najmniej 4 tygodnie. Test musi potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży w trakcie rozpoczynania leczenia lenalidomidem.

Obserwacja i zakończenie leczenia

Test ciążowy wykonywany pod nadzorem lekarza musi być powtarzany przynajmniej co 4 tygodnie, w tym co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów. Testy ciążowe powinny być wykonywane w dniu wizyty, podczas której przepisano lek, lub 3 dni przed wizytą u lekarza zapisującego lek.

Dodatkowe środki ostrożności

Opis komparatora –schemat Rd

Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie przekazywali tego leku innej osobie oraz aby zwrócili wszelkie niewykorzystane kapsułki do apteki po zakończeniu leczenia, w celu bezpiecznego ich usunięcia.

Podczas leczenia lenalidomidem oraz przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia pacjent nie może oddawać krwi.

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 (patrz punkt 6.6 ChPL).

Materiały edukacyjne, ograniczenia w zakresie przepisywania oraz wydawania leku

W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na lenalidomid podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom ochrony zdrowia materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące oczekiwanej teratogenności lenalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i dostarczyć wskazówek na temat konieczności wykonywania testów ciążyowych. Osoba przepisująca lek musi poinformować 18 pacjentów płci męskiej i żeńskiej o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym oraz o ścisłych zasadach dotyczących zapobiegania ciąży określonych w Programie Zapobiegania Ciąży, a także przekazać odpowiednią ulotkę edukacyjną dla pacjenta, wypełnić kartę pacjenta i (lub) narzędzie równoważne, zgodne z wdrożonym krajowym systemem kart 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 dokładne kontrolowanie wykorzystania produktu poza wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinno mieć miejsce tego samego dnia. Wydanie leku kobietom mogącym zająć w ciążę powinno nastąpić w czasie 7 dni od wystawienia recepty, po przeprowadzeniu nadzorowanego przez pracownika ochrony zdrowia testu ciążyowego 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 (patrz punkt 4.2 ChPL), natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów przyjmujących lenalidomid zgłaszano zawały 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).

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.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczka 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 (patrz punkty 4.5 oraz 4.8 ChPL).

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.

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

Opis komparatora –schemat Rd

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.

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.

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

Nadciśnienie płucne

U pacjentów otrzymujących lenalidomid zgłaszano występowanie nadciśnienia płucnego, w tym przypadki prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia lenalidomidem należy badać pacjentów w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej układu krążenia i układu oddechowego.

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 płaszczą badania kontrolne należy przeprowadzać co 2 tygodnie w 3. i 4. cyklu, a następnie na początku każdego cyklu. U pacjentów z chłoniakiem grudkowym badania kontrolne należy przeprowadzać co tydzień przez pierwsze 3 tygodnie cyklu 1. (28 dni), co 2 tygodnie od 2. do 4. cyklu, a następnie na początku każdego cyklu. Konieczne może być przerwanie podawania produktu leczniczego i (lub) zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2). W przypadku wystąpienia neutropenii, lekarz powinien rozważyć w leczeniu pacjenta zastosowanie czynników wzrostu. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania epizodów gorączki. Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienie 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.

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 21 występowania neutropenii 4. stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8 ChPL). 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; patrz punkt 4.8 ChPL). 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; patrz punkt 4.8 ChPL).

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.

Neuropatia obwodowa

Opis komparatora –schemat Rd

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

Skojarzone leczenie lenalidomidem, dożylnym bortezomibem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neuropatii obwodowej. Częstość była niższa, gdy bortezomib podawano podskórnie. Dodatkowe informacje, patrz punkt 4.8 ChPL i ChPL bortezomibu.

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*). Odnotowano przypadki TLS i reakcje typu „tumour flare” (ang. TFR- *Tumour Flare Reaction*), w tym przypadki zgonów (patrz punkt 4.8 ChPL). 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.

Wczesny zgon

W badaniu MCL-002 wystąpił znaczący, ogólny wzrost liczby wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni). U pacjentów z dużym rozmiarem guza w chwili rozpoczęcia leczenia występuje zwiększone ryzyko wczesnego zgonu; odnotowano 16/81 (20%) wczesnych zgonów w grupie otrzymującej lenalidomid i 2/28 (7%) wczesnych zgonów w grupie kontrolnej. W ciągu 52 tygodni wartości te wynosiły odpowiednio 32/81 (40%) oraz 6/28 (21%) (patrz punkt 5.1 ChPL).

