

Analiza Problemu Decyzyjnego

Kyprolis (karfilzomib)

w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego

Wykonawca

[REDACTED]

Autorzy

[REDACTED]

Konflikt interesów

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 5 kwietnia 2023 r.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie.....	11
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	19
1 Cel analizy.....	20
2 Opis problemu zdrowotnego.....	20
2.1 Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90).....	20
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	21
2.3 Obraz kliniczny.....	22
2.4 Rozpoznanie.....	23
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie.....	26
2.6 Epidemiologia.....	29
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne.....	35
2.8 Wpływ choroby na jakość życia.....	41
2.9 Leczenie szpiczaka plazmocytoowego.....	43
2.9.1 Ocena odpowiedzi na leczenie.....	47
2.9.2 Wytyczne praktyki klinicznej.....	50
2.9.2.1 Wytyczne polskie.....	51
2.9.2.1.1 Polska Grupa Szpiczakowa.....	51
2.9.2.1.2 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.....	52
2.9.2.2 Wytyczne zagraniczne.....	53
2.9.2.2.1 International Myeloma Working Group.....	53
2.9.2.2.2 The Society for Immunotherapy of Cancer.....	55
2.9.2.2.3 National Comprehensive Cancer Network.....	56
2.9.2.2.4 European Hematology Association i European Society for Medical Oncology.....	59
2.9.2.2.5 Belgia – panel ekspertów 2020.....	63
2.9.2.2.6 American Society of Clinical Oncology i Cancer Care Ontario.....	64
2.9.2.3 Podsumowanie przeglądu wytycznych klinicznych.....	65
2.9.3 Aktualna praktyka kliniczna w Polsce.....	79
2.10 Niezaspokojona potrzeba lecznicza.....	84
2.11 Wybór populacji docelowej.....	86
2.12 Liczebność populacji docelowej.....	87

3	Opis ocenianej interwencji – Kyprolis (karfilzomib).....	89
3.1	Charakterystyka produktu leczniczego	92
3.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	105
4	Rekomendacji agencji HTA	107
4.1	Rekomendacje AOTMiT	107
4.2	Rekomendacje zagraniczne	107
5	Dobór komparatorów.....	111
6	Dobór punktów końcowych	122
7	Zakres analiz.....	124
7.1	Analiza kliniczna.....	124
7.2	Analiza ekonomiczna	126
7.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	127
8	Załączniki.....	129
8.1	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	129
8.2	Aktualnie obowiązujący program lekowy	133
8.3	Wnioskowany program lekowy.....	141
8.4	Przegląd komparatorów dla leku Kyprolis we wnioskowanym wskazaniu w opublikowanych analizach HTA.....	143
8.5	Opis komparatorów	156
8.5.1	Dawkowanie komparatorów przyjęte w analizie.....	156
8.5.2	Charakterystyki produktów leczniczych	157
8.5.2.1	Opis komparatora – schemat DVd.....	158
8.5.2.1.1	Obecny sposób finansowania komparatorów.....	168
8.5.2.2	Opis komparatora – schemat EloPd.....	169
8.5.2.2.1	Obecny sposób finansowania komparatorów.....	174
8.5.2.3	Opis komparatora – schemat Kd i KRd.....	175
8.5.2.3.1	Obecny sposób finansowania komparatorów.....	187
8.5.2.4	Opis komparatora – schemat Pd i PVd.....	188
8.5.2.4.1	Obecny sposób finansowania komparatorów.....	199
8.5.2.5	Opis schematu Rd.....	200
8.5.2.5.1	Obecny sposób finansowania komparatorów.....	212
8.5.2.6	Opis komparatora – schemat Vd	213
8.5.2.6.1	Obecny sposób finansowania komparatorów.....	222

8.6	Leki refundowane w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego.....	223
8.7	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	250
Spis tabel		251
Spis wykresów		254
Piśmiennictwo		255

Wykaz skrótów

ADCC	Cytotoksyczność zależna od przeciwciał (ang. <i>Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity</i>)
allo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AMM	Szpiczak bezobjawowy (tłący) (z ang. <i>asymtomatic mutiple myeloma</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>
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
auto-HSCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
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>)
CHOP	cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMP	Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CR	Remisja całkowita (z ang. <i>Complete Remission</i>)
CRAB	Objawy związane z zaburzeniami stężenia wapnia, niewydolnością nerek, niedokrwistością i zmianami kostnymi (z ang. <i>calcium, renal insufficiency, anemia, bones</i>)
CrCL	Klirens kreatyniny (ang. <i>creatinine clearance</i>)
CT	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computed Tomography</i>)
CTd	cyklofosfamid + talidomid + deksametazon
CVAD	cyklofosfamid + winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon
D	daratumumab
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (z ang. <i>disability-adjusted life years</i>)

Kyprolis (karfilzomib)

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

Dd	daratumumab + deksametazon
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
DPd	daratumumab + pomalidomid + deksametazon
DRd	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>
EHA	<i>European Hematology Association</i>
EloPd	elotuzumab + pomalidomid + deksametazon
EloRd	elotuzumab + lenalidomid + deksametazon
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMN	<i>European Myeloma Network</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
EunethHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
Fc	Fragment przeciwciała, pełniący funkcję efektorową (ang. <i>Fragment crystallizable region</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food And Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GFR	Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>glomerular filtration rate</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>)
HDMel	Melfalan w wysokich dawkach (z ang. <i>high-dose melphalan</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	Dożylnie (łac. <i>in venam</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IgA/IgG	Immunoglobulina A/G
IgH	łańcuchy ciężkie immunoglobulin (z ang. <i>immunoglobulin heavy chain</i>)

IL	interleukina
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IPd	iksazomib + pomalidomid + deksametazon
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>)
IsaKd	izatuksymab + karfilzomib + deksametazon
IsaPd	izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
ISS	Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (z ang. <i>international staging system</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
K	karfilzomib
Kd	karfilzomib + deksametazon
KdD	karfilzomib + deksametazon + daratumumab
KPd	karfilzomib + pomalidomid + deksametazon
KRd	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LD	W niskiej dawce (ang. <i>Low Dose</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
LoE	Jakość (poziom) dowodów naukowych (z ang. <i>Level of Evidence</i>)
MGUS	Gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (z 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
MRD	Minimalna choroba resztkowa (z ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (z ang. <i>Magnetic Resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGF	Cytometria przepływowa nowej generacji (z ang. <i>Next Generation Flow</i>)
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (z ang. <i>Next Generation Sequencing</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSMM	Szpiczak niewydzielający (NSMM, z ang. <i>non-secretory multiple myeloma</i>)
OB	Odczyn Biernackiego
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)

Kyprolis (karfilzomib)

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

OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
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
PCL	Białaczka plazmatyczno-komórkowa (z ang. <i>plasma cell leukemia</i>)
PCM	Szpiczak plazmocytowy (z ang. <i>plasma cell myeloma</i>)
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
Pd	pomalidomid + deksametazon
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PET-CT	Pozytonowa tomografia emisyjna–tomografia komputerowa (z ang. <i>positron emission tomography–computed tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PICOS	Schemat definiujący problem decyzyjny: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PR	Remisja częściowa (z 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
RAD	lenalidomid + adriamycyna + deksametazon
RANKL	Ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-κB (z ang. <i>Receptor Activator of Nuclear Factor NF-κB Ligand</i>)
RCd	lenalidomid + cyklofosfamid + deksametazon
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
Rd	lenalidomid + deksametazon
RIC	Zmniejszenie intensywności kondycjonowania (ang. <i>Reduced Intensity Conditioning</i>)
R-ISS/R2-ISS	Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (z ang. <i>revised international staging system</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	Zdjęcie rentgenowskie
RVd	lenalidomid + bortezomib + deksametazon

s.c.	Podskórnice (łac. <i>subcutis</i>)
sCR	Rygorystyczna remisja całkowita (z ang. <i>stringent Complete Response</i>)
SD	Stabilizacja choroby (z ang. <i>Stable Disease</i>)
sFLC	Wolne łańcuchy lekkie w surowicy (z ang. <i>serum free light chains</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>
SMM	Szpiczak bezobjawowy (tłący) (z ang. <i>smouldering multiple myeloma</i>)
SPR	Istotny nawrót biochemiczny (z ang. <i>significant paraprotein relapse</i>)
TTP	Czas do progresji choroby (ang. <i>Time to Progression</i>)
VCd	bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon
Vd	bortezomib + deksametazon
VDd	bortezomib + doksorubicyna + deksametazon
VGPR	Bardzo dobra remisja częściowa (z ang. <i>Very Good Partial Remission</i>)
VMP	bortezomib + melfalan + prednizon
VPd	pomalidomid + bortezomib + deksametazon
VRd	lenalidomid + bortezomib + deksametazon
VTd	bortezomib + talidomid + deksametazon
VTD-PACE	Deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd, bortezomib
WBLD-CT	Niskodawkowana tomografia komputerowa całego ciała (z ang. <i>whole body low dose computed tomography</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
YLL	Utracone potencjalne lata życia (z ang. <i>years of life lost</i>)
ZLC	Zlecenie Ministra Zdrowia skierowane do AOTMiT, opublikowane w BIP AOTMiT
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

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 deksametazonem i daratumumabem (schemat KdD) 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 3,3 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 1410 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 daratumumabem i deksametazonem.

Karfilzomib, substancja aktywna w produkcie Kyprolis to tetrapeptyd epoksyketonowy hamujący czynność proteasomów, a daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które łączy się z białkiem CD38, prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego. Zgodnie z ChPL Kyprolis w połączeniu z daratumumabem i deksametazonem podaje się dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 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. Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² pc. (dawka maksymalna wynosi 44 mg) w 1. i 2. dniu cyklu 1. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m² pc. (dawka maksymalna 123 mg) w 8. dniu cyklu 1. Oprócz dawkowania 2 razy w tygodniu, FDA dopuszcza również podawanie karfilzomibu w tym schemacie raz w tygodniu w docelowej dawce 70 mg/m² pc. (w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem) – 20/70 mg/m² pc. 1x tydz.

Wnioskowany program lekowy zakłada dawkowanie leku Kyprolis dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dawce początkowej 20 mg/m² pc. w 1. dniu cyklu 1. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 70 mg/m² pc. w dniu 8., 15., cyklu 1. a następnie podawać w dawce 70 mg/m² pc. w dniach 1., 8., 15., każdego kolejnego cyklu. Jest to zgodne z dawkowaniem dopuszczonym przez FDA – schemat KdD70: 20/70 mg/m² pc. 1× tydz. (FDA 2020).

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 plazmocytowym, w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2) z LEVEF \geq 40%, u których zastosowano wcześniej co najmniej jeden, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (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. Inną, wymienianą w części dokumentów opcją leczenia są także schematy dwulekowe, jak np. karfilzomib + deksametazon czy lenalidomid + deksametazon, choć są one zalecane przede wszystkim u chorych w złym stanie ogólnym (*frail*) lub u pacjentów z chorobą o powolnym przebiegu (*indolent relapse*).

Część wytycznych, w tym międzynarodowe opiniotwórcze wytyczne NCCN oraz IMWG, zalecają uzależnienie wyboru terapii nawrotu szpiczaka od występowania oporności lub jej braku na stosowane wcześniej leki, w tym przede wszystkim na bortezomib i lenalidomid.

Komparatory

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego oraz wytycznymi praktyki klinicznej, leczenie oceniany schematem będzie możliwe począwszy od drugiej linii leczenia.

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 trójelekowe 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. 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 i/lub przez ankietowanych ekspertów klinicznych.

Wnioskowany program lekowy nie precyzuje kryterium odnośnie wcześniej stosowanego leczenia z wyjątkiem wykluczenia pacjentów z progresją choroby w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzomibem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia. Biorąc pod uwagę zapisy proponowanego i obowiązującego programu lekowego oceniany schemat KdD jak i potencjalne komparatory objęte refundacją w Polsce w ramach programu lekowego obejmują dorosłych pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2, bez przeciwwskazań do stosowania leków i bez nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Biorąc pod uwagę pozostałe kryteria refundacyjne w obowiązującym programie lekowym oraz wytyczne kliniczne, spośród dostępnych w Polsce terapii należy rozważyć

- **schemat Kd** (karfilzomib + deksametazon), który jest refundowany w drugiej do czwartej linii leczenia, z LVEF \geq 40% i bez niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA lub bez przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego lub bez zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz bez niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym. Schemat ten jako refundowany, zalecany przez wytyczne oraz ze względu na dostępne bezpośrednio porównanie KdD vs Kd (badanie rejestracyjne *CANDOR*), schemat ten należy uznać za właściwy i podstawowy komparator dla protokołu KdD;
- **schemat DVd** (daratumumab + bortezomib + deksametazon), który w Polsce finansowany jest w drugiej do czwartej linii leczenia, bez oporności na bortezomib. Schemat ten jako refundowany oraz zalecany przez wytyczne należy uznać za właściwy komparator dla protokołu KdD;
- **schemat PVd** (pomalidomid + bortezomib + deksametazon), który jest finansowany w warunkach polskich w 2-4 linii terapii, u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali schemat zawierający lenalidomid, i w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby. Schemat ten jako refundowany oraz zalecany przez wytyczne należy uznać za właściwy komparator dla protokołu KdD;

Dodatkowo, jako możliwe komparatory (obarczone pewnymi ograniczeniami w zakresie wskazań do zastosowania) należy rozważyć:

- **schemat DRd** (daratumumab + lenalidomid + deksametazon), który jest refundowany w drugiej do czwartej linii leczenia. Schemat ten jako refundowany oraz zalecany przez wytyczne należy rozważyć jako potencjalny komparator dla protokołu KdD (ograniczenia co do możliwości zastosowania schematu DRd w populacji wnioskowanej dla schematu KdD opisano szerzej w rozdziale 5.);
- **schemat KRd** (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon), który jest finansowany jest w warunkach polskich w 2-4 linii terapii w ograniczonej populacji pacjentów, poddanych wcześniej leczeniu bortezomibem i/lub talidomidem, lenalidomidem lub pomalidomidem, z brakiem remisji częściowej po 4-cyklach zawierających bortezomib lub progresją do 4 cyklu leczenia wg schematu zawierającego bortezomib lub z progresją w trakcie schematu zawierającego talidomid lub pomalidomid lub z progresją stwierdzoną po ≥ 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem lub lenalidomidem w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia. Schemat ten jako refundowany oraz zalecany przez wytyczne, podobnie jak schemat trójlekowy DRd należy rozważyć jako potencjalny komparator dla protokołu KdD, przy czym w przypadku schematu KRd porównanie dotyczy mogłoby jedynie części populacji, tj. pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia oraz spełniających pozostałe kryteria programu lekowego;
- **schemat EloPd** (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon), który jest refundowany począwszy od trzeciej linii leczenia (w tym u wcześniej leczonych schematami zawierającymi lenalidomid i inhibitor proteasomu) u pacjentów, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Schemat ten jako refundowany oraz zalecany przez wytyczne można uznać za właściwy komparator dla protokołu KdD w części populacji w 3 i 4 linii leczenia;
- **schemat IRd** (iksazomib + lenalidomid + deksametazon), który jest finansowany od drugiej do czwartej linii leczenia u pacjentów z brakiem oporności na lenalidomid, jednak jest to schemat zarezerwowany dla chorych z grupy wysokiego ryzyka. Wydaje się więc zasadnym twierdzenie, że wobec dostępnych innych terapii, schemat IRd nie stanowi właściwego komparatora dla schematu KdD;
- **schemat Pd** (pomalidomid + deksametazon), który jest finansowany jest w warunkach polskich począwszy od trzeciej linii leczenia u chorych otrzymujących wcześniej lenalidomid i inhibitor proteasomu, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Na podobne miejsce tego schematu w algorytmie leczenia wskazują również wytyczne kliniczne (PGSz 2022/2023). 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. Wydaje się więc zasadnym twierdzenie, że wobec dostępnych innych, przede wszystkim trójlekowych terapii w 3 i 4 linii leczenia, schemat Pd nie stanowi właściwego komparatora dla protokołu KdD.