Zdarzenia niepożądane

W badaniu MCL-002, w trakcie 1. cyklu leczenie przerwano u 11/81 (14%) pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu do 1/28 (4%) pacjentów z grupy kontrolnej. Głównym powodem przerwania leczenia u pacjentów z dużym rozmiarem guza, w 1. cyklu w grupie otrzymującej lenalidomid były zdarzenia niepożądane (patrz punkt 4.8 ChPL), w tym objawy przedmiotowe reakcji typu „tumour flare” (TFR). Informacje dotyczących dostosowania dawki w przypadku TFR znajdują się w punkcie 4.2 ChPL. Duży rozmiar guza zdefiniowano jako przynajmniej jedną zmianę o średnicy ≥ 5 cm lub 3 zmiany o średnicy ≥ 3 cm.

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

U pacjentów leczonych lenalidomidem odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej i ciężkich reakcji skórnych, takich jak SJS, TEN i DRESS (patrz punkt 4.8 ChPL). Lekarze powinni poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach tych reakcji oraz o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia tych objawów. Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS, TEN lub DRESS. Nie należy wznowiać leczenia przerwane z powodu tych reakcji. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej należy, w zależności od stopnia ciężkości, należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia. 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. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

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.

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 osobolat) w porównaniu do grup kontrolnych (1,38 na 100 osobolat). Nieinwazyjne SPM obejmują podstawnomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych SPM były to guzy lite.

Opis komparatora –schemat Rd

W badaniach klinicznych dotyczących nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego u pacjentów nie kwalifikujących się do przeszczepu obserwowano 4,9-krotne zwiększenie częstości występowania hematologicznych SPM (przypadki ostrej białaczki szpikowej, zespołów mielodysplastycznych) u osób otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem do progresji (1,75 na 100 osobolat) w porównaniu z melfalanem w skojarzeniu z prednizonem (0,36 na 100 osobolat).

Obserwowano 2,12-krotne zwiększenie częstości występowania drugich nowotworów pierwotnych litych u osób otrzymujących lenalidomid (9 cykli) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (1,57 na 100 osobolat) w porównaniu z melfalanem w skojarzeniu z prednizonem (0,74 na 100 osobolat).

U pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do progresji lub do 18 miesięcy, częstość występowania hematologicznych SPM (0,16 na 100 osobolat) nie była zwiększona w porównaniu do pacjentów otrzymujących melfalan w skojarzeniu z prednizonem (0,79 na 100 osobolat).

Obserwowano 1,3-krotne zwiększenie częstości występowania SPM w postaci guzów litych u osób otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do progresji lub do 18 miesięcy (1,58 na 100 osobolat) w porównaniu z talidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (1,19 na 100 osobolat).

U pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim otrzymującym lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem częstość występowania hematologicznych SPM wynosiła 0,00–0,16 na 100 osobolat, natomiast częstość występowania SPM w postaci guzów litych wynosiła 0,21–1,04 na 100 osobolat.

Zwiększone ryzyko drugich nowotworów pierwotnych związane z lenalidomidem jest również istotne w przypadku NDMM po przeszczepie komórek macierzystych. Mimo że to ryzyko nie zostało jeszcze w pełni poznane, należy je brać pod uwagę, rozważając lub stosując produkt Revlimid w takim przypadku.

Częstość występowania nowotworów hematologicznych, głównie AML, MDS i nowotworów z komórek B (w tym chłoniaka Hodgkina), wynosiła 1,31 na 100 osobolat w grupie pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz 0,58 na 100 osobolat w grupie placebo (1,02 na 100 osobolat w przypadku pacjentów przyjmujących lenalidomid po ASCT oraz 0,60 na 100 osobolat w przypadku pacjentów nieprzyjmujących lenalidomidu po ASCT). Częstość występowania SPM w postaci guzów litych wynosiła 1,36 na 100 osobolat w grupie pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz 1,05 na 100 osobolat w grupie placebo (1,26 na 100 osobolat w przypadku pacjentów przyjmujących lenalidomid po ASCT oraz 0,60 na 100 osobolat w przypadku pacjentów nieprzyjmujących lenalidomidu po ASCT).

Przed rozpoczęciem terapii lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po leczeniu z wykorzystaniem dużych dawek melfalanu i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych 24 należy uwzględnić ryzyko wystąpienia hematologicznego SPM. Przed leczeniem oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych metod przesiewowych czy występują u nich drugie nowotwory pierwotne oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów leczonych lenalidomidem w terapii skojarzonej odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostra niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne 25 zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby i mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby. Mechanizm ciężkiej hepatotoksyczności wywoływanej lekami jest nieznany, jednak w niektórych przypadkach, przebyte wirusowe zapalenie wątroby, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych oraz terapia antybiotykowa mogą stanowić czynniki ryzyka.

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.

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.

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.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Opis komparatora –schemat Rd

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.

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).

W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusowego zakończyła się zgonem.

W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca prowadziła do wystąpienia rozsianego 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.

U pacjentów przyjmujących lenalidomid, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B, 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.

Postępująca wieloogniskowa 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 kognitywnymi 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.

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.

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.

Zaćma

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

8.5.3 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 2.9.3.

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

8.6 Leki refundowane w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego

Tabela 54. Leki refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 21/06/2022).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Carfilzomibum	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	1189.0, Karfilzomib	2184,84	2294,08	2294,08	B.54.	bezpłatny
Carfilzomibum	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.	1189.0, Karfilzomib	4369,68	4588,16	4588,16	B.54.	bezpłatny
Daratumumabum	Darzalex, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml)	1 fiol. 15 ml	1187.0, Daratumumab	32446,43	34068,75	34068,75	B.54.	bezpłatny
Daratumumabum	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 20 ml	1187.0, Daratumumab	7210,32	7570,84	7570,84	B.54.	bezpłatny
Daratumumabum	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1187.0, Daratumumab	1802,58	1892,71	1892,71	B.54.	bezpłatny
Ixazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 2,3 mg	3 szt.	1222.0, Iksazomib	17944,20	18841,41	10833,81	B.54.	bezpłatny
Ixazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 3 mg	3 szt.	1222.0, Iksazomib	17944,20	18841,41	14131,06	B.54.	bezpłatny
Ixazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 4 mg	3 szt.	1222.0, Iksazomib	17944,20	18841,41	18841,41	B.54.	bezpłatny
Karfilzomib	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.	1189.0, Karfilzomib	728,28	764,69	764,69	B.54.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1950,48	2048,00	2045,62	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2925,72	3072,01	3068,43	B.54.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	4876,20	5120,01	5114,05	B.54.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	975,24	1024,00	1022,81	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	1948,21	2045,62	2045,62	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	2922,32	3068,44	3068,43	B.54.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	4870,53	5114,06	5114,05	B.54.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	974,11	1022,82	1022,81	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1950,48	2048,00	2045,62	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2925,72	3072,01	3068,43	B.54.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	4876,20	5120,01	5114,05	B.54.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	975,24	1024,00	1022,81	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1950,48	2048,00	2045,62	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2925,72	3072,01	3068,43	B.54.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	4876,20	5120,01	5114,05	B.54.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	975,24	1024,00	1022,81	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	1950,48	2048,00	2045,62	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	2925,72	3072,01	3068,43	B.54.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	4876,20	5120,01	5114,05	B.54.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	975,24	1024,00	1022,81	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1950,48	2048,00	2045,62	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2925,72	3072,01	3068,43	B.54.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	4876,20	5120,01	5114,05	B.54.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	975,24	1024,00	1022,81	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	14276,96	14990,81	2045,62	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	15059,12	15812,08	3068,43	B.54.	bezpłatny
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	16564,76	17393,00	5114,05	B.54.	bezpłatny
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	13616,86	14297,70	1022,81	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 1 mg	14 szt.	1182.0, Pomalidomid	24716,16	25951,97	25951,97	B.54.	bezpłatny
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarda, 1 mg	21 szt.	1182.0, Pomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	B.54.	bezpłatny

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 2 mg	14 szt.	1182.0, Pomalidomid	24716,16	25951,97	25951,97	B.54.	bezpłatny
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarda, 2 mg	21 szt.	1182.0, Pomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	B.54.	bezpłatny
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 3 mg	14 szt.	1182.0, Pomalidomid	24716,16	25951,97	25951,97	B.54.	bezpłatny
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarda, 3 mg	21 szt.	1182.0, Pomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	B.54.	bezpłatny
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 4 mg	14 szt.	1182.0, Pomalidomid	24716,16	25951,97	25951,97	B.54.	bezpłatny
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarda, 4 mg	21 szt.	1182.0, Pomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	B.54.	bezpłatny