Brak jest badań porównujących bezpośrednio większość wskazanych schematów ze schematem KdD, na co wskazują wyniki dostępnych analiz HTA np. analizy *Haute Autorité de Santé*. W ramach oceny przeprowadzonej w 2021 r. eksperci HAS stwierdzili, że dla porównania schematu KdD ze schematami DVd i PVd, niezawierającymi lenalidomidu, możliwe jest przeprowadzenie jedynie porównania pośredniego, a nie ma danych porównawczych ze schematami trójlekowymi zawierającymi lenalidomid (np. KRd, DRd, IRd). Dane pochodzące z badań pierwotnych porównujących różne schematy leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy 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 plazmocytozy 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 inhibitorów 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 metodologii prób klinicznych, np. możliwość zmiany ramienia badanego (ang. *cross-over*) czy obecność zaślepienia.

Alternatywnym podejściem jest wykonanie porównań MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*), 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.

Mając na uwadze powyżej omówione ograniczenia, w ramach analizy klinicznej mimo wszystko zostanie podjęta próba porównania ocenianego schematu KdD 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 rozważanej populacji: **Kd, DVd, PVd, DRd, KRd, EloPd, Pd**.

Jako podstawowe podejście umożliwiające częściowe zniesienie ograniczeń związanych z heterogenicznością poszczególnych badań w zakresie metodyki i populacji w przypadku braku porównań *head-to-head* należy przyjąć ocenę wyników porównań korygowanych charakterystykami wyjściowymi (analiza MAIC). Należy podkreślić, że w przypadku wcześniejszej oceny dla leku Kyprolis analitycy AOTMiT przychyliłi się do zasadności przedłożonych analiz, w których porównanie schematu KRd ze schematem DVd prowadzono w oparciu o analizę MAIC (AOTMiT 121/2022).

Alternatywnie, w przypadku braku takich danych lub w ramach analizy wrażliwości, można wykonać porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej NMA. W związku z tym celem oceny możliwości stworzenia wiarygodnej sieci zależności należy uwzględnić dodatkowe schematy dwulekowe (nieobjęte finansowaniem w ramach programu lekowego): **Vd** (bortezomib + deksametazon) oraz **Rd** (lenalidomid + deksametazon), a także możliwość włączenia porównań MAIC w sieć NMA.

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); oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytozy; wcześniejsze protokoły (linie) leczenia: co najmniej 1, ale nie więcej niż 3; ECOG 0-2;
- Interwencja (I. z ang. *Intervention*) – karfilzomib + deksametazon + daratumumab (schemat KdD) w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Kyprolis (dopuszczano schemat dawkowania KdD zarejestrowany przez FDA: 20/70 mg/m² pc. 1x tydz., tj. zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego);
- Komparatory (C. z ang. *Comparison*) – karfilzomib + deksametazon (schemat Kd); daratumumab + bortezomib + deksametazon (schemat DVd); pomalidomid + bortezomib + deksametazon (schemat PVd); daratumumab + lenalidomid + deksametazon (schemat DRd); karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (schemat KRd); elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (schemat EloPd); pomalidomid + deksametazon (schemat Pd); dodatkowe schematy (stosowane poza programem lekowym) w porównaniu pośrednim umożliwiające stworzenie sieci zależności (bortezomib + deksametazon [Vd] oraz lenalidomid + deksametazon [Rd]);
- 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*) – Karfilzomib - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry

chorych, w formie pełnotekstowej; Karfilzomib – skorygowane porównania pośrednie vs zdefiniowane komparatory lub oceniające alternatywne schematy dawkowania KdD; Porównanie pośrednie NMA – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną w formie pełnotekstowej oraz skorygowane porównania pośrednie MAIC umożliwiające stworzenie wiarygodnej sieci zależności.

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 bezpośrednie 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 plazmocyto-owego 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 plazmocyto-owego. 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 kosztów 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.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

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 deksametazonem i daratumumabem (schemat KdD) w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.

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 2023*).

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

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

Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 szpiczaka plazmocytoowego (*ICD-11 2023*).

ICD-10	Rozpoznanie
2A83	Nowotwory z komórek plazmatycznych
2A83.0	Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu
2A83.1	Szpiczak plazmocytowy
2A83.2	Szpiczak jednoogniskowy
2A83.4	Pozakostna postać szpiczaka
2A83.5	Choroba depozytowa monoklonalnych immunoglobulin
2A83.50	Choroba depozytowa łańcuchów ciężkich
2A83.51	Choroba depozytowa łańcuchów lekkich i ciężkich
2A83.52	Choroba depozytowa łańcuchów lekkich

ICD-10	Rozpoznanie
2A83.Y	Inne określone postacie szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych
2A83.Z	Nowotwór z komórek plazmatycznych, nieokreślony

Zgodnie ze zaktualizowaną w 2016 r. klasyfikacją WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej, wykorzystywanej klinicznie, wyróżnia się następujące warianty szpiczaka plazmocytozy: szpiczak bezobjawowy, szpiczak niewydzielający oraz białaczka plazmocytozy (*Giannopoulos 2021a, Giannopoulos 2022*). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej wykorzystywana klinicznie (*Giannopoulos 2021a, Giannopoulos 2022*).

Nowotwory wywodzące się z komórki plazmatycznej	Warianty
Gammapatia 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>)
	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	Izolowany szpiczak kości
	Pozakostny (pozaszpiczkowy) guz plazmatyczno-komórkowy
Choroby z odkładania immunoglobulin	Amyloidoza pierwotna
	Choroby łańcuchów lekkich i łańcuchów ciężkich
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 undermined 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 plazmocytozy (*Jamroziak 2020*).

Kyprolis (karfilzomib)

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

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 plazmocytów. 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 nadlepkoci, 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*).

Spośród 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*).

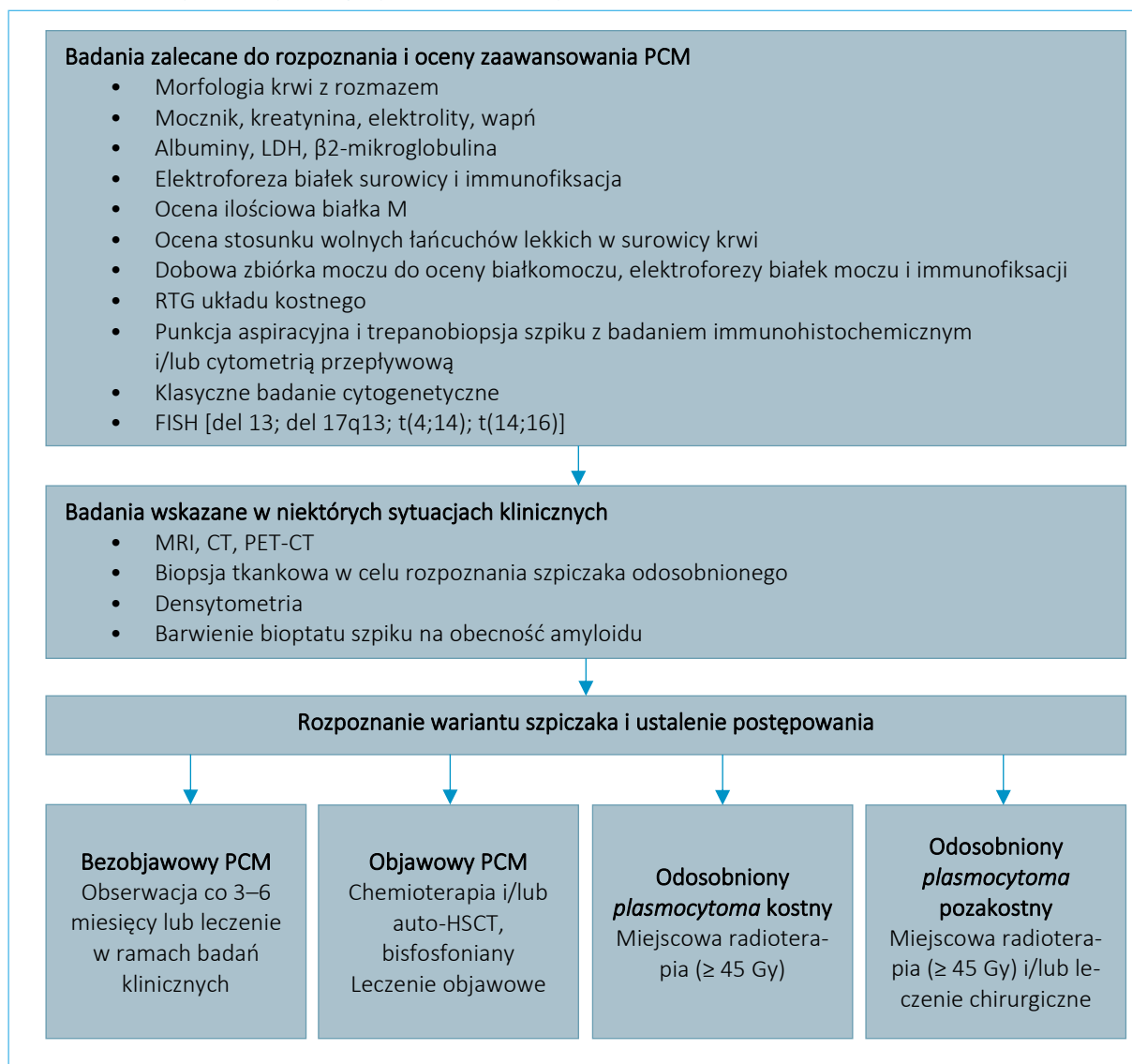
2.4 Rozpoznanie

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 plazmocytowego. Ilościowa ocena białka monoklonalnego wydzielanego z moczem powinna być dokonana na podstawie analizy moczu z 24-godzinnej zbiórki. W celu potwierdzenia obecności białka M i określenia jego typu niezbędne jest wykonanie immunofiksacji surowicy i moczu. Przydatną metodą potwierdzenia lub wykluczenia nowotworu z plazmocytów jest badanie stosunku stężeń wolnych łańcuchów lekkich lambda i kappa w surowicy (sFLC, *serum free light chains*) metodą nefelometryczną. Znacznie odbiegający od normy stosunek FLC w surowicy (> 100 lub $< 0,01$) również zalicza się do objawów definiujących szpiczaka w kryteriach diagnostycznych opracowanych przez Międzynarodową Grupę ds. Szpiczaka (IMWG, z ang. *International Myeloma Working Group*). 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 IMWG 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 plazmocytoowego (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 plazmocytoowego. 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 4. Kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego według klasyfikacji IMWG z 2014 roku (*Jamroziak 2020*).

Choroba	Kryteria rozpoznania
Tłący się szpiczak plazmocytoowy	<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 plazmocytoów w szpiku stanowiący 10–60% komórek szpiku oraz • Brak objawów definiujących szpiczaka wymienionych poniżej
Szpiczak plazmocytoowy	<p>Naciek klonalnych plazmocytoów 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 plazmocytoów 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 plazmocytoowego konieczne jest stwierdzenie nacieku plazmocytoów w materiale uzyskanym za pomocą biopsji chirurgicznej guza. Wyróżniono również nową kategorię odosobnionego guza plazmocytoowego z minimalnym zajęciem szpiku ($< 10\%$ klonalnych plazmocytoów). Do rozpoznania białaczki plazmocytoowej, zarówno w postaci pierwotnej, jak i wtórnej, wymagane jest stwierdzenie co najmniej 20% krążących plazmocytoów 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 plazmocytoów 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 5. 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(4;14) metodą FISH	<ul style="list-style-type: none"> t(11;14)
Niekorzystny profil ekspresji genów	Indeks znakowania plazmocytozy > 3%	<ul style="list-style-type: none"> t(6;14)

Określenie czynników prognostycznych jest nieodzowną częścią racjonalnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Markery prognostyczne służą do identyfikacji pacjentów, u których występuje ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby i skróconego całkowitego czasu przeżycia. W ocenie rokowania w szpiczaku plazmocytoowym 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 2022). Oba systemy oceny przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 6. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (ISS) (Giannopoulos 2022).

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 7. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (R-ISS) (Giannopoulos 2022).

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) stężenie LDH w normie	82%
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 2022*), 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 8. 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%

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. Pierwotna białaczka plazmatyczno-komórkowa (liczba klonalnych plazmocytów 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 2022, Jamroziak 2020*).

Zgodnie z estymacją GLOBOCAN w 2020 roku na świecie wystąpiło prawie 177 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocyтового (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 plazmocyтового 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*).

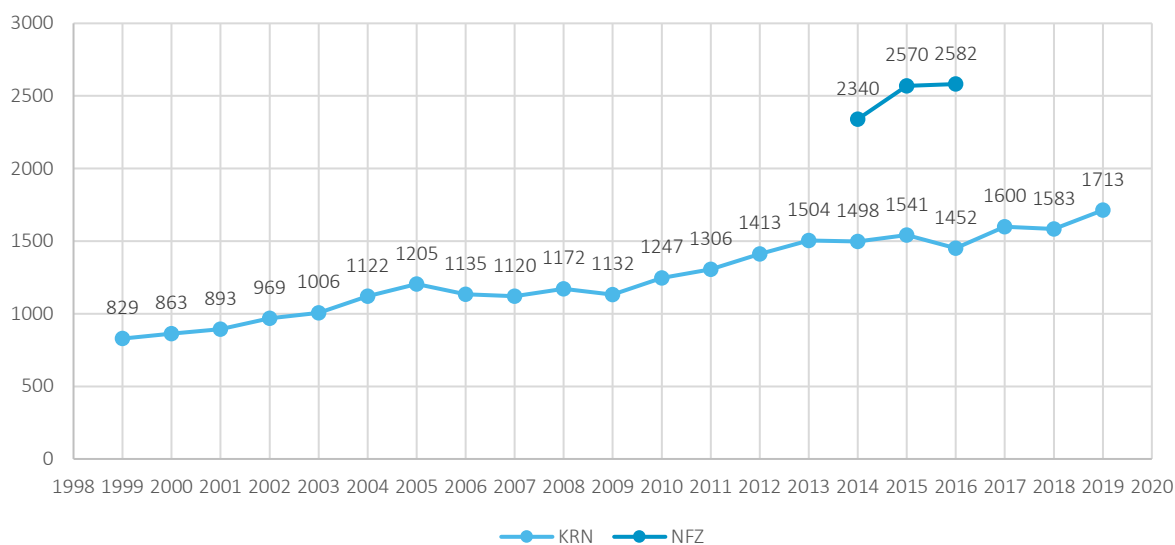
W Unii Europejskiej rozpowszechnienie szpiczaka plazmocytoowego oceniane jest na 3,3 przypadki na 10 tys. osób, wobec czego schorzenie to spełnia kryterium choroby rzadkiej (chorobowość < 5 na 10 tys.; *EMA 2015a; Orphanet 2021 - ORPHA:29073*).

Według danych prezentowanych przez GLOBOCAN w Polsce w 2020 r. odnotowano 2 276 zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego 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.). W porównaniu ze wskaźnikami dla Europy przeciętna chorobowość 5-letnia była niższa (16,24 vs 18,44) (*GLOBOCAN 2020*).

Należy jednak mieć na uwadze, że dostępne źródła danych, dotyczące zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego w Polsce, dają zróżnicowane oszacowania zapadalności. Autorzy polskich wytycznych postępowania w szpiczaku plazmocytoowym 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 2022*).

Na wykresie poniżej zestawiono liczby nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) podawane przez KRN oraz w raporcie dotyczącym szpiczaka plazmocytoowego 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).