Kyprolis (karfilzomib)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

8.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[OPIS]	opis problemu decyzyjnego
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[OSZACOWANIE]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 szpiczaka plazmocytoowego (<i>ICD-10 2019</i>).....	19
Tabela 2. Klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej wykorzystywana klinicznie (<i>Giannopoulos 2021a, Giannopoulos 2021</i>).....	19
Tabela 3. Kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego według klasyfikacji IMWG z 2014 roku (<i>Jamroziak 2020</i>).	24
Tabela 4. Klasyfikacja mMSMART 2.0 – podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytoowego na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z Mayo Clinic (<i>Jamroziak 2020</i>).	26
Tabela 5. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (ISS) (<i>Giannopoulos 2021</i>)....	26
Tabela 6. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (R-ISS) (<i>Giannopoulos 2021</i>).	26
Tabela 7. Łączne przeżycia pacjentów rozpoznanych ze szpiczakiem w 2016 r., którzy w latach 2016–2018 byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (<i>NFZ 2019</i>).	27
Tabela 8. Liczba rozpoznanych osób w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i grup wiekowych wg raportu NFZ (<i>NFZ 2019</i>).....	29
Tabela 9. Liczba chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego w Polsce na podstawie danych NFZ dostępnych w najnowszych analizach weryfikacyjnych AOTMiT (<i>AWA Kyprolis 2019, AWA Ninlaro 2019, AWA Darzalex 2018, AWA Darzalex 2021, AWA Darzalex 2021a, AWA Sarclisa 2021, AWA Imnovid 2021</i>).	30
Tabela 10. Struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym w Polsce (<i>NFZ 2019</i>).....	32
Tabela 11. Liczba pacjentów leczonych ze szpiczakiem plazmocytoowym w Polsce (<i>NFZ 2022, UR NFZ 3/2022</i>)....	33
Tabela 12. Obciążenie chorobowe z powodu rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w 2019 r. (<i>AOTMiT Abecma 2022</i>).....	33
Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 (<i>ZUS 2022</i>).	34
Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C90 (<i>ZUS 2022</i>).....	35
Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych wydane dla osób z rozpoznaniem C90 (<i>ZUS 2022</i>).....	35
Tabela 16. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej wydane osobom z rozpoznaniem ICD-10 C90 (<i>ZUS 2022</i>).	37
Tabela 17. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach wybranych JGP z tytułu leczenia pacjentów z rozpoznaniem C90.0 w latach 2014-2020 (<i>NFZ 2022</i>).	37
Tabela 18. Koszty rozliczone w ramach wybranych JGP z tytułu leczenia w programie lekowym pacjentów z rozpoznaniem C90.0 w latach 2014-2020 (<i>NFZ 2022</i>).	39
Tabela 19. Definicje odpowiedzi na leczenie i choroby resztkowej (<i>Jamroziak 2017, Giannopoulos 2021</i>).....	46
Tabela 20. Definicje nawrotu szpiczaka plazmocytoowego wg IMWG (za: <i>Giannopoulos 2021</i>).	47

Tabela 21. Schematy leczenia zalecane w drugiej i dalszych liniach leczenia szpiczaka plazmocytoowego (<i>Moreau 2021</i>).	52
Tabela 22. Schematy leczenia stosowane u chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym leczonych wcześniej co najmniej jedną linią terapii (<i>NCCN 5.2022</i>).	54
Tabela 23. Schematy leczenia stosowane u chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym leczonych wcześniej co najmniej trzema liniami terapii (<i>NCCN 5.2022</i>).	56
Tabela 24. Zalecane schematy drugiej linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim w zależności od wcześniej stosowanego leczenia oraz występowania wrażliwości lub oporności na zastosowane wcześniej leki (<i>Dimopoulos 2021, Dimopoulos 2022</i>).	57
Tabela 25. Zalecane schematy trzeciej i dalszych linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim w zależności od występowania wrażliwości lub oporności na zastosowane wcześniej leki (<i>Dimopoulos 2021, Dimopoulos 2022</i>).	59
Tabela 26. Najczęściej stosowane terapie w przypadku nawrotu szpiczaka plazmocytoowego (<i>Vekemans 2022</i>).	61
Tabela 27. Szczegółowe zalecenia dotyczące chorych na szpiczaka plazmocytoowego, opornych na poszczególne leki (<i>Durer 2020</i>).	65
Tabela 28. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.	67
Tabela 29. Sposób finansowania schematów pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego rekomendowanych wg wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej.	83
Tabela 30. Sposób finansowania schematów kolejnych linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego rekomendowanych wg wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej.	85
Tabela 31. Porównanie aktualnie obowiązującego oraz wnioskowanego programu lekowego w odniesieniu do schematu KRd.	93
Tabela 32. Oszacowanie populacji docelowej w przypadku braku rozszerzenia wskazań dla schematu KRd oraz w przypadku rozszerzenia wskazań dla KRd.	95
Tabela 33. Opis ocenianej interwencji – Kyprolis (karfilzomib).	99
Tabela 34. Dawkowanie produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem®....	102
Tabela 35. Zmiany dawki w trakcie leczenia produktem Kyprolis.	104
Tabela 36. Schemat zmniejszania dawki dla produktu Kyprolis stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.	105
Tabela 37. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.	112
Tabela 38. Rekomendacje AOTMiT dla produktu leczniczego Kyprolis.	113
Tabela 39. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Kyprolis.	115
Tabela 40. Schematy rekomendowane przez polskie towarzystwa medyczne w porównaniu do ich pozycji w leczeniu wg wytycznych EHA-ESMO, IMWG i NCCN [REDACTED], wraz z określeniem sposobu ich refundacji w Polsce.	123
Tabela 41. Kryteria PICOS.	134

Tabela 42. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 21/06/2022).	144
Tabela 43. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”	157
Tabela 44. Przegląd komparatorów dla leku Kyprolis we wnioskowanym wskazaniu w opublikowanych analizach HTA.	160
Tabela 45. Przegląd komparatorów dla innych leków we wnioskowanym wskazaniu w opublikowanych analizach ocenianych przez AOTMiT.....	166
Tabela 46. Dawkowanie komparatorów.	169
Tabela 47. Opis komparatora –schemat DVd.	171
Tabela 48. Opis komparatora – schemat Kd.	181
Tabela 49. Dawkowanie produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem®.	184
Tabela 50. Zmiany dawki w trakcie leczenia produktem Kyprolis.....	186
Tabela 51. Schemat zmniejszania dawki dla produktu Kyprolis stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem.	187
Tabela 52. Opis komparatora –schemat PD i PVd.	192
Tabela 53. Opis komparatora –schemat Rd.	204
Tabela 54. Leki refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 21/06/2022).	218

Spis wykresów

Wykres 1. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z podejrzeniem szpiczaka plazmocytoowego (<i>Jamroziak 2020</i>).	23
Wykres 2. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce (<i>KRN 2022, NFZ 2019</i>).	29
Wykres 3. Liczba zgonów z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce (<i>KRN 2022</i>).	30
Wykres 4. Algorytm leczenia chorych – pacjenci kwalifikujący się do HSCT (<i>Hematoonkologia 2022a</i>).	121
Wykres 5. Algorytm leczenia chorych – pacjenci niekwalifikujący się do HSCT (<i>Hematoonkologia 2022a</i>).	121
Wykres 6. Algorytm leczenia chorych po rozszerzeniu refundacji KRd na zasadach proponowanych we wniosku – pacjenci kwalifikujący się do HSCT.....	131
Wykres 7. Algorytm leczenia chorych po rozszerzeniu refundacji KRd na zasadach proponowanych we wniosku – pacjenci niekwalifikujący się do HSCT.	131

Piśmiennictwo

- Amgen 2015** Amgen. Press Releases. FDA Approves Kyprolis® (carfilzomib) For Combination Use In The Treatment Of Patients With Relapsed Multiple Myeloma. July 24, 2015. Dostępne online pod adresem: <https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2015/07/fda-approves-kyprolis-carfilzomib-for-combination-use-in-the-treatment-of-patients-with-relapsed-multiple-myeloma> Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT Abecma 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Abecma (idekabtagen wikleucel) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 1. Data ukończenia: 16.02.2022. Dostępna w BIP AOTMiT.
- AWA Darzalex 2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.12.2018. Data ukończenia: 05.07.2018 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 80/2018.
- AWA Darzalex 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać dożylna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.63.2021. Data ukończenia: 10 marca 2022 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 180/2021.
- AWA Darzalex 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.18.2021. Data ukończenia: 18 maja 2021 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 064/2021.
- AWA Imnovid 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wnioski o objęcie refundacją leków Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.4.2021. Data ukończenia: 22.04.2021 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 036/2021.
- AWA Kyprolis 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. 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. Nr: OT.4331.4.2018. Data ukończenia: 23 maja 2018 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 166/2019.

- AWA Ninlaro 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (ikszomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.33.2019. Data ukończenia: 8 sierpnia 2019. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 126/2019.
- AWA Sarclisa 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.43.2021. Data ukończenia: 18.11.2021 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 121/2021.
- CADTH Kyprolis 2016** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Review. Kyprolis (with lenalidomide) for Multiple Myeloma – Details. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/kyprolis-lenalidomide-multiple-myeloma-details>
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- ChPL Kyprolis 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyprolis EMEA/H/C/003790 - II/0051/G z dnia 15 czerwca 2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kyprolis> Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- ChPL Darzalex 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex EMEA/H/C/004077 - IB/0057 z dnia 25 lutego 2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex> Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- ChPL Imnovid 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imnovid EMEA/H/C/002682 - PSUSA/00010127/202102 z dnia 10 stycznia 2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imnovid> Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- ChPL Revlimid 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid EMEA/H/C/000717 - IB/0120 z dnia 7 stycznia 2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revlimid> Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- Cope 2020** Cope S, Toor K, Popoff E, Fonseca R, Landgren O, Mateos MV, Weisel K, Jansen JP. Critical Appraisal of Published Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses of Competing Interventions for Multiple Myeloma. *Value Health*. 2020 Apr;23(4):441-450.
- D'Agostino 2022** D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, Zamagni E, Mateos MV, Dall'Olio D, van de Donk NWCJ, Jackson G, Rocchi S, Salwender H, Bladé Creixenti J, van der Holt B, Castellani G, Bonello F, Capra A, Mai EK, Dürig J, Gay F, Zweegman S, Cavo M, Kaiser MF, Goldschmidt H, Hernández Rivas JM, Larocca A, Cook G, San-Miguel JF, Boccadoro M, Sonneveld P. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol*. 2022 May 23;JCO2102614. doi: 10.1200/JCO.21.02614. Epub ahead of print.
- Davies 2022** Davies, F.E., Saunders, E., Bourhis, F. *et al.* Re: Arcuri and Americo “Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis”. *Ann Hematol* (2022). <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04792-0>