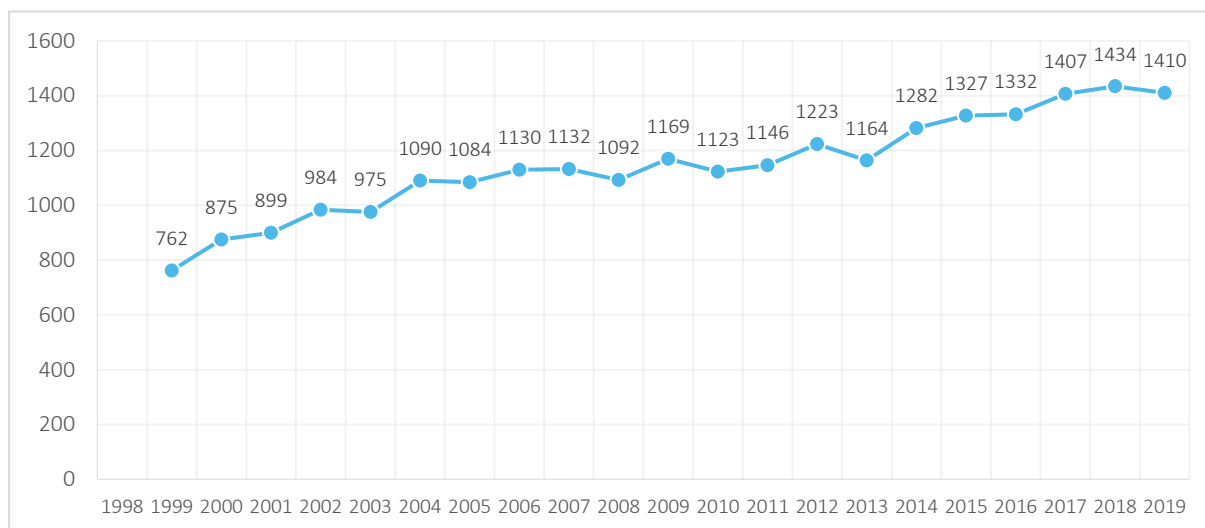
Tabela 9. Liczba rozpoznanych osób w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i grup wiekowych wg raportu NFZ (NFZ 2019).

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*, AWA *Empliciti 2022*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Liczba chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego 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>Empliciti 2022</i>	-	-	-				10 452	10 980	10 841	11 100
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			
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne lub współistniejące	AWA <i>Darzalex 2018</i>	-	-	-	-	-	10 030	-			
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne	AWA <i>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 plazmocytoowym - charakterystyka demograficzna, leczenie i przeżywalność

Zgodnie z raportem NFZ struktura demograficzna populacji polskich pacjentów z nowo rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytoowym 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 plazmocytoowy 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 rozpoznany szpiczakiem analizowanej w cytowanym raporcie NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. 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	54,5%	67	40,1%	30,7%	29,20%
2015	2,57	54,6%	67	40,0%	30,8%	29,20%
2014	2,34	53,1%	66	41,3%	30,0%	28,70%

W kohorcie polskich nowo rozpoznanych pacjentów poddanej analizie w raporcie NFZ blisko 60% było leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi. Ponad 70% pacjentów było leczonych jednym schematem leczenia, a dominującym schematem była terapia VTd (32% pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi – pacjenci kwalifikowani, jak i niekwalifikowani do auto-HSCT łącznie). Przeszczepienie auto-HSCT sprawozdano u 18% nowo rozpoznanych pacjentów, a wykonywane było średnio po upływie 327 dni od rozpoczęcia leczenia. Spośród pacjentów ze szpiczakiem rozpoznany 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 plazmocytoowego. Z kolei w subpopulacji chorych ze szpiczakiem rozpoznany w 2016 r., którzy byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi i zostali poddani przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) w latach 2016–2018 odsetek zgonów w ciągu roku od daty pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka plazmocytoowego 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 HSCT, 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 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 12. Liczba pacjentów leczonych ze szpiczakiem plazmocytowym 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 13. 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 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 ponad 2,5 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 14. 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 orzeczenia ponowne z tego tytułu otrzymały 72 osoby. Liczba orzeczeń uprawniających do rehabilitacji wydanych chorym z rozpoznaniem C90 ogółem wzrastała w przedziale czasowym 2013-2020, a nieznacznie spadła w roku 2021.

Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 15. 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	67	40	27	-
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 16. 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

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
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
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	-

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2016	7	4	3	-	38	23	15	-
2015	5	4	1	-	46	28	18	-
2014	14	8	6	-	38	28	10	-
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 2013-2021 pojedynczym osobom z rozpoznaniem C90. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 17. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej wydane osobom z rozpoznaniem ICD-10 C90 (ZUS 2022).

Rok	Razem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2021	1	-	1	-
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 18. 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					

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]*
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
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 DNIA					
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 30.10.2022 r.)

Z przedstawionych wyżej danych NFZ wynika, że liczba hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozy, niezależnie od czasu trwania hospitalizacji (S02 - > 10 dni, S03 - > 1 dnia, S04 -

Kyprolis (karfilzomib)

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

< 2 dni), rokrocznie wzrastała w okresie do 2014 r. do 2019 r., podobnie jak liczba hospitalizacji związanych z procedurą HSCT (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, 18,9 mln, 8,2 mln, 8,3 mln oraz 23,1 mln zł, dając łącznie wartość 58,7 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 19. 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 plazmocytozowego 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 plazmocytoowego. Niemniej, szpiczak plazmocytowy 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 wnioskują, że szpiczak plazmocytowy 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 stanu 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 lub chirurgiczna resekcja, w zależności od jego wielkości i umiejscowienia. Podobne postępowanie dotyczy nowej kategorii odosobnionego guza kostnego z minimalnym zajęciem szpiku (*Jamroziak 2020*).

W terapii PCM wyróżnia się następujące fazy: leczenie indukujące, tandemową terapię dużymi dawkami melfalanu (HDMel, z ang. *high-dose melphalan*) wspartą 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 (remisja całkowita, z ang. *complete remission*) 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 celem długotrwałego leczenia podtrzymującego, które zwykle jest oparte na jednym leku (talidomid, lenalidomid lub bortezomib), jest zapobieganie progresji (*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 allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (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 kręgow 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 substitucję 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 *plazmocytoza* 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). 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 2022*). 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 2022*).

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

Tabela 20. Definicje odpowiedzi na leczenie i choroby resztkowej (*Jamroziak 2017, Giannopoulos 2022*).

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% plazmocytów w szpiku (niewymagane powtarzanie biopsji szpiku) całkowite zniknięcie guzów <i>plazmocytoza</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 plazmocytów)
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>plazmocytoza</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 plazmocytów w szpiku (absolutny % wzrostu > 10%) nowe zmiany kostne lub <i>plazmocytoza</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 ≥ 1 roku

Kategoria odpowiedzi	Definicja*
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 plazmocytozym (lub zwalidowanej równoważnej procedury), z minimalną czułością 10^{-5} komórek jądrowych
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 wychwytu poniżej wartości stwierdzonej w śródpierściu lub otaczających tkankach

* definicje MRD w polskim tłumaczeniu podano za *Jamroziak 2017*, wszystkie pozostałe - za *Giannopoulos 2022*

Rozpoznanie nawrotu szpiczaka plazmocytozy 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 plazmocytozy wg IMWG (za: *Giannopoulos 2022*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Definicje nawrotu szpiczaka plazmocytozy wg IMWG (za: *Giannopoulos 2022*).

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 plazmocytozy w szpiku > 5% (dla innych kategorii nawrotu wymagane minimum 10%, podobnie jak w progresji) • wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowy <i>plazmocytoz</i>, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia) • nawrotowy i oporny szpiczak (<i>relapsed and refractory myeloma</i>), • nawrót choroby w czasie terapii ratunkowej • progresja w ciągu 60 dni od ostatniego leczenia
Nawrót kliniczny	<ul style="list-style-type: none"> • nowe zmiany kostne lub guzy plazmocytozy • znamienne powiększenie rozmiarów istniejących <i>plazmocytoz</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 odnaleziono zalecenia następujących uznanych towarzystw naukowych i/lub zespołów eksperckich (stan na 9 lutego 2023 r.).

- Polska:
 - Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej na rok 2022/2023 (*Giannopoulos 2022*);
 - wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) zaktualizowane 26 maja 2020 r. (*Jamroziak 2020*);
- wytyczne międzynarodowe:
 - *International Myeloma Working Group (IMWG)* – wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, marzec 2021 r. (*Moreau 2021*);
 - *Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)* – konsensus ekspertów dotyczący stosowania immunoterapii w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego, lipiec 2020 r. (*Shah 2020*);
- wytyczne amerykańskie: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 8 grudnia 2022 roku (*NCCN 3.2023*); USA i Kanada: *American Society of Clinical Oncology* i *Cancer Care Ontario (ASCO/CCO)* – kwiecień 2019 r. (*Mikhael 2019*);

Europa – wytyczne międzynarodowe i krajowe (od najbardziej aktualnych): *European Hematology Association* i *European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO)* – 2021 r. (*Dimopoulos 2021, Dimopoulos 2022*); Belgia: panel ekspertów klinicznych – opublikowane online w 2020 r. (*Vekemans 2022*).

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 Polska Grupa Szpiczakowa

Według zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej (*Giannopoulos 2022*) wskazaniem do leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytowego 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, wiek, choroby współistniejące 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 (PVd)**, **daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd)**, **karfilzomib + deksametazon (Kd)**, **karfilzomib + deksametazon + daratumumab (KdD)** lub **izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (IzaKd)**. 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 (PanoVd)**.

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

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

- **pomalidomid + deksametazon (Pd)** optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: **izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (IzaPd)** lub **elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EloPd)**;
- **karfilzomib + deksametazon (Kd)**, **izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (IzaKd)**, **karfilzomib + deksametazon + daratumumab (KdD)**;
- **bortezomib + deksametazon (Vd)**, **daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd)**;
- **daratumumab** w monoterapii;
- **bendamustyna**, która jest wskazana zarówno w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z powodu polineuropatii, ale także

w schematach dla opornych/nawrotowych postaci w skojarzeniu z talidomidem (BTD – bendamustyna + talidomid + deksametazon; BTP – bendamustyna + talidomid + prednizon) lub bortezomibem (BBD – bendamustyna + bortezomib + deksametazon);

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

U pacjentów ze szpiczakiem leczonym więcej niż trzema liniami leczenia rekomenduje się **belantamab mafodotin**, CAR-T oraz **przeciwciała bispecyficzne**.

2.9.2.1.2 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, np. ostrej niewydolności nerek) 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 czy wywiad dotyczący chorób współistniejących. 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 nawrotnym szpiczakiem plazmocytowym zaleca się zastosowanie takich schematów, jak **daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd)**, **daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd)**, **karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd)**, **iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd)**, **elotuzumab + lenalidomid + deksametazon (EloRd)** i **pomalidomid + bortezomib + deksametazon (VPd)** [IA]. Dalszych badań wymagają nowe bardzo aktywne (w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów) kombinacje dwulekowe, jak karfilzomib + deksametazon (Kd) lub lenalidomid + deksametazon (Rd). Podkreśla się także wysoką skuteczność immunoterapii z daratumumabem, w tym schematów daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd) i daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd). 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 (BP)** lub z **bortezomibem i deksametazonem (BBD)**. W indywidualnych przypadkach, u młodszych chorych z nawrotem szpiczaka bardzo wysokiego ryzyka, można rozważyć kwalifikację do allo-HSCT, najlepiej we wczesnych etapach choroby, szczególnie przy pierwszym nawrocie.

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 nawrotnym 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.

Kyprolis (karfilzomib)

w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem
w leczeniu chorych na opornego lub nawrotnego szpiczaka plazmocytego

W przypadku pierwszej wznowy szpiczaka, jeśli nie stwierdzono oporności na lenalidomid, zalecanymi schematami terapii są **daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd)** lub **karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd)** (1A). Jeśli choroba jest oporna na lenalidomid, rekomenduje się zastosowanie schematu **karfilzomib + deksametazon + daratumumab (KdD)**, **pomalidomidu** w skojarzeniu z **bortezomibem i deksametazonem (VPd)** lub **karfilzomib i deksametazon** w skojarzeniu z **izatuksymabem (IsaKd)** (1A). U wybranych pacjentów, niezależnie od występowania oporności na lenalidomid, 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 drugiej linii leczenia. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych rekomendacje obejmują także schematy **karfilzomib + deksametazon + daratumumab (KdD)**, **izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (IsaPd)**, **daratumumab + pomalidomid + deksametazon (DPd)** i **izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (IsaKd)** (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 22. 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)
	karfilzomib + deksametazon + daratumumab (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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Preferowane schematy terapii	Inne opcje leczenia
	bortezomib + melfalan + prednizon
choroba oporna na lenalidomid	
pomalidomid + bortezomib + deksametazon (1A)	daratumumab + bortezomib + deksametazon (1B)
karfilzomib + deksametazon + daratumumab (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 wznovy	
jedna z opcji terapii pierwszej linii, która nie była wcześniej zastosowana	<u>Alternatywne terapie zarejestrowane:</u>
izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (1A)	selineksor
karfilzomib + deksametazon + daratumumab (1A)	panobinostat + inhibitory proteasomów
daratumumab + pomalidomid + deksametazon (1A)	bortezomib + deksametazon + talidomid + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd (VDT-PACE)
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>	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 (DVd)** lub z **lenalidomidem i deksametazonem (DRd)** u chorych leczonych wcześniej jedną linią terapii;

Kyprolis (karfilzomib)

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

- schemat skojarzony z **pomalidomidem i deksametazonem (DPd)** 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 (KdD)** 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 (EloRd)** (po 1-3 liniach wcześniejszej terapii) lub z **pomalidomidem i deksametazonem (EloPd)** (po co najmniej 2 liniach wcześniejszej terapii). Terapia ta nie jest zalecana u pacjentów z gwałtownie postępującym obciążeniem chorobą. Inną opcją leczenia pacjentów po ponad 2 liniach wcześniejszej terapii jest **izatuksymab** w skojarzeniu z **pomalidomidem i deksametazonem (IsaPd)**. 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 plazmocytowym.

2.9.2.2.3 National Comprehensive Cancer Network

Odnaleziono amerykańskie wytyczne z dnia 8 grudnia 2022 r. dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (*NCCN 3.2023*).

Opcje leczenia opisywane przez ekspertów NCCN u pacjentów ze wznową szpiczaka plazmocytoowego po 1-3 wcześniejszych liniach terapii zebrano w tabeli poniżej. Jeśli nawrót trwa dłużej niż 6 miesięcy, można powtórzyć schemat leczenia podstawowego. W przypadku pacjentów nadal wrażliwych na bortezomib i/lub lenalidomid odpowiedni może być dowolny ze schematów leczenia wymienionych poniżej.

Tabela 23. Schematy leczenia stosowane u chorych z wczesną wznową szpiczaka plazmocytoowego po 1-3 liniach leczenia (*NCCN 3.2023*).

Schemat leczenia ^{@#}	Kategoria rekomendacji NCCN
Leczenie preferowane	
Iksazomib + lenalidomid + deksametazon	1

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schemat leczenia@#5	Kategoria rekomendacji NCCN
bortezomib + lenalidomid + deksametazon	2A
Leczenie preferowane- choroba oporna na bortezomib	
karfilzomib + deksametazon + daratumumab	1
daratumumab + lenalidomid + deksametazon	1
karfilzomib + lenalidomid + deksametazon	1
izatuksymab-irfc + karfilzomib + deksametazon	1
karfilzomib + pomalidomid + deksametazon	2A
daratumumab + pomalidomid + deksametazon (po jednej linii terapii obejmującej lenalidomid i inhibitor proteasomów)	1
izatuksymab-irfc + pomalidomid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów)	1
iksazomib + pomalidomid + deksametazon (po dwóch liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)	2A
Leczenie preferowane- choroba oporna na lenalidomid	
karfilzomib + deksametazon + daratumumab	1
daratumumab + bortezomib + deksametazon	1
izatuksymab-irfc + karfilzomib + deksametazon	1
karfilzomib + pomalidomid + deksametazon	2A
daratumumab + pomalidomid + deksametazon (po jednej linii terapii obejmującej lenalidomid i inhibitor proteasomów)	1
izatuksymab-irfc + pomalidomid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów)	1
pomalidomid + bortezomib + deksametazon (po dwóch liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)	1
iksazomib + pomalidomid + deksametazon (po dwóch liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)	2A
Terapie alternatywne	
bortezomib + doksorubicyna liposomalna + deksametazon	1
karfilzomib (2x/ tydzień) + deksametazon	1
elotuzumab + lenalidomid + deksametazon	1
selineksor + bortezomib + deksametazon (1x/ tydzień)	1
bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon	2A
karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon	2A
cyklofosfamid + lenalidomid + deksametazon	2A
daratumumab + cyklofosfamid + bortezomib + deksametazon	2A
elotuzumab + bortezomib + deksametazon	2A

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schemat leczenia ^{@#§}	Kategoria rekomendacji NCCN
iksazomib + cyklofosfamid + deksametazon	2A
pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon (po dwóch liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)	2A
elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów)	2A
Leczenie możliwe do zastosowania w określonych okolicznościach	
bortezomib + deksametazon	1
lenalidomid + deksametazon	1
karfilzomib + cyklofosfamid + talidomid + deksametazon	2A
karfilzomib (1x/tydzień) + deksametazon	2A
selineksor + daratumumab + deksametazon	2A
wenetoklaks + deksametazon [tylko u pacjentów z t(11;14)]	2A
selineksor + karfilzomib + deksametazon	2A
pomalidomid + deksametazon (po dwóch liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)	1
selineksor + pomalidomid + deksametazon (po dwóch liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)	2A
deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd + cisplatyna (DCEP)[w leczeniu agresywnego PCM]	2A
deksametazon + talidomid + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE) (w leczeniu agresywnego MM)	2A
daratumumab (po ≥ 3 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący oraz inhibitor proteasomów, z podwójną opornością na te grupy leków)	2A
Udział w badaniach klinicznych	

[@] schematy zalecane po 1-3 liniach terapii mogą być zastosowane również w późniejszych etapach choroby; należy podjąć próbę zastosowania leków lub klas leków, na które pacjent nie był wcześniej eksponowany, lub był eksponowany przed ostatnio stosowaną linią leczenia;

[#] należy rozważyć auto-HSCT u kwalifikujących się do tej procedury pacjentów, jeśli nie była ona stosowana wcześniej lub jeśli po pierwotnym przeszczepieniu wystąpiła długotrwała odpowiedź kliniczna;

[§] należy rozważyć lenalidomid lub pomalidomid stosowane w monoterapii u pacjentów z nietolerancją glikokortykosteroidów.

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.

Zalecane opcje leczenia u pacjentów ze wznową szpiczaka po > 3 wcześniejszych liniach terapii zebrano w tabeli poniżej.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 24. Schematy leczenia stosowane u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych wcześniej co najmniej trzema liniami terapii (NCCN 3.2023).

Schemat leczenia	Kategoria rekomendacji NCCN
bendamustyna	2A
bendamustyna + bortezomib + deksametazon	2A
bendamustyna + karfilzomib + deksametazon	2A
bendamustyna + lenalidomid + deksametazon	2A
cyklofosfamid w wysokich dawkach/frakcjonowany	2A
belantamab mafodotin (po ≥ 4 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący); leczenie możliwe do zastosowania w określonych okolicznościach, jeśli jest dostępne w ramach programu wczesnego dostępu (<i>compassionate use</i>)	2A
idecabtagene vicleucel (po ≥ 4 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący)	2A
ciltacabtagene autoleucel (po ≥ 4 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący)	2A
teclistamab-cqyv (po ≥ 4 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący)	2A
selineksor + deksametazon [po ≥ 4 liniach terapii i z opornością na ≥ 2 inhibitory proteasomów, ≥ 2 leki immunomodulujące i przeciwciało 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

Kyprolis (karfilzomib)

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

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 (PVd)** [I, A] – najkorzystniejszy wpływ na PFS wśród terapii zatwierdzonych przez EMA;
- **daratumumab + karfilzomib + deksametazon (DKd)** [I, A] - najkorzystniejszy wpływ na PFS, terapia niezatwierdzona przez EMA;
- **izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (IsaKd)** [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 proteasomów, 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: **karfilzomib + deksametazon + daratumumab (KdD)** [I, A], **izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (IsaPd)** [I, A], **izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (IsaKd)** [I, A] lub **elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EloPd)** [II, B]. W przypadku pacjentów z chorobą potrójnie oporną opcjami terapii pozostają **selineksor + deksametazon** oraz **belantamab mafodotin 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 25. 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]

Kyprolis (karfilzomib)

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

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schemat leczenia	Rekomendacja
Choroba wrażliwa na bortezomib	
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
karfilzomib + 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; z uwagi na brak badań dla II linii terapii przeprowadzonych u pacjentów otrzymujących w pierwszej linii leczenia daratumumab zalecenia dla tego scenariusza klinicznego opracowane zostały na podstawie konsensusu panelu ekspertów.

Tabela 26. Zalecane schematy trzeciej i dalszych liniach 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)	

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schemat leczenia	Rekomendacja
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.;

zalecane u pacjentów z t(11;14).

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 co do 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 auto-HSCT wystąpiła długotrwała remisja (≥ 36 miesięcy, jeśli była zastosowana terapia podtrzymująca), należy rozważyć zastosowanie ratunkowego **auto-HSCT**. 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. Należy zwrócić uwagę, że , 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 toksycność. 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.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 27. 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
Terapie oparte na przeciwciałach monoklonalnych
daratumumab w monoterapii
karfilzomib + daratumumab + deksametazon
Terapie oparte na karfilzombie
karfilzomib + deksametazon (1 lub 2 razy w tygodniu)
daratumumab + karfilzomib + deksametazon

2.9.2.2.6 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. (Michael 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

Kyprolis (karfilzomib)

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

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 plazmocytozowego 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 monoklonalnego w kojarzeniu 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; siła rekomendacji: niska).

U pacjentów z czynnikami genetycznymi wysokiego ryzyka początkową terapią powinna być kombinacja inhibitora proteasomów, leku immunomodulującego oraz glikokortykosteroidu, z następową procedurą auto-HSCT (jedno- lub dwukrotną) i terapią podtrzymującą opartą na inhibitorze proteasomów kontynuowaną do wystąpienia progresji (typ: zalecenia oparte na dowodach naukowych; jakość dowodów: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko; siła rekomendacji: silna).

2.9.2.3 Podsumowanie przeglądu wytycznych klinicznych

Ogółem odnalezione wytyczne praktyki klinicznej w różny sposób przedstawiają możliwe opcje leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego.

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych, w tym w polskich, terapią zalecaną u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym 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. Terapie 2-lekowe są zalecane przede wszystkim u chorych w złym stanie ogólnym (*frail*) lub u pacjentów z chorobą o powolnym przebiegu (*indolent relapse*). W dalszych liniach leczenia rozważyć można także zastosowanie **daratumumabu** w monoterapii.

Część wytycznych, w tym międzynarodowe opiniotwórcze wytyczne NCCN oraz IMWG, zalecają uzależnienie wyboru terapii nawrotu szpiczaka od występowania oporności lub jej braku na stosowane wcześniej leki, w tym przede wszystkim na bortezomib i lenalidomid.

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**.

Odnalezione rekomendacje podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia
	<p style="text-align: center;">Wytyczne polskie</p> <p>U chorych leczonych wcześniej lenalidomidem (w tym w ramach leczenia podtrzymującego) <u>w przypadku pierwszej wznowy/progresji</u> zalecane jest stosowanie schematów terapii: pomalidomid + bortezomib + deksametazon (PVd), daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd), karfilzomib + deksametazon (Kd), karfilzomib + deksametazon + daratumumab (KdD) lub izatksymab + karfilzomib + deksametazon (IzaKd). 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 panobinostat z bortezomibem i deksametazonem (PanoVd).</p> <p>U chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub bez oporności na lenalidomid <u>w przypadku pierwszej wznowy/progresji</u> zaleca się zastosowanie następujących terapii, w następującej kolejności: daratumab + lenalidomid + deksametazon (DRd), karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd), a w dalszej kolejności iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd) i elotuzumab + lenalidomid + deksametazon (EloRd). W warunkach polskich terapia drugiej linii z racji braku finansowania powyższych leków obejmuje terapię dwulekową Rd.</p> <p>W przypadku wznowy/progresji po dwóch liniach terapii rekomendowane są następujące opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pomalidomid + deksametazon (Pd) optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: izatksymab + pomalidomid + deksametazon (IzaPd) lub elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EloPd); ▪ karfilzomib + deksametazon (Kd), izatksymab + karfilzomib + deksametazon (IzaKd), karfilzomib + deksametazon + daratumumab (KdD); ▪ bortezomib + deksametazon (Vd), daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd); ▪ daratumumab w monoterapii; ▪ bendamustyna, która jest wskazana zarówno w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z powodu polineuropatii, ale także w schematach dla opornych/nawrotowych postaci w skojarzeniu z talidomidem (BTD – bendamustyna + talidomid + deksametazon; BTP – bendamustyna + talidomid + prednizon) lub bortezomibem (BBD – bendamustyna + bortezomib + deksametazon); ▪ allo-HSCT (w przypadku występowania czynników wysokiego ryzyka i dobrego stanu biologicznego); ▪ schemat DT-PACE (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto- lub allo-HSCT; ▪ udział w badaniach klinicznych. <p>U pacjentów ze szpiczakiem leczonym więcej niż trzema liniami leczenia rekomenduje się belantamab mafodotin, CAR-T oraz przeciwciała bispecyficzne.</p> <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 czy wywiad dotyczący chorób współistniejących. 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 anti-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.
Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) 2022/2023 (Giannopoulos 2022)	
PTOK 2020 [Jamrozik 2020]	<p>w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego</p>

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia
	<p>Jako leczenie pierwszego wyboru (w przypadku jego dostępności) u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym zaleca się zastosowanie takich schematów, jak daratumumab + lenalidomid + deksametazon, daratumumab + bortezomib + deksametazon, karfilzomib + lenalidomid + deksametazon, iksazomib + lenalidomid + deksametazon, elotuzumab + lenalidomid + deksametazon i pomalidomid + bortezomib + deksametazon [1A]. Dalszych badań wymagają nowe bardzo aktywne (w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów) kombinacje dwulekowe, jak karfilzomib + deksametazon lub lenalidomid + deksametazon. Podkreśla się także wysoką skuteczność immunoterapii z daratumumabem, w tym schematów daratumumab + lenalidomid + deksametazon i daratumumab + bortezomib + 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. W indywidualnych przypadkach, u młodszych chorych z nawrotem szpiczaka bardzo wysokiego ryzyka, można rozważyć kwalifikację do allo-HSCT, najlepiej we wczesnych etapach choroby, szczególnie przy pierwszym nawrocie.</p>

Wytyczne zagraniczne	
	<p>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 schematu karfilzomib + daratumumab + deksametazon, pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub karfilzomib i deksametazon w skojarzeniu z izatuksymabem (1A). U wybranych pacjentów, niezależnie od występowania oporności na lenalidomid, można także rozważyć ratunkowe autogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku.</p> <p>W przypadku trzeciej i dalszych linii terapii zalecane jest użycie schematów terapii rozważanych, lecz nie użytych w drugiej linii leczenia. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych rekomendacje obejmują także schematy daratumumab + karfilzomib + deksametazon, izatuksymab + pomalidomid + deksametazon, daratumumab + pomalidomid + deksametazon i izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (1A).</p>

Tabela 29. Schematy leczenia zalecane w drugiej i dalszych liniach leczenia szpiczaka plazmocytowego (Moreau 2021).

	Preferowane schematy terapii	Inne opcje leczenia
IMWG 2021 [Moreau 2021]	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)

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia
	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>Alternatywne terapie zarejestrowane:</u>
	izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (1A) selineksor

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia
	<p>daratumumab + karfilzomib + deksametazon (1A) panobinostat + inhibitory proteasomów</p> <p>daratumumab + pomalidomid + deksametazon (1A) bortezomib + deksametazon + talidomid + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd (VDT-PACE)</p> <p>izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (1A) belantamab mafodotin (4 linie terapii)</p> <p>elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (1B) <u>Terapie eksperymentalne:</u></p> <p>karfilzomib + pomalidomid + deksametazon (1B) melflufen</p> <p><u>W przypadku niedostępności daratumumabu, karfilzomibu lub elotuzumabu:</u> terapie celowane na BCMA (CAR-T, przeciwciała dwuspecyficzne)</p> <p>pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon wenetoklaks [t(11;14) lub wysoka ekspresja BCL2]</p> <p>pomalidomid + deksametazon</p>

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

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

- schemat skojarzony z **bortezomibem i deksametazonem** lub z **lenalidomidem 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.

SITC 2020
(Shah 2020)

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 ponad 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**.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wytoczne
(region)

Kluczowe zalecenia

Tabela 30. Schematy leczenia stosowane u chorych z wczesną wznową szpiczaka plazmocytoowego po 1-3 liniach leczenia.

Schemat leczenia ^{@#}	Kategoria rekomendacji NCCN
Leczenie preferowane	
iksazomib + lenalidomid + deksametazon	1
bortezomib + lenalidomid + deksametazon	2A
Leczenie preferowane- choroba oporna na bortezomib	
daratumumab + karfilzomib + deksametazon	1
daratumumab + lenalidomid + deksametazon	1
karfilzomib + lenalidomid + deksametazon	1
izatuksymab-irfc + karfilzomib + deksametazon	1
karfilzomib + pomalidomid + deksametazon	2A
daratumumab + pomalidomid + deksametazon (po jednej linii terapii obejmującej lenalidomid i inhibitor proteasomów)	1
izatuksymab-irfc + pomalidomid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów)	1
iksazomib + pomalidomid + deksametazon (po dwóch liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)	2A
Leczenie preferowane- choroba oporna na lenalidomid	
daratumumab + karfilzomib + deksametazon	1
daratumumab + bortezomib + deksametazon	1
izatuksymab-irfc + karfilzomib + deksametazon	1
karfilzomib + pomalidomid + deksametazon	2A
daratumumab + pomalidomid + deksametazon (po jednej linii terapii obejmującej lenalidomid i inhibitor proteasomów)	1
izatuksymab-irfc + pomalidomid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów)	1

NCCN 2022
(NCCN 3.2023)

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia	
	pomalidomid + bortezomib + deksametazon (po dwóch liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)	1
	iksazomib + pomalidomid + deksametazon (po dwóch liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)	2A
	<p>® schematy zalecane po 1-3 liniach terapii mogą być zastosowane również w późniejszych etapach choroby; należy podjąć próbę zastosowania leków lub klas leków, na które pacjent nie był wcześniej eksponowany, lub był eksponowany przed ostatnio stosowaną linią leczenia;</p> <p># należy rozważyć auto-HSCT u kwalifikujących się do tej procedury pacjentów, jeśli nie była ona stosowana wcześniej lub jeśli po pierwotnym przeszczepieniu wystąpiła długotrwała odpowiedź kliniczna;</p> <p>§ należy rozważyć lenalidomid lub pomalidomid stosowane w monoterapii u pacjentów z nietolerancją glikokortykosteroidów.</p> <p>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>	

Tabela 31. Schematy leczenia stosowane u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych wcześniej co najmniej trzema liniami terapii.

Schemat leczenia	Kategoria rekomendacji NCCN
bendamustyna	2A
bendamustyna + bortezomib + deksametazon	2A
bendamustyna + karfilzomib + deksametazon	2A
bendamustyna + lenalidomid + deksametazon	2A
cyklofosfamid w wysokich dawkach/frakcjonowany	2A
belantamab mafodotin (po ≥ 4 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący); leczenie możliwe do zastosowania w określonych okolicznościach, jeśli jest dostępne w ramach programu wczesnego dostępu (<i>compassionate use</i>)	2A
idecabtagene vicleucel (po ≥ 4 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący)	2A
ciltacabtagene autoleucel (po ≥ 4 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący)	2A
teclistamab-cqyv (po ≥ 4 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący)	2A
selineksor + deksametazon [po ≥ 4 liniach terapii i z opornością na ≥ 2 inhibitory proteasomów, ≥ 2 leki immunomodulujące i przeciwciało monoklonalne anti-CD38]	2A

Kyprolis (karfilzomib)

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

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 **powtórą 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;
- **izatuksymab + karfilzomib + deksametazon** [I, A];
- **selineksor + bortezomib + deksametazon** [I, A] .

Odpowiednią opcją dla pacjentów z t(11;14), u których nie powiodła się terapia lenalidomidem, a których choroba jest wrażliwa na inhibitory proteasomów, 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 mafodotin w monoterapii** [II, B].

Tabela 32. Zalecane schematy drugiej linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

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]
selineksor + bortezomib + deksametazon	[I, A]
Choroba oporna na lenalidomid	
pomalidomid + bortezomib + deksametazon	[I, A]

EHA-ESMO 2021
(Dimopoulos 2021, Dimopoulos 2022)

Kyprolis (karfilzomib)

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

daratumumab + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
izatuksymab + karfilzomib + 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 + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
daratumumab + bortezomib + deksametazon	[I, A]
izatuksymab + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
selineksor + bortezomib + deksametazon	[I, A]
wenetoklaks + bortezomib + deksametazon [®]	[I, A]
Choroba oporna na lenalidomid i bortezomib	
daratumumab + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
izatuksymab + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
Leczenie drugiej linii po schemacie daratumumab + lenalidomid + deksametazon[^]	
Choroba wrażliwa na lenalidomid	
pomalidomid + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
karfilzomib + 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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Choroba oporna na lenalidomid	
pomalidomid + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
karfilzomib + 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	
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
karfilzomib + 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; z uwagi na brak badań dla II linii terapii przeprowadzonych u pacjentów otrzymujących w pierwszej linii leczenia daratumumab zalecenia dla tego scenariusza klinicznego opracowane zostały na podstawie konsensusu panelu ekspertów.

Tabela 33. Zalecane schematy trzeciej i dalszych linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

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.;

[#] zalecane u pacjentów z t(11;14).

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

U pacjentów, którzy w pierwszej linii leczenia nie byli poddani ASCT, lub u których po zastosowaniu auto-HSCT wystąpiła długotrwała remisja (≥ 36 miesięcy, jeśli była zastosowana terapia podtrzymująca), należy rozważyć zastosowanie ratunkowego **auto-HSCT**.

Tabela 34. Zalecane terapie nawrotu szpiczaka plazmocytoowego.

	Zalecane terapie nawrotu szpiczaka mnogiego
	Pierwszy nawrót
	Terapie oparte na lenalidomidzie
	daratumumab + lenalidomid + deksametazon karfilzomib + lenalidomid + deksametazon iksazomib + lenalidomid + deksametazon elotuzumab + lenalidomid + deksametazon
Belgia – panel ekspertów 2020 (Vekemans 2020)	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
	Terapie oparte na przeciwciałach monoklonalnych
	daratumumab w monoterapii karfilzomib + daratumumab + deksametazon
	Terapie oparte na karfilzomibie

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wytyczne (region)	Kluczowe zalecenia
ASCO-CCO 2019 (Mikhael 2019)	<p style="text-align: center;"> karfilzomib + deksametazon (1 lub 2 razy w tygodniu) daratumumab + karfilzomib + deksametazon </p> <p>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 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).</p> <p>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; siła rekomendacji: niska).</p> <p>U pacjentów z czynnikami genetycznymi wysokiego ryzyka początkową terapią powinna być kombinacja inhibitora proteasomów, leku immunomodulującego oraz glikokortykosteroidu, z następną procedurą auto-HSCT (jedno- lub dwukrotną) i terapią podtrzymującą opartą na inhibitorze proteasomów kontynuowaną do wystąpienia progresji (typ: zalecenia oparte na dowodach naukowych; jakość dowodów: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko; siła rekomendacji: silna).</p>

Kyprolis (karfilzomib)

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

2.9.3 Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Leczenie szpiczaka plazmocytozy w Polsce jest finansowane w ramach programu lekowego „*Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)*” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 20/02/2023), którego pełną treść przedstawiono w załączniku 8.2. W ramach programu lekowego pacjentom z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozy w I linii leczenia finansowany jest schemat D-VTd, a pacjentom z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy schematy: DRd, DVd, EloPd, IRd, Kd, KRd, Pd i PVd. Wszystkie schematy leczenia dostępne w programie lekowym dedykowane są pacjentom dorosłym, z dobrym stanem sprawności (ECOG 0-2).

W poniższej tabeli wyszczególniono schematy refundowane w leczeniu szpiczaka plazmocytozy w ramach programu lekowego oraz podstawowe kryteria kwalifikacji do leczenia nimi.

Tabela 35. Schematy leczenia szpiczaka plazmocytozowego refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 20/02/2023).

Schemat	Kryteria włączenia	
	wcześniejsze terapie	pozostałe kryteria
D-VTd	<ul style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytozowego 	<ul style="list-style-type: none"> obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń <i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG); kwifikowanie się pacjenta do leczenia chemioterapią wysokodawkową z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego);
DRd	<ul style="list-style-type: none"> stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego; 	<ul style="list-style-type: none"> bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego);
DVd	<ul style="list-style-type: none"> stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego; nie stwierdzono oporności na leczenie bortezomibem; 	
EloPd	<ul style="list-style-type: none"> stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu; w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby; 	<ul style="list-style-type: none"> bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej);
IRd	<ul style="list-style-type: none"> stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytozowego; brak oporności na leczenie lenalidomidem; 	<ul style="list-style-type: none"> obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka, tj.: delecji w chromosomie 17 – del(17p), lub translokacji t(4;14), lub translokacji t(14;16); bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne;
Kd	<ul style="list-style-type: none"> stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego; 	<ul style="list-style-type: none"> bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; LVEF $\geq 40\%$; brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA; brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego;

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schemat	Kryteria włączenia	
	wcześniejsze terapie	pozostałe kryteria
KRd	<ul style="list-style-type: none"> stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; w którymkolwiek z poprzedzających schematów leczenia zastosowano bortezomib lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid); nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach według schematu zawierającego bortezomib, 	<ul style="list-style-type: none"> brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym;
	<p>ALBO</p> <p>stwierdzono progresję do 4 cyklu leczenia według schematu zawierającego bortezomib,</p> <p>ALBO</p> <p>stwierdzono progresję choroby w trakcie leczenia według schematu zawierającego talidomid lub pomalidomid,</p> <p>ALBO</p> <p>stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem lub lenalidomidem w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> kwalifikowanie się pacjenta do leczenia chemioterapią wysokodawkową i do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; 	
Pd	<ul style="list-style-type: none"> stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu; w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby; 	<ul style="list-style-type: none"> bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby);

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schemat	Kryteria włączenia	
	wcześniejsze terapie	pozostałe kryteria
PVd	<ul style="list-style-type: none"> stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym schemat zawierający lenalidomid, i w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby; 	<ul style="list-style-type: none"> bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$, (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby);

DVd – daratumumab + bortezomib + deksametazon; D-VTd – daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon; EloPD – elotuzumab + pomalidomid + deksametazon; IRd – iksazomib + lenalidomid + deksametazon; Kd – karfilzomib + deksametazon; KRd – karfilzomib + lenalidomid + deksametazon; Pd – pomalidomid + deksametazon; PVd – pomalidomid + bortezomib + deksametazon.

Kyprolis (karfilzomib)

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

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

- BBD [bendamustyna + bortezomib (refundowany wg załącznika C.76 do Obwieszczenia MZ 20/02/2023) + deksametazon] – w ≥ 3 linii leczenia;
- BTP [bendamustyna + talidomid + prednizon] – w ≥ 3 linii leczenia;
- DT PACE [talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd] – zalecany przez PG Sz u młodych chorych z perspektywą konsolidacji odpowiedzi przy użyciu transplantacji autologicznej lub allogenicznej;
- Vd [bortezomib (refundowany wg załącznika C.76 do Obwieszczenia MZ 20/02/2023) + deksametazon] – w ≥ 2 linii leczenia.

Od 1 stycznia 2023 r. lenalidomid został przeniesiony do katalogu chemioterapii (załącznik C.84.a do Obwieszczenia MZ 20/02/2023) i nastąpiło rozszerzenie wskazań zgodnie z rejestracją co umożliwia stosowanie go w ramach:

- leczenia w skojarzeniu z deksametazonem [schemat Rd] lub bortezomibem i deksametazonem [schemat VRd] lub melfalanem i prednizonem u dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT), albo
- leczenia w skojarzeniu z deksametazonem [schemat Rd] u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia, albo
- monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym po przeszczepieniu autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT) stosowanym po pierwszej 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 definicję skutecznej terapii wskazywała 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., oraz w styczniu 2023 r. – m.in. umożliwienie leczenia lenalidomidem od 1 linii, wprowadzenie schematu DVTd w 1 linii, oraz zastosowanie leczenia podtrzymującego lenalidomidem u pacjentów przeszczepowych, znacząco rozszerzyły się możliwości refundacyjne leczenia tej jednostki, jednak wywołały również dyskusję na temat leczenia pacjentów, u których po zastosowaniu tych schematów wystąpi progresja, która będzie wymagała stosowania schematów bez bortezomibu lub lenalidomidu.** „*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 trójlekowych na możliwe wczesnym etapie leczenia ze względu na ich wyższą skuteczność w porównaniu do schematów dwulekowych, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi (opis wytycznych szczegółowo przedstawiono w rozdziale 2.9.2). Należy zwrócić uwagę, że przy coraz częstszym i dłuższym stosowaniu lenalidomidu w terapii pierwszej linii, pacjenci oporni na ten lek, a także pacjenci, u których występuje oporność na także szeroko stosowany bortezomib, stanowią populację o szczególnie niezaspokojonej potrzebie klinicznej ze względu na o wiele gorszą prognozę w odniesieniu do przeżycia bez progresji choroby. Strategia leczenia

opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego według aktualnych rekomendacji powinna opierać się na zmianie leków w stosunku do tych użytych w pierwszej linii terapii (inhibitory proteasomów/leki immunomodulujące), co wskazuje na potrzebę dostępu do wysokoskutecznych terapii niezawierających lenalidomidu (*Vekemans 2022*). **Należy w tym miejscu podkreślić, że schemat KdD stanowiłby odpowiedź na tę potrzebę, w szczególności biorąc pod uwagę dane dotyczące skuteczności – w porównaniu do innych obecnie refundowanych schematów, schemat KdD (z medianą PFS równą 28,6 mies.) cechuje się m.in. lepszą skutecznością w zakresie czasu do kolejnej progresji choroby (pozostałe schematy mediana PFS <17 miesięcy).**

Tabela 36. Mediana PFS dla schematów stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Mediana PFS w ramionach interwencji z badań:		<i>CANDOR</i> KdD vs Kd	<i>OPTIMISMM</i> PVd vs Vd	<i>CASTOR</i> DVD vs Vd	<i>ELOQUENT-3</i> EloPd vs Pd
Pacjenci nieleczeni lenalidomidem lub populacja ITT	N	312 (pop. ITT)	261 (pop. ITT)	251 (pop. ITT)	60 (pop. ITT)
	PFS (mediana)	28,6 miesięcy	11,2 miesiąca	16,7 miesięcy	10,3 miesiąca

Korzystanie z nowszych opcji terapeutycznych stosowanych w schematach, takich jak karfilzomib, daratumumab i deksametazon, może prowadzić do poprawy wyników leczenia. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) uznał, 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 (*CHMP Kyprolis 2021*). **Należy także wskazać, że schemat KdD, jako wolny od lenalidomidu, jest jednym ze schematów zalecanych w przypadku występowania oporności na coraz częściej stosowany w pierwszych liniach terapii lenalidomid. Wnioskowany program lekowy pozwoli zatem na objęcie rekomendowanym leczeniem grupę pacjentów z silnie niezaspokojoną potrzebą kliniczną.**

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 (w wieku 18 lat i powyżej) pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2), z LEVEF \geq 40%, u których była zastosowana wcześniej co jeden, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia.

Określone zostały także kryteria wykluczenia z programu, do których należą:

- progresja choroby w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzomibem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia;
- nadwrażliwość na daratumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA;
- zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy;
- niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym;
- ciąża i okres karmienia piersią;
- niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn).

Należy zauważyć, że populacja docelowa programu lekowego jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Kyprolis, który „w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem [...] jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia” (*ChPL Kyprolis 2022*). Zastosowane kryteria refundacyjne, będące kryteriami włączenia do programu lekowego są bardziej szczegółowe niż kryteria rejestracyjne, zawężając populację do lepiej rokujących pacjentów w dobrym stanie sprawności, nieprzeleczonych nadmiernie, z odpowiednią frakcją wyrzutową.

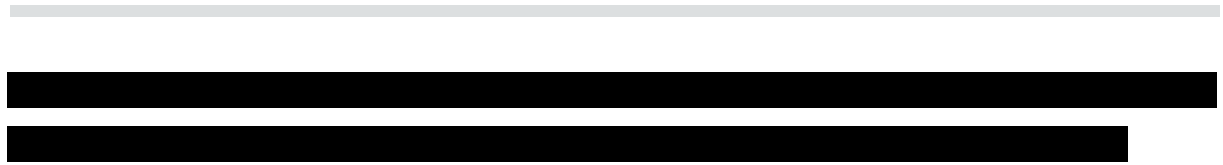
2.12 Liczebność populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o opublikowane dane Narodowego Funduszu Zdrowia NFZ oraz Krajowego Rejestru Nowotworów KRN.

The table contains approximately 25 rows of data, all of which are completely redacted with black bars. The redaction covers the entire content of the table, making the specific data points and column headers illegible.

Tabela 37. [Redacted]

The table consists of two rows. The top row is a header row, and the bottom row is a data row. Both rows are completely redacted with black bars, obscuring all text and numerical values.



Kyprolis (karfilzomib)

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

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 2020 r. komitet CHMP wydał pozytywną opinię dla stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (EMA 2020).

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 2020 r. FDA zatwierdziła skojarzenie karfilzomibu z daratumumabem i deksametazonem u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali od jednej do trzech linii terapii (FDA 2020).

Ocenianą interwencję stanowi stosowanie karfilzomibu w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji (Kyprolis) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których wcześniej zastosowano co najmniej jedną linię leczenia. W ramach przedłożonych analiz oceniane będzie stosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (schemat KdD). W przypadku użycia w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, zgodnie z ChPL Kyprolis jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 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. Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² pc. (dawka maksymalna wynosi 44 mg) w 1. i 2. dniu cyku 1. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m² pc. (dawka maksymalna 123 mg) w 8. dniu cyklu 1 (*ChPL Kyprolis 2022*). Wnioskowany program lekowy zakłada dawkowanie leku Kyprolis dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dawce początkowej 20 mg/m² pc. w 1. dniu cyklu 1. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 70 mg/m² pc. w dniu 8., 15., cyklu 1. a następnie podawać w dawce 70 mg/m² pc. w dniach 1., 8., 15., każdego kolejnego cyklu. Jest to zgodne z dawkowaniem dopuszczonym przez FDA – schemat KdD70: 20/70 mg/m² pc. 1× tydz. (*FDA 2020*). Podobne postępowanie dopuszczone w przypadku schematu Kd w obecnie obowiązującym programie lekowym, pomimo braku zapisów w ChPL Kyprolis.

Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (KdD) – schemat KdD70: 20/70 mg/m² pc. 1× tydz. – dawkowanie zalecane przez FDA (*FDA 2020*).

Kyprolis (karfilzomib) jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i następnie każdego 15. dnia każdego 28-dniowego cyklu w skojarzeniu z daratumumabem podawanym dożylnie i deksametazonem do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. Rekomendowana dawka początkowa **karfilzomibu** wynosi 20 mg/m² pc. w 1. dniu cyku 1. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 70 mg/m² pc. w 8. dniu cyklu 1 i kolejnych cyklach. **Deksametazon** podaje się 3 minut do 4 godzin przed karfilzomibem i 1 do 3 godzin przed dożylnym daratumumabem.

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowo dawkowanie obydwu schematów.

Tabela 38. Schemat KdD56 (dawkowanie zalecane w *ChPL Kyprolis 2022* i *FDA 2020*) i KdD70 (dawkowanie dopuszczane przez *FDA 2020*).

Schemat KdD5		Tydzień 1			Tydzień 2			Tydzień 3			Tydzień 4		
		D1	D2	D3-7	D8	D9	D10-14	D15	D16	D17-21	D22	D23	D24-28
Schemat KdD56													
Kyprolis 56													
IV [mg/m ² pc.]	C1	20	20	–	56	56	–	56	56	–	–	–	–
	C: kolejne	56	56	–	56	56	–	56	56	–	–	–	–
Daratumumab													
IV [mg/kg mc.]	C1	8	8	–	16	–	–	16	–	–	16	–	–
	C2	16	–	–	16	–	–	16	–	–	16	–	–
	C3-6	16	–	–	–	–	–	16	–	–	–	–	–

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schemat KdD5		Tydzień 1			Tydzień 2			Tydzień 3			Tydzień 4		
		D1	D2	D3-7	D8	D9	D10-14	D15	D16	D17-21	D22	D23	D24-28
sc [mg]	C≥7	16	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	C1-2	1800	–	–	1800	–	–	1800	–	–	1800	–	–
	C3-6	1800	–	–	–	–	–	1800	–	–	–	–	–
	C≥7	1800	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Deksametazon													
p.o. [mg]	C: wszystkie	20	20	–	20	20	–	20	20	–	40	–	–

Schemat KdD70

Kyprolis 70													
IV [mg/m ² pc.]	C1	20	–	–	70	–	–	70	–	–	–	–	–
	C: kolejne	70	–	–	70	–	–	70	–	–	–	–	–
Daratumumab													
IV [mg/kg mc.]	C1	8	8	–	16	–	–	16	–	–	16	–	–
	C2	16	–	–	16	–	–	16	–	–	16	–	–
	C3-6	16	–	–	–	–	–	16	–	–	–	–	–
	C≥7	16	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
sc [mg]	C≥7	16	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	C1-2	1800	–	–	1800	–	–	1800	–	–	1800	–	–
	C3-6	1800	–	–	–	–	–	1800	–	–	–	–	–
	C≥7	1800	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Deksametazon													
p.o. [mg]	C1-2	20	20	–	20	20	–	20	20	–	40	–	–
	C3-6	20	20	–	40	–	–	20	20	–	40	–	–
	C≥7	20	20	–	40	–	–	40	–	–	40	–	–

C – cykl; IV – dożylnie; mc. – masa ciała; pc. – powierzchnia ciała; p.o. – doustnie; Q4w – co 4 tygodnie; sc – podskórnice; T – tydzień.

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).

3.1 Charakterystyka produktu leczniczego

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

Tabela 39. 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 skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem
w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego

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 $56 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ miało miejsce nie tylko większe zahamowanie podjednostek CT-L ($\geq 90\%$), w porównaniu z dawkami od 15 do $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, 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 $56 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w porównaniu z dawkami od 15 do $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ Podobne zahamowanie proteasomu przez karfilzomib zostało osiągnięte podczas 2 do 10-minutowych oraz 30-minutowych infuzji dla dwóch wielkości dawek (20 i $36 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$), dla których było testowane.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wartości C_{max} i AUC po podaniu dawki $27 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ we wlewie dożylnym trwającym od 2 do 10 minut wyniosły, odpowiednio $4\ 232 \text{ ng/ml}$ i $379 \text{ ng}\cdot\text{godz./ml}$. W przypadku podawania produktu Kyprolis w dawkach wielokrotnych wynoszących 15 i $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 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 $56 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 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 $56 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ wartość AUC ($948 \text{ ng}\cdot\text{godz./ml}$) była około 2,5-razy większa od wartości zaobserwowanej dla dawki $27 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, natomiast wartość C_{max} ($2\ 079 \text{ ng/ml}$) była mniejsza w porównaniu z wartością dla dawki $27 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ podanej w postaci 2 do 10-minutowej infuzji.

Dystrybucja

Po podaniu karfilzomibu w dawce $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 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 $\geq 15 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 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 skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem
w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego

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

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 daratumumabem i deksametazonem

W przypadku użycia w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem Kyprolis jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 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.

Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² pc. (dawka maksymalna wynosi 44 mg) w 1. i 2. dniu cyku 1. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m² pc. (dawka maksymalna 123 mg) w 8. dniu cyklu 1.

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

Deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg w 1., 2., 8., 9., 15. i 16. dniu oraz doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 40 mg w 22. dniu każdego cyklu leczenia trwającego 28 dni. W przypadku pacjentów w wieku > 75 lat po pierwszym tygodniu deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg raz na tydzień. Deksametazon należy podać w okresie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem produktu Kyprolis.

Daratumumab może być podawany dożylnie lub podskórnie.

Dożylnie daratumumab jest podawany w dawce wynoszącej 16 mg/kg rzeczywistej masy ciała w postaci dawki dzielonej 8 mg/kg mc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. Następnie daratumumab jest podawany w dawce 16 mg/kg mc. raz na tydzień w 8., 15., i 22. dniu cyklu 1. oraz w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu 2., później co 2 tygodnie przez 4 cykle (cykle od 3. do 6.), a następnie co 4 tygodnie przez pozostałe cykle lub do czasu wystąpienia progresji choroby.

Alternatywnie, daratumumab może być podawany podskórnie w dawce 1800 mg w 1., 8., 15., i 22. dniu cyklu 1. oraz w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu 2., później co 2 tygodnie przez 4 cykle (cykle od 3. do 6.), a następnie co 4 tygodnie przez pozostałe cykle lub do czasu wystąpienia progresji choroby.

W dniach, w których podawanych jest więcej niż jeden z tych leków, zalecana kolejność ich podawania jest następująca: deksametazon, leki podawane przed wlewem daratumumabu, karfilzomib, daratumumab i leki podawane po wlewie

Tabela 40. Dawkowanie produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem 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.	Dzień 23.	Dni 24.-28.
Kyprolis ^a [mg/m ² pc.]	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-

Kyprolis (karfilzomib)

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

Deksameta- zon ^b [mg]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	
Daratumumab (dożylnie LUB podskórnie)												
Podanie do- żylne (mg/kg mc.)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Podanie pod- skórne (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
Cykl 2.												
	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 ^a [mg/m ² pc.]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	
Deksameta- zon ^b [mg]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	
Daratumumab (dożylnie LUB podskórnie)												
Podanie do- żylne (mg/kg mc.)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Podanie pod- skórne (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
Cykle 3.-6.												
	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 ^a [mg/m ² pc.]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	

Kyprolis (karfilzomib)

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

Deksameta- zon ^b [mg]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	
Daratumumab (dożylnie LUB podskórnie)												
Podanie do- żylne (mg/kg mc.)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
Podanie pod- skórne (mg)	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-
Cykl 7. i wszystkie 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.	Dzień 23.	Dni 24.- 28.
Kyprolis ^a [mg/m ² pc.]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	
Deksameta- zon ^b [mg]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	
Daratumumab (dożylnie LUB podskórnie)												
Podanie do- żylne (mg/kg mc.)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Podanie pod- skórne (mg)	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a czas trwania infuzji wynosi 30 minut i pozostaje stały w trakcie leczenia;

^b w przypadku pacjentów w wieku > 75 lat po pierwszym tygodniu deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg raz na tydzień.

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

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.

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 41. 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. ○ 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 	<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.

Kyprolis (karfilzomib)

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

dwóch kolejnych pomiarów wykonanych w ciągu 2 godzin > 38,0°C

- Liczba płytek krwi < $10 \times 10^9/l$ lub oznaki krwawienia z trombocytopenią
 - 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 następných 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 42. 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 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.

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.

<p>Przeciwwskazania</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>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</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 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.</p> <p><u>Zmiany w zapisie elektrokardiograficznym</u></p> <p>Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT. U pacjentów otrzymujących produkt Kyprolis zgłaszano przypadki częstoskurczu komorowego.</p>

Kyprolis (karfilzomib)

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

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 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 niezwłocznie 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 erytropoezę lub hormonalna terapia zastępcza). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia takich objawów jak zadyszka, ból w klatce piersiowej, 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 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

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.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<i>Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji</i>
	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 20/02/2023), którego pełną treść przedstawiono w załączniku 8.2. (MZ 20/02/2023).

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 43. 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	2294,08	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	4588,16	B.54.	bezpłatny	0
<i>Karfilzomib</i>	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.	1189.0, Karfilzomib	728,28	764,69	764,69	B.54.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

4 Rekomendacji agencji HTA

4.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem nie był oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w analizowanym wskazaniu.

4.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem w leczeniu opornego na leczenie lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (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 HAS i IQWiG. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 9 lutego 2023 r.

Tabela 44. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2022	-	Proces opracowywania rekomendacji został zawieszony z uwagi na niedostarczenie dokumentacji przez Wnioskodawcę.
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2022	-	Terapia nie jest rekomendowana ze względu na brak złożenia wniosku przez Producenta.
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2021	pozytywna	Rekomendacja pozytywna dla refundacji terapii karfilzomib + daratumumab + deksametazon u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą linię terapii.
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2021	brak dodatkowych korzyści klinicznych	Nie wykazano dodatkowych korzyści terapii względem wybranych komparatorów (oceniано OS, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa).
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	-	-	-
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	2021	-	Produkt leczniczy wykluczony z oceny ze względu na ocenę NICE.
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2021	-	Po przeprowadzeniu oceny w trybie przyspieszonym (<i>Rapid Review</i>) produkt został zarekomendowany do wykonania pełnej oceny. Producent oczekuje na dodatkowe wyniki badań klinicznych i dotychczas nie złożył wniosku do oceny (ostatnio zaktualizowano 12 października 2021 r.).
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	-	-	-
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	-	-	-
Europa	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	-	-	-

12 maja 2021 r. francuska agencja HAS opublikowała pozytywną rekomendację dla refundacji karfilzomibu skojarzonego z daratumumabem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Ocenę terapii oparto o wyniki badania CANDOR, jednak zwrócono uwagę, że projekt badania uniemożliwiał określenie korzyści i ryzyka

związanych z samym karfilzomibu w potrójnej terapii, a jedynie ocenę terapii z dodatkiem daratumumabu (karfilzomib otrzymywały obie obecne w badaniu grupy). Pomimo to, eksperci HAS uznali ten protokół za opcję terapii w opisywanej grupie pacjentów ze względu na wykazane korzyści względem terapii Kd w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (choć bezwzględne różnice nie były możliwe do określenia w analizie pierwotnej) oraz liczby pacjentów, u których nie stwierdza się minimalnej choroby resztkowej (pomimo że według autorów nie wykazano, by wskaźnik ten mógł być substytutem dla przeżycia całkowitego). Przy wyborze terapii należy uwzględnić wcześniejszą ekspozycję na daratumumab w terapii pierwszej linii oraz oporność na wcześniej stosowany lenalidomid. W rekomendacji wskazano na ograniczenia związane z brakiem wykazania istotnych różnic dla przeżycia całkowitego w dwóch analizach *interim* oraz profil bezpieczeństwa potrójnej terapii, obejmujący takie zdarzenia niepożądane jak małopłytkowość, niedokrwistość, biegunka, nadciśnienie tętnicze, zakażenia górnych dróg oddechowych, kardiotoxyczność, reakcje związane z wkłuciem i neuropatię obwodową. Zwrócono uwagę na zwiększoną liczbę zgonów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi, szczególnie w grupie wiekowej > 65 lat. Eksperci opisali również czynniki zwiększające niepewność porównania efektów terapii KdD z innymi stosowanymi protokołami, w tym:

- pośredni charakter porównania z protokołami DVd i PVd, niezawierającymi lenalidomidu, który, pomimo wykazanych istotnych różnic na korzyść schematu KdD, nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków,
- brak danych porównawczych z terapiami trójlekowymi zawierającymi lenalidomid (np. KRd, DRd, IRd),
- heterogenność populacji badania *CANDOR*, szczególnie w zakresie liczby wcześniej otrzymywanych terapii szpiczaka plazmocytozowego (*HAS 2021*).

15 kwietnia 2021 r. niemiecka agencja IQWiG opublikowała rekomendację negatywną dla objęcia refundacją terapii KdD w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym otrzymujących wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Wśród terapii porównawczych wskazanych przez G-BA znalazły się:

- bortezomib + pegylowana liposomalna doksorubicyna,
- bortezomib + deksametazon,
- lenalidomid + deksametazon,
- elotuzumab + lenalidomid + deksametazon,
- karfilomib + lenalidomid + deksametazon,
- karfilzomib + deksametazon,

- daratumumab + lenalidomid + deksametazon,
- daratumumab + bortezomib + deksametazon.

Producent spośród wyżej wymienionych opcji wybrał terapię porównawczą; karfilzomib + deksametazon. Ocenę przeprowadzono na podstawie wyników badania *CANDOR* uzyskanych do momentu drugiego odcięcia danych (14 lipca 2019 r.), pod uwagę wzięto wyniki dla punktów końcowych: przeżycie całkowite, jakość życia oceniana w odpowiednich formularzach oraz bezpieczeństwo. Nie uwzględniono wykazanych korzyści w zakresie progresji wolnej od progresji choroby. Ogółem stwierdzono, że terapia KdD wykazuje jeden pozytywny (niewielkie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaburzeń nerek i dróg moczowych) oraz dwa negatywne (zwiększenie ryzyka małopłytkowości (niewielkim) oraz biegunki (znacznym)) efekty w porównaniu ze schematem karfilzomib + deksametazon, przy czym wszystkie różnice wykazane były jedynie dla ryzyka wystąpienia poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych. Przedstawione dane dotyczące zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia terapii oraz reakcji związanych z wlewem nie były użyteczne w analizie. Nie wykazano znamienych różnic dla punktu końcowego: przeżycie całkowite. Podsumowując, eksperci IQWiG uznali, że nie wykazano dodatkowych korzyści ze stosowania schematu karfilzomib + daratumumab + deksametazon względem terapii porównawczej karfilzomib + deksametazon (*IQWiG 2021a*). Producent uzupełnił wnioski o dodatkowe analizy (m.in. ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zakończenia terapii z obliczonymi wskaźnikami HR), jednak nie zmieniły one ostatecznej oceny (*IQWiG 2021b*).

5 Dobór komparatorów

W ramach przedłożonego wniosku populację docelową dla schematu skojarzonego karfilzomib + deksametazon + daratumumab (KdD) stanowią będą pacjenci, u których była wcześniej zastosowana co najmniej jedna, a co najwyżej trzy linie leczenia (przy czym wymagany jest brak progresji choroby w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzomibem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia), o dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi w 2021 r. przez *International Myeloma Working Group* schemat skojarzony karfilzomib + daratumumab + deksametazon należy stosować u chorych w przypadku pierwszej wznowy/progresji i z występującą opornością na lenalidomid, a także w trzeciej i dalszych liniach leczenia. Podobne rekomendacje wydali eksperci z *European Hematology Association* i *European Society for Medical Oncology* w zaleceniach z 2021 r. Najnowsze wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z grudnia 2022 r. wskazują schemat KdD jako opcję preferowaną u chorych leczonych wcześniej 1-3 liniami terapii z występującą opornością na lenalidomid lub bortezomib.

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.

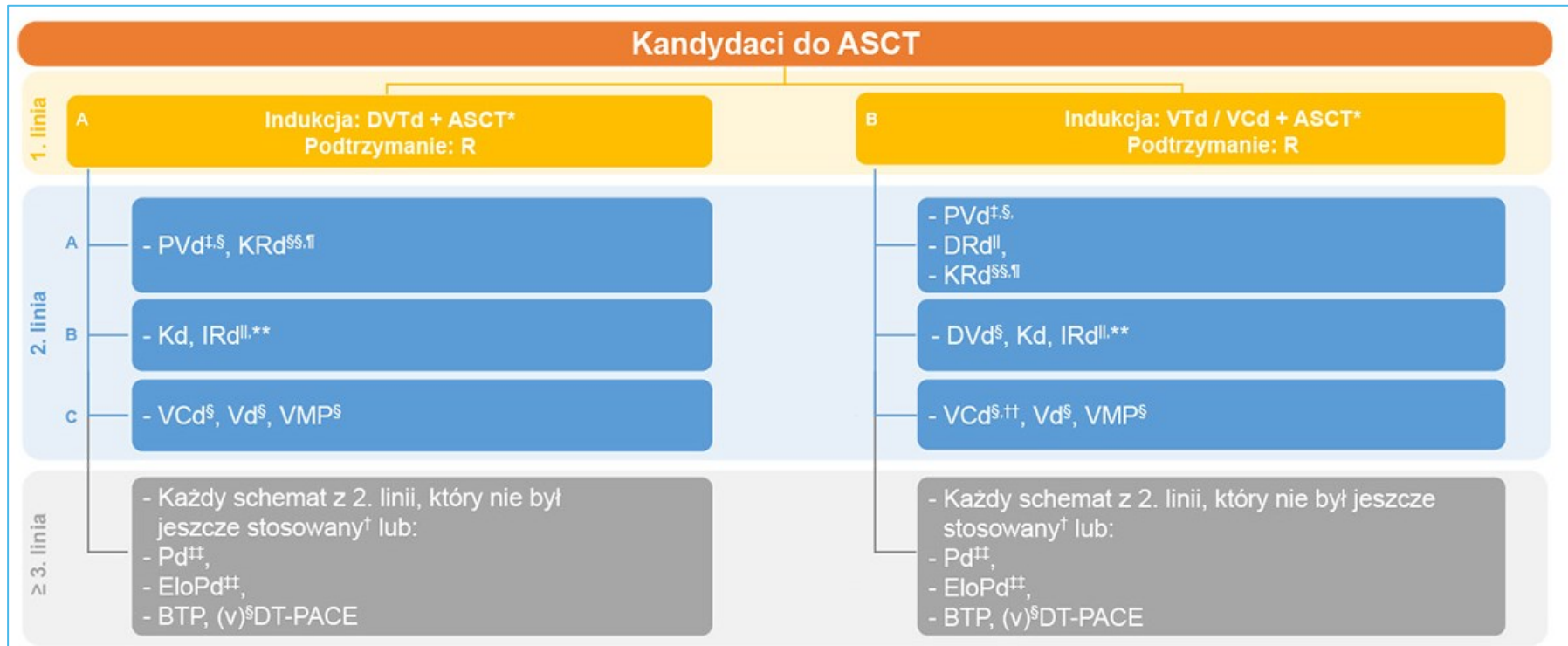
Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że dobór terapii drugiej (i kolejnych linii) u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym powinien być zindywidualizowany, zależny przede wszystkim od rodzaju wcześniej stosowanego leczenia oraz jego efektywności. Zaleca się przede wszystkim schematy trójlewkowe 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/lub przez ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ponadto, na portalu *hematoonkologia.pl* odnaleziono opublikowane i opracowane przez ekspertów Polskiej Grupy Szpiczakowej algorytmy leczenia szpiczaka plazmocytoowego, przygotowane przez specjalistów hematologów na podstawie międzynarodowych i polskich zaleceń dotyczących leczenia szpiczaka i innych dyskrazji plazmocytoowych, a także Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie refundacji na dzień 1 stycznia 2023 roku (*Hematoonkologia 2023*). Algorytmy te przedstawiono poniżej, jednak jak zaznaczono nie wyczerpują one wszystkich możliwych sytuacji klinicznych, za wybór najlepszej opcji terapeutycznej odpowiada lekarz, a przypadek każdego pacjenta należy rozpatrywać indywidualnie.

Wykres 4. Opcje terapeutyczne leczenia szpiczaka plazmocytoowego u pacjentów ≥ 18 lat, którzy kwalifikują się do ASCT refundowane w Polsce (stan na 1 stycznia 2023 r.) oraz rekomendowane za wytycznymi PGSz, IMWG i ESMO/EHA (*Hematoonkologia 2023*).



* dopuszcza się wykonanie podwójnej ASCT, ale decyzja powinna być podejmowana indywidualnie; uważa się, że największą korzyść z podwójnej ASCT odnoszą chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej VGPR po pierwszym zabiegu;

† DRd, DVd, Kd, KRd, PVd – zgodnie z zapisami programu lekowego¹ mogą być stosowane maks. do 4. linii (włącznie);

‡ jeśli stosowano uprzednio 1, 2 albo 3 linie leczenia, w tym schemat zawierający R, a w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby;

§ w przypadku braku przeciwwskazań do ponownego zastosowania V;

|| o ile nie wystąpiła oporność lub nietolerancja w trakcie wcześniejszej terapii R;

¶ stosowano uprzednio 1, 2 albo 3 linie leczenia MM, w którymkolwiek z poprzedzających schematów leczenia zastosowano V lub lek immunomodulujący (T lub R lub P), a ponadto: brak remisji po 4 cyklach / progresja choroby do 4. cyklu leczenia schematem z V lub progresja choroby w trakcie leczenia schematem z T, P, lub progresja choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia Rd lub VRd (jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat);

** o ile u pacjentów występują aberracje cytogenetyczne z grupy wysokiego ryzyka, tj.: a) delecja w chromosomie 17 – del(17p) albo translokacja t (4;14) albo translokacja t (14;16);

†† jeśli w 1. linii zastosowano VRd lub VTd;

Kyprolis (karfilzomib)

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

jeśli stosowano uprzednio co najmniej 2 linie leczenia, w tym zawierające R i inhibitor proteasomu, a w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja leczenia;

§§ o ile nie wystąpiła nietolerancja w trakcie wcześniejszej terapii R.

A – terapia określona jako „preferowana” przez: zalecenia PGŚz, rekomendacje IMWG i/lub wytyczne ESMO/EHA;

B – terapia określona jako „opcjonalna” przez: zalecenia PGŚz, rekomendacje IMWG i/lub wytyczne ESMO/EHA;

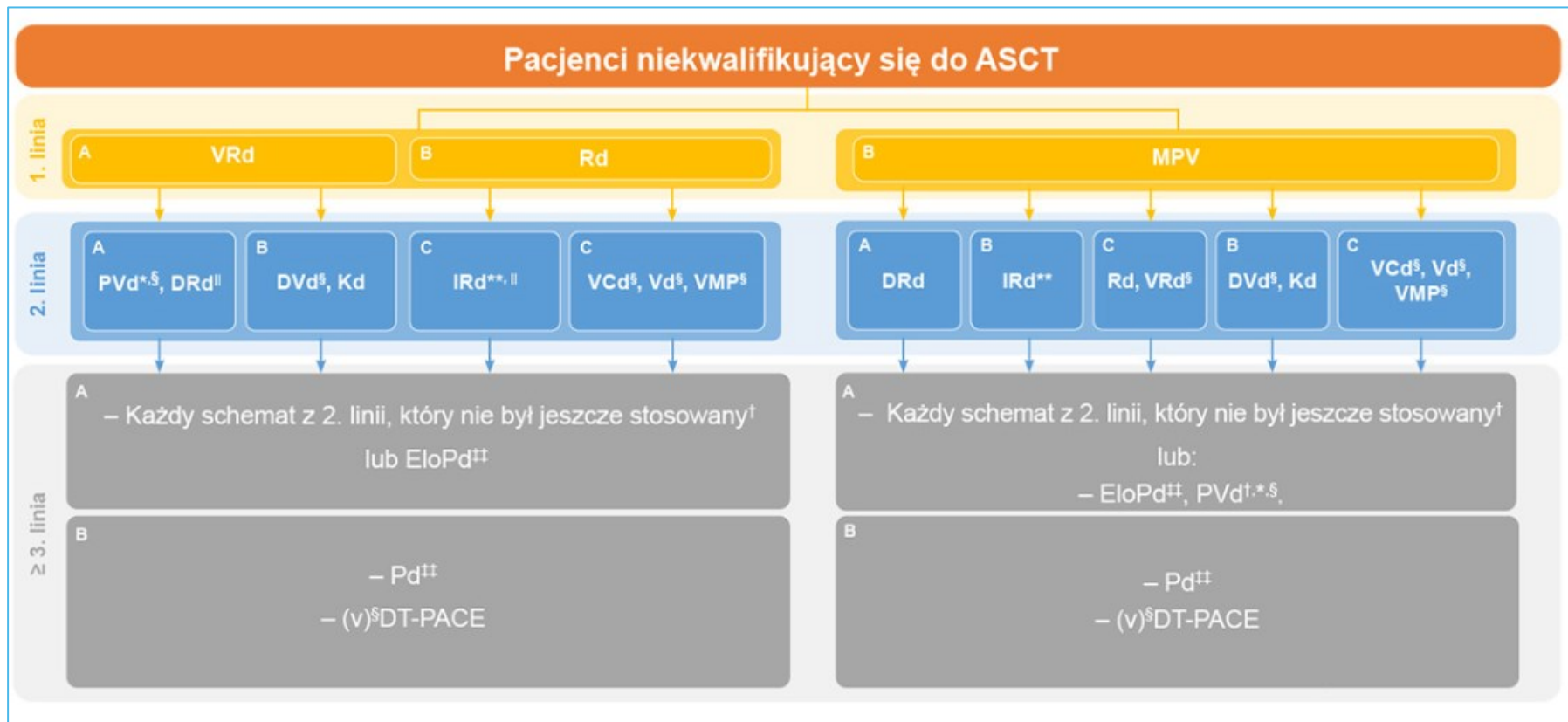
C – terapia określona jako „dalsze opcje” przez: zalecenia PGŚz, rekomendacje IMWG i/lub wytyczne ESMO/EHA.

ASCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych; **BTP** – bendamustyna, talidomid, prednizon; **DVd**: daratumumab, bortezomib, deksametazon; **DVTd** – daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametazon; **EloPd** –elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, **IMWG** –International Myeloma Working Group; **Kd** – carfilzomib (Kyprolis), deksametazon; **MM** – szpiczak plazmocytowy; **P** –pomalidomid; **PGŚz** – Polska Grupa Szpiczakowa; **PVd** –pomalidomid, bortezomib, deksametazon; **R** – lenalidomid; **T** – talidomid; **V** – bortezomib; **VCd** – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; **VGPR** – bardzo dobra częściowa odpowiedź; **VMP** – bortezomib, melphalan, prednizon; **VRd** – bortezomib, lenalidomid, deksametazon; **VTd** – bortezomib (Velcade), talidomid, deksametazon; **(v)DT-PACE** – (bortezomib), deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Wykres 5. Opcje terapeutyczne leczenia szpiczaka plazmocytoowego u pacjentów ≥ 18 lat, którzy nie kwalifikują się do ASCT refundowane w Polsce (stan na 1 stycznia 2023 r.) oraz rekomendowane za wytycznymi PGSz, IMWG i ESMO/EHA (*Hematoonkologia 2023*).



* jeśli stosowano uprzednio 1, 2 albo 3 linie leczenia, w tym schemat zawierający R, i w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby;

† DRd, DVd, Kd, KRd, PVd – zgodnie z zapisami programu lekowego¹ mogą być stosowane maks. do 4. linii (włącznie);

‡ brak remisji po 4 cyklach / progresja choroby do 4. cyklu leczenia schematem z V lub progresja choroby w trakcie leczenia schematem z T, P, lub progresja choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia Rd lub VRd (jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat);

§ w przypadku braku przeciwwskazań do ponownego zastosowania V;

|| o ile nie wystąpiła oporność lub nietolerancja w trakcie wcześniejszej terapii R;

** o ile u pacjentów występują aberracje cytogenetyczne z grupy wysokiego ryzyka, tj.: a) delecja w chromosomie 17 – del(17p) albo translokacja t(4;14) albo translokacja t(14;16);

†† jeśli stosowano uprzednio co najmniej 2 linie leczenia, w tym zawierające R i inhibitor proteasomu, a w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja leczenia.

Kyprolis (karfilzomib)

w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego

A – terapia określona jako „preferowana” przez: zalecenia PGŚz, rekomendacje IMWG i/lub wytyczne ESMO/EHA;

B – terapia określona jako „opcjonalna” przez: zalecenia PGŚz², rekomendacje IMWG³ i/lub wytyczne ESMO/EHA⁴; **C** – terapia określona jako „dalsze opcje” przez: zalecenia PGŚz², rekomendacje IMWG³ i/lub wytyczne ESMO/EHA⁴.

ASCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych; **DVd** – daratumumab, bortezomib, deksametazon; **IMWG** – International Myeloma Working Group; **Kd** – karfilzomib, deksametazon; **IRd** – iksazomib, lenalidomid, deksametazon; **P** – pomalidomid; **R** – lenalidomid; **Rd** – lenalidomid, deksametazon; **T** – talidomid; **MM** – szpiczak plazmocytowy; **PGŚz** – Polska Grupa Szpiczakowa; **PVd** – pomalidomid, bortezomib, deksametazon; **(v)DT-PACE** – (bortezomib), deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd; **VCd** – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; **VRd** – bortezomib, lenalidomid, deksametazon; **VMP** – bortezomib, melfalan, prednizon.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Zgodnie z przedstawionymi powyżej algorytmami leczenia, będącymi kompilacją wiedzy pochodzącej z wytycznych klinicznych opracowanych w oparciu o wiarygodne badania kliniczne uzupełnionymi o kryteria refundacyjne w warunkach polskich można wskazać wśród schematów zalecanych w 2 linii leczenia DRd, KRd, PVd (określane jako preferowane w rozpatrywanych wytycznych klinicznych) oraz DVd, IRd i Kd (określane jako opcjonalne w rozpatrywanych wytycznych klinicznych), a w co najmniej 3 linii leczenia każdy ze schematów możliwych do zastosowania w 2 linii leczenia, który nie był wcześniej stosowany oraz EloPd i Pd.

Według wytycznych klinicznych (opisane w rozdziale 2.9.2.), rozpatrywany schemat KdD jest dedykowany głównie dla pacjentów z występującą opornością na lenalidomid (IMWG 2021, SITC 2020, NCCN 3.2023, EHA-ESMO 2021) lub bortezomib (SITC 2020, NCCN 3.2023, EHA-ESMO 2021) lub oba te leki (EHA-ESMO 2021). Wnioskowany program lekowy nie precyzuje jednak kryterium odnośnie wcześniej stosowanego leczenia z wyjątkiem wykluczenia pacjentów z progresją choroby w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzomibem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia. Biorąc pod uwagę zapisy proponowanego i obowiązującego programu lekowego oceniany schemat KdD jak i potencjalne komparatory objęte refundacją w Polsce w ramach programu lekowego obejmują dorosłych pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2, bez przeciwwskazań do stosowania leków i bez nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Biorąc pod uwagę pozostałe kryteria refundacyjne w obowiązującym programie lekowym oraz wytyczne kliniczne należy wśród komparatorów rozważyć:

- **schemat Kd** (karfilzomib + deksametazon), który jest refundowany w drugiej do czwartej linii leczenia, z LVEF \geq 40% i bez niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA lub bez przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego lub bez zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz bez niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym. Schemat ten, jako refundowany, dostępny w populacji, dla której rozważany jest wnioskowany schemat KdD, zalecany przez wytyczne oraz ze względu na dostępne bezpośrednie porównanie KdD vs Kd (badanie rejestracyjne *CANDOR*), schemat ten należy uznać za właściwy i podstawowy komparator dla protokołu KdD;
- **schemat DVd** (daratumumab + bortezomib + deksametazon), który w Polsce finansowany jest w drugiej do czwartej linii leczenia, bez oporności na bortezomib. Schemat ten, jako refundowany oraz zalecany przez wytyczne należy uznać za właściwy komparator dla protokołu KdD;

- **schemat PVd** (pomalidomid + bortezomib + deksametazon), który jest finansowany w warunkach polskich w 2-4 linii terapii, u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali schemat zawierający lenalidomid, i w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby. Schemat ten jako refundowany oraz zalecany przez wytyczne należy uznać za właściwy komparator dla protokołu KdD;

Dodatkowo, jako możliwe komparatory (obarczone pewnymi ograniczeniami w zakresie wskazań do zastosowania) należy rozważyć:

- **schemat DRd** (daratumumab + lenalidomid + deksametazon), który jest refundowany w drugiej do czwartej linii leczenia. Biorąc jednak pod uwagę aktualną praktykę kliniczną, tj. upowszechnienie stosowanie lenalidomidu w pierwszej linii (refundacja w 1 linii od 1 marca 2021 r., spadek ceny lenalidomidu od maja 2022 r. ze względu na objęcie refundacją tańszych odpowiedników), a dodatkowo od stycznia 2023 r. lenalidomidu jako leczenia podtrzymującego u pacjentów po przeszczepie, należy spodziewać się w niedługim czasie pacjentów, u których dojdzie do progresji choroby w czasie leczenia lenalidomidem. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów, w przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby podczas leczenia lenalidomidem, w pierwszej kolejności wybór kolejnej terapii powinien dotyczyć schematów bez tej substancji czynnej. Dlatego też, wydaje się, że w znacznej części populacji, tj. u pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem (w tym w ramach leczenia podtrzymującego) w przypadku pierwszej wznowy/progresji, schemat DRd nie będzie stanowił właściwego komparatora dla schematu KdD. Niemniej, schemat ten, jako refundowany oraz zalecany przez wytyczne należy rozważyć jako potencjalny komparator dla protokołu KdD;
- **schemat KRd** (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon), który jest finansowany jest w warunkach polskich w 2-4 linii terapii w ograniczonej populacji pacjentów, poddanych wcześniej leczeniu bortezomibem i/lub talidomidem, lenalidomidem lub pomalidomidem, z brakiem remisji częściowej po 4-cyklach zawierających bortezomib lub progresją do 4 cyklu leczenia wg schematu zawierającego bortezomib lub z progresją w trakcie schematu zawierającego talidomid lub pomalidomid lub z progresją stwierdzoną po ≥ 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem lub lenalidomidem w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia. Schemat ten, jako refundowany oraz zalecany przez wytyczne należy rozważyć jako potencjalny komparator dla protokołu KdD dla części populacji, tj. pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia i spełniających dodatkowe kryteria programu lekowego. Niemniej, należy mieć na uwadze ograniczenia podobne jakie wskazano w przypadku z porównaniem schematu DRd.

- **schemat EloPd** (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon), który jest refundowany począwszy od trzeciej linii leczenia (w tym u wcześniej leczonych schematami zawierającymi lenalidomid i inhibitor proteasomu) u pacjentów, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Schemat ten, jako refundowany oraz zalecany przez wytyczne można uznać za właściwy komparator dla protokołu KdD w części populacji w 3 i 4 linii leczenia;
- **schemat IRd** (iksazomib + lenalidomid + deksametazon), który jest finansowany od drugiej do czwartej linii leczenia u pacjentów z brakiem oporności na lenalidomid, jednak jest to schemat zarezerwowany dla wąskiej populacji chorych z grupy wysokiego ryzyka. Wydaje się więc zasadnym twierdzenie, że wobec dostępnych innych terapii, schemat IRd nie stanowi właściwego komparatora dla schematu KdD;
- **schemat Pd** (pomalidomid + deksametazon), który jest finansowany jest w warunkach polskich począwszy od trzeciej linii leczenia u chorych otrzymujących wcześniej lenalidomid i inhibitor proteasomu, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Na podobne miejsce tego schematu w algorytmie leczenia wskazują również wytyczne kliniczne (PGSz 2022/2023). 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. Wydaje się więc zasadnym twierdzenie, że wobec dostępnych innych, przede wszystkim trójlekowych terapii w 3 i 4 linii leczenia, schemat Pd nie stanowi właściwego komparatora dla protokołu KdD.

Brak jest badań porównujących bezpośrednio większość wskazanych schematów ze schematem KdD, na co wskazują wyniki dostępnych analiz HTA np. analizy *Haute Autorité de Santé*. W ramach oceny przeprowadzonej w 2021 r. eksperci HAS stwierdzili, że ze schematami DVd i PVd, niezawierającymi lenalidomidu, możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego, natomiast nie ma danych porównawczych ze schematami trójlekowymi zawierającymi lenalidomid (np. KRd, DRd, IRd) (*HAS 2021*). Dane pochodzące z badań pierwotnych porównujących różne schematy leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy 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 plazmocytozy 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 metodyce 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).

Alternatywnym podejściem jest wykonanie porównań MAIC (ang. *matching adjusted indirect comparison*), 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.**

Mając na uwadze powyżej omówione ograniczenia, w ramach analizy klinicznej mimo wszystko zostanie podjęta próba porównania ocenianego schematu KdD 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 rozważanej populacji: Kd, DVd, PVd, DRd, KRd, EloPd, Pd. Jako podstawowe podejście umożliwiające częściowe zniesienie ograniczeń związanych z heterogennością poszczególnych badań w zakresie metodyki i populacji w przypadku braku porównań *head-to-head* należy przyjąć ocenę wyników porównań korygowanych charakterystykami wyjściowymi (analiza MAIC). Należy podkreślić, że w przypadku wcześniejszej oceny dla leku Kyprolis analitycy AOTMiT przychylni się do zasadności przedłożonych analiz,

w których porównanie schematu KRd ze schematem DVd prowadzono w oparciu o analizę MAIC (AOT-MiT 121/2022). Alternatywnie, w przypadku braku takich danych (lub w ramach analizy wrażliwości), można wykonać porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej NMA.

W związku z tym celem wyłącznie oceny możliwości stworzenia wiarygodnej sieci zależności należy uwzględnić dodatkowe schematy dwulekowe (nieobjęte finansowaniem w ramach programu lekowego): Vd (bortezomib + deksametazon) oraz Rd (lenalidomid + deksametazon), a także możliwość włączenia porównań MAIC w sieć NMA.

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 2022*). 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 2022*).

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 45. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli (≥ 18 lat) • oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytozy • wcześniejsze protokoły (linie) leczenia: co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 • ECOG 0-2 	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci i młodzież (< 18 lat) • chorzy uprzednio nieleczeni (nowo rozpoznany szpiczak plazmocytozy) • LVEF $< 40\%$ (dotyczy karfilzomibu) • ECOG > 2 • przeciwwskazania do stosowania leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego lub nadwrażliwość na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku (będącego składową wybranego schematu leczenia)
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • karfilzomib + deksametazon + daratumumab (schemat KdD) w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Kyprolis (dopuszczano schemat dawkowania KdD zarejestrowany przez FDA: 20/70 mg/m² pc. 1× tydz., tj. zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego) 	<ul style="list-style-type: none"> • inne schematy skojarzone z udziałem karfilzomibu

Kyprolis (karfilzomib)

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> karfilzomib + deksametazon (schemat Kd) daratumumab + bortezomib + deksametazon (schemat DVd) pomalidomid + bortezomib + deksametazon (schemat PVd) daratumumab + lenalidomid + deksametazon (schemat DRd) karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (schemat KRd) elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (schemat EloPd) pomalidomid + deksametazon (schemat Pd) dodatkowe komparatory (stosowane poza programem lekowym) w porównaniu pośrednim umożliwiające stworzenie sieci zależności (bortezomib + deksametazon [Vd] oraz lenalidomid + deksametazon [Rd]) 	<ul style="list-style-type: none"> komparatory inne niż wskazane (dopuszczano uwzględnianie w schematach placebo celem zaślepienia interwencji w drugim ramieniu)
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"> Karfilzomib- badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych, w formie pełnotekstowej, Karfilzomib – skorygowane porównania pośrednie vs zdefiniowane komparatory lub oceniające alternatywne uwzględnione schematy dawkowania KdD, Porównanie pośrednie NMA (przy nieobecności skorygowanych porównań pośrednich vs zdefiniowane komparatory) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną w formie pełnotekstowej oraz skorygowane porównania pośrednie MAIC umożliwiające stworzenie wiarygodnej sieci zależności. 	<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 (nie dotyczy skorygowanych porównań pośrednich)

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Kyprolis (karfilzomib)

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

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, uwzględniając koszty bezpośrednie 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, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Kyprolis w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego 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 plazmocytoowego. 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.

Tabela 46. Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Klasyfikacja siły zaleceń	
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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Klasyfikacja siły zaleceń

I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności	A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane
	B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane
	C — Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nieprzewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

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
Inna rekomendowana interwencja
Interwencja przydatna w określonych sytuacjach klinicznych
Zastosowanie wszystkich interwencji rekomendowanych zgodnie z w/w kategoriami preferencji jest uważane za właściwe

European Society of Medical Oncology (ESMO)

Jakość dowodów naukowych
(LoE, z ang. *Level of Evidence*)

Kategorie rekomendacji
(GoR, z ang. *Grade of Recommendation*)

Kyprolis (karfilzomib)

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

Klasyfikacja siły zaleceń

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
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

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	Istnieje duże przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na:
-------	---

Kyprolis (karfilzomib)

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

Klasyfikacja siły zaleceń

- 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

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

Umiarkowana

Istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenia odzwierciedlają najlepszą praktykę. Rekomendacje oparte na:

- 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

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

Słaba

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

- 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.

Kyprolis (karfilzomib)

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

8.2 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 47. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 20/02/2023).

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:

DVTd – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;

PVd – pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;

DVd – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;

DRd – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

Kd – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;

KRd – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

IRd – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

Pd – pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem;

EloPd – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego chorym na szpiczaka plazmocytoowego udostępnia się poniższe terapie, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> pacjentom z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym w I linii leczenia: DVTd, pacjentom z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym: PVd, DVd, DRd, Kd, KRd, IRd, Pd, EloPd. <p>Uwaga: terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych i terapia konsolidująca/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; stan sprawności według ECOG: 0-2; rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego; brak przeciwwskazań do stosowania leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi na dzień wydania decyzji Charakterystykami Produktu Leczniczego; 	<p>1. Dawkowanie leków</p> <p>1.1. Dawkowanie w I linii leczenia w schemacie:</p> <p>1.1.1. DVTd</p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>Maksymalna liczba cykli: 6 (maksymalnie 4 cykle indukcyjne i maksymalnie 2 cykle konsolidujące)</p> <p><u>Daratumumab i.v.</u> w dawce 16 mg/kg mc. podawany dożylnie albo <u>Daratumumab s.c.</u> w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> w leczeniu indukcyjnym: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-16; w leczeniu konsolidującym: co dwa tygodnie w tygodniach 1-8. <p><u>Bortezomib:</u> zalecana dawka 1,3 mg/m² pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu.</p> <p><u>Talidomid:</u> podawany doustnie w dawce 100 mg raz na dobę w każdym dniu każdego cyklu.</p> <p><u>Deksametazon:</u> podawany doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. w cyklach 1. i 2. oraz w dawce 40 mg w dniach 1-2. i 20 mg w kolejnych dniach dawkowania (dniach 8., 9., 15., 16.) w cyklach 3-4. Deksametazon w dawce 20 mg powinien być podawany w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. w cyklach 5. i 6.</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 w surowicy lub moczu; niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (w przypadku pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym- badanie kośćca do decyzji lekarza); test ciężowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml wykonany w dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku; badania potwierdzające obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka – w przypadku schematu <i>IRd</i>, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do schematu <i>IRd</i>; pośredni test antyglobulinowy (test pośredni Coombs'a) – w przypadku schematu <i>DVd, DVTd, DRd</i>; stężenie potasu w surowicy krwi, EKG i ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca – w przypadku schematu <i>Kd, KRd</i>;

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:

DVTd – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;

PVd – pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;

DVd – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;

DRd – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

Kd – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;

KRd – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

IRd – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

Pd – pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem;

EloPd – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>5) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku (będącego składową wybranego schematu leczenia);</p> <p>6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>7) zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w odpowiedniej, aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</p> <p>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</p>	<p>W dniach infuzji dożylnych daratumumabu dawkę deksametazonu podaje się dożylnie jako premedykację przed infuzją.</p> <p>1.2. Dawkowanie w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego w schemacie:</p> <p>1.2.1. PVd Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). <u>Pomalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-14 każdego cyklu. <u>Bortezomib</u>: zalecana dawka początkowa: 1,3 mg/m² pc. raz na dobę, dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu w cyklach 1-8, a następnie w dniach 1. i 8. każdego kolejnego cyklu. <u>Deksametazon</u>: zalecana dawka: 20 mg (10 mg u chorych >75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. w cyklach 1-8, a następnie w dniach 1., 2., 8. i 9. każdego kolejnego cyklu.</p> <p>1.2.2. DVd Od 1. tygodnia do 24. tygodnia każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie) = pierwsze 8 cykli. Od 25. tygodnia każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <u>Daratumumab i.v.</u> w dawce 16 mg/kg mc. podawany dożylnie albo <u>Daratumumab s.c.</u> w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie. <u>Bortezomib</u>: w dawce 1,3 mg/m² pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli.</p>	<p>13) badanie przesiewowe w kierunku HBV (HBsAg i HbCAb, a w razie konieczności HBV DNA) – w przypadku schematu <i>DVTd</i>, <i>DRd</i>, <i>DVd</i>.</p> <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia (za wyjątkiem wskazanym dla badania w pkt 9) oraz za wyjątkiem badań z pkt 10, które mogą być wykonane wcześniej).</p> <p>2. Monitorowanie leczenia Badania wykonywane przed każdym cyklem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml, zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego; 3) AST, ALT, bilirubina całkowita, stężenie wapnia w surowicy, stężenie kreatyniny i klirens kreatyniny – w przypadku schematu <i>DVTd</i>, <i>DVd</i>, <i>DRd</i>; 4) stężenie potasu w surowicy, EKG – w przypadku schematu <i>Kd</i>, <i>KRd</i>.
<p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do I linii leczenia w schemacie:</p> <p>1.2.1. DVTd</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń International Myeloma Working Group (IMWG); 3) kwalifikowanie się pacjenta do leczenia chemioterapią wysokodawkową z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; 4) bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi 		<p>3. Ocena skuteczności leczenia Oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu zalecane jest nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia, a po 6 cyklu leczenia należy wykonać badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia</p>

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**PVd** – pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Pd** – pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><75x10⁹/l decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego).</p>	<p>Deksametazon: w dawce 20 mg doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli (tj