- Despiegel 2019** Despiegel N, Touboul C, Flinois A, Saba G, Suzan F, Gonzalez-McQuire S, Bonnetain F. Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019; 19(1):e13-e28.
- Dimopoulos 2021** 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, Sonneveld P, Mey U, EHA Guidelines Committee. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2021; 32(3): 309–322.
- Dimopoulos 2022** 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, Sonneveld P, Mey U; EHA Guidelines Committee ESMO Guidelines Committee. Electronic address: guidelines@ehaweb.org. Corrigendum to 'Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up': [*Ann Oncol* 2021; 32(3): 309-322]. *Ann Oncol*. 2022 Jan;33(1):117.
- Durer 2020** Durer C, Durer S, Lee S, Chakraborty R, Malik MN, Rafae A, Zar MA, Kamal A, Rosko N, Samaras C, Valent J, Chaulagain C, Anwer F. Treatment of relapsed multiple myeloma: Evidence-based recommendations. *Blood Rev*. 2020 Jan;39:100616.
- EMA 2012** European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1, 13 December 2012. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using>
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- EMA 2015** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation). Kyprolis, carfilzomib. 24 September 2015. EMA/627858/201. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-kyprolis_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- EMA 2015a** European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Kyprolis (carfilzomib) for the treatment of multiple myeloma. 1 December 2015. EMA/COMP/656221/2015
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-kyprolis-carfilzomib_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- EMA 2019** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2019 r. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- FDA 2012** FDA 2012 Notifications. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/2012-notifications>
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>.
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- Giannopoulos 2021** Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Bogdan Małkowski, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021.
- Giannopoulos 2021a** Giannopoulos K, Dmoszyńska A. IV. Choroby układu krwiotwórczego. G. Nowotwory limfoproliferacyjne. 5. Gammopatie monoklonalne. 5.2. Szpiczak plazmocytoowy. W: Interna Szczeklika 2020. Medycyna Praktyczna, 2021.
- GLOBOCAN 2021** GLOBOCAN 2020. Poland Fact Sheet. Published: March, 2021. Dostępne online pod adresem: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf>
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- GLOBOCAN 2021a** GLOBOCAN 2020. Europe Fact Sheet. Published: March, 2021. Dostępne online pod adresem: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf>
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- Gonsalves 2019** Gonsalves WI, Buadi FK, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Chanan Khan AA, Dingli D, Dispenzieri A, Fonseca R, Hayman SR, Kapoor P, Kourelis TV, Lacy MQ, Larsen JT, Muchtar E, Reeder CB, Sher T, Stewart AK, Warsame R, Go RS, Kyle RA, Leung N, Lin Y, Lust JA, Russell SJ, Zeldenrust SR, Fonder AL, Hwa YL, Hobbs MA, Mayo AA, Hogan WJ, Rajkumar SV, Kumar SK, Gertz MA, Roy V. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement. Bone Marrow Transplant. 2019 Mar;54(3):353-367.
- HAS 2016** Haute Autorité de Santé. KYPROLIS (carfilzomib), antinéoplasique. Avis sur les Médicaments – z dnia 03 listopada 2016 r. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2635789/fr/kyprolis-carfilzomib-antineoplasique
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- HAS 2018** Haute Autorité de Santé. KYPROLIS (carfilzomib), antinéoplasique. Avis sur les Médicaments – z dnia 27 sierpnia 2018 r. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2830613/fr/kyprolis-carfilzomib-antineoplasique
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- HematoKoalicja 2022** Hematokoalicja. Raport dotyczący sytuacji pacjentów hematoonkologicznych w Polsce. Kraków/Warszawa 2022. Dostępne online: https://hematoonkologia.pl/upload/artykuly/Raport_dotyczacy_sytuacji_pacjentow_hematoonkologicznych_w_Polsce.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- Hematoonkologia 2022** Hematoonkologia. Trochę bliżej międzynarodowych standardów leczenia szpiczaka plazmocytoowego | Komentarze ekspertów w związku z marcową listą refundacji leków. 1.03.2022. Dostępne online: [Kyprolis \(karfilzomib\)](https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-</p>
</div>
<div data-bbox=)

szpiczakowa/news/id/5156-troche-blizej-miedzynarodowych-standardow-leczenia-szpiczaka-plazmocyotowego-komentarze-ekspertow-w-zwiazku-z-marcowa-lista-refundacji-lekow
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

**Hematoonkologia
2022a**

Hematoonkologia. Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos Wyzwania w leczeniu kolejnych linii szpiczaka plazmocyotowego w Polsce w kontekście zmian w Programie Lekowym. Dostępne online: <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/news/id/5248-wyzwania-w-leczeniu-kolejnych-linii-szpiczaka-plazmocyotowego-w-polsce-w-kontekscie-zmian-w-programie-lekowym-prof-dr-hab-n-med-krzysztof-giannopoulos>
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

Higgins 2022

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

Hulin 2017

Hulin C, Hansen T, Heron L, Pughe R, Streetly M, Plate A, Perkins S, Morgan K, Tinel A, Rodrigues F, Ramasamy K. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res.* 2017;59:75-84.

ICD-10 2019

ICD-10 Version:2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

ICD-11 2022

ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 02/2022). Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

IQWiG 2017

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A17-38] Carfilzomib (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostępne online pod adresem: <https://www.IQWiG.de/projekte/a17-38.html>
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

IQWiG 2018

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A18-04] Carfilzomib (multiples Myelom) - Addendum zum Auftrag A17-38. Dostępne online pod adresem: <https://www.IQWiG.de/projekte/a18-04.html>
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

Jamroziak 2017

Jamroziak K, Krzywdzińska A, Solarska I, Puła B, Czyż A, Wróbel T, Giannopoulos K, Warzocha K, Dytfeld D. Znaczenie minimalnej choroby resztkowej w szpiczaku plazmocyotowym - Stanowisko Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego. *Hematologia* 2017, tom 8, nr 4, 246–254.

Jamroziak 2020

Jamroziak K. 2.9. Szpiczak plazmocyotowy. W: Krzakowski M, Warzocha K. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Gdańsk, Via Medica. Wersja online, aktualizacja w dniu 2.05.2020, dostępna pod adresem: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

Jordan 2014

Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, Kyriakou C, Williams CD, Peters S, Davies FE. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment

patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer* 2014; 22(2):417-426

Kang 2019

Kang HY, Choi EY. Factors influencing quality of life in patients with multiple myeloma. *Contemp Nurse*. 2019;55(2-3):109-121.

KRN 2022

Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostępne online: <http://onkologia.org.pl/raporty/>.

Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

Miguel 2013

Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, Martinez-Lopez J, Belch A, Palumbo A, Schey S, Sonneveld P, Yu X, Sternas L, Jacques C, Zaki M, Dimopoulos M. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1055-1066.

Mikhael 2019

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, Vesole DH, Walker I, Whitley A, Wildes TM, Wong SW, Martin T. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1228-1263.

Mols 2012

Mols F, Oerlemans S, Vos AH, Koster A, Verelst S, Sonneveld P, van de Poll-Franse LV. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol* 2012; 89(4):311-319

Moreau 2021

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, Sidana S, Raje N, van de Donk N, Lonial S, Cavo M, Kristinsson SY, Lentzsch S, Hajek R, Anderson KC, João C, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M, Fonseca R, Vangsted A, Weisel K, Baz R, Hungria V, Berdeja JG, Leal da Costa F, Maiolino A, Waage A, Vesole DH, Ocio EM, Quach H, Driesen C, Bladé J, Leleu X, Riva E, Bergsagel PL, Hou J, Chng WJ, Mellqvist UH, Dytfeld D, Haraousseau JL, Goldschmidt H, Laubach J, Munshi NC, Gay F, Beksac M, Costa LJ, Kaiser M, Hari P, Boccadoro M, Usmani SZ, Zweegman S, Holstein S, Sezer O, Harrison S, Nahi H, Cook G, Mateos MV, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021 Mar;22(3):e105-e118.

mSMART 2020

mSMART. Mayo Stratification for Myeloma And Risk-adapted Therapy. Relapsed Myeloma. Last reviewed May 2020. Dostępne online pod adresem: https://static1.squarespace.com/static/5b44f08ac258b493a25098a3/t/5ebc6d766a179e3b0e30c8d0/1589407097177/Treatment-of-Relapsed-Myeloma+rev7_May2020.pdf

Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

MZ 08/01/2021

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- MZ 21/06/2022** Obwieszczenie z 21 czerwca 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 roku.
- NCCN 5.2022** National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 5.2022 – March 9, 2022.
- NFZ 2019** NFZ. Szpiczak plazmocytowy. Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Data publikacji: 2019-12-31. Dostępne online: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/szpiczak-plazmocytowy>
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- NFZ 2022** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Portal Statystyki NFZ: Świadczenia JGP. Dostępne online pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- NICE Kyprolis 2020** National Institute for Health and Care Excellence. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA657]. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta657>
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- NICE Kyprolis 2020a** Single Technology Appraisal Carfilzomib with dexamethasone and lenalidomide for treating multiple myeloma after at least 1 previous therapy [ID1493] Committee Papers. Document B Company evidence submission January 2020.
Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta695/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-9082067293>
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- NICE Kyprolis 2021** National Institute for Health and Care Excellence. Carfilzomib with dexamethasone and lenalidomide for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA695]. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta695>
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- Nielsen 2017** Nielsen LK, Jarden M, Andersen CL, Frederiksen H, Abildgaard N. A systematic review of health-related quality of life in longitudinal studies of myeloma patients. *Eur J Haematol.* 2017;99(1):3-17.
- OPA 72/2019** Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 72/2019 z dnia 4 września 2019 r. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/175/REK/rdtl_72_2019_kyprolis_mkp_zaczerniona.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- ORP 276/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 276/2019 z dnia 2 września 2019 roku. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/175/ORP/U_35_356_190902_o_276_KYPROLIS_karflizomib_RDTL_zacz.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- Orphanet 2021** Orphanet. List of rare diseases and synonyms in alphabetical order. January 2021. Dostępne online pod adresem: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf oraz : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/G B/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.xlsx

Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

PBAC 2016

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Carfilzomib: Powder for I.V. infusion 30 mg and 60 mg; Kyprolis®. Public Summary Document – July 2017 PBAC Meeting. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/carfilzomib-psd-july-2017>

Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

PTAC 2020

Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Proposal: P-001378. Carfilzomib. Dostępne online pod adresem: <https://connect.pharmac.govt.nz/apptacker/s/application-public/a102P000008pug4/p001378>

Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

Raport Takeda 2020

Szpiczak plazmocytowy. Doświadczenia i oczekiwania w stosunku do metod leczenia. Raport przygotowany z inicjatywy i na zlecenie firmy Takeda. Copyright© 2020 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Dostępny online: https://www.pkopo.pl/userfiles/Raport_Szpiczak%20plazmocytowy_Doswiadczenia_i_oczekiwania_w_stosunku_do_metod_leczenia.pdf

Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

REK 54/2018

Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 54/2018 z dnia 8 czerwca 2018 r. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/REK/RP_54_2018_Kyprolis_MKP.pdf

Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

REK 99/2019

Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 99/2019 z dnia 5 listopada 2019 r. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/REK/rp_99_2019_kyprolis_mkp_zaczerniona.pdf

Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

Samaras 2019

Samaras P, Bargetzi M, Betticher DC, Driessen C, Duchosal MA, Heim D, Ketterer N, Lerch E, Matthes T, Mey U, Pabst T, Schmidt A, Taverna C, Zander T, Renner C. Updated recommendations for diagnosis and treatment of plasma cell myeloma in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2019 Apr 3;149:w20031.

Seitzler 2019

Seitzler S, Finley-Oliver E, Simonelli C, Baz R. Quality of life in multiple myeloma: considerations and recommendations. *Expert Rev Hematol* 2019; 12(6):419-424

Shah 2020

Shah N, Aiello J, Avigan DE, Berdeja JG, Borrello IM, Chari A, Cohen AD, Ganapathi K, Gray L, Green D, Krishnan A, Lin Y, Manasanch E, Munshi NC, Nooka AK, Rapoport AP, Smith EL, Vij R, Dhodapkar M. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. *J Immunother Cancer.* 2020 Jul;8(2):e000734.

SMC 2020

Scottish Medicines Consortium. Advice following a second resubmission assessed under the orphan medicine process: carfilzomib (Kyprolis®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/carfilzomib-kyprolis-resub-smc2290/>

Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.

- SRP 101/2019** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/SRP/U_44_455_191104_s_101_KYPROLIS_karfilzomib_w_ref.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- SRP 55/2018** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2018 z dnia 4 czerwca 2018 roku. Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/SRP/U_21_176_180604_stanowisko_55_KYPROLIS_w_ref.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.
- Sung 2021** Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4.
- UR NFZ 3/2022** Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.
- Vekemans 2022** Vekemans MC, Doyen C, Caers J, Wu K, Kentos A, Mineur P, Michaux L, Delforge M, Meuleman N. Recommendations on the management of multiple myeloma in 2020. *Acta Clin Belg.* 2022 Apr;77(2):445-461.
- Zhou 2021** Zhou L, Yu Q, Wei G, Wang L, Huang Y, Hu K, Hu Y, Huang H. Measuring the global, regional, and national burden of multiple myeloma from 1990 to 2019. *BMC Cancer.* 2021 May 25;21(1):606.
- ZUS 2022** Portal Statystyczny Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dane dostępne online: <https://psz.zus.pl/>
Data ostatniego dostępu: 08.07.2022 r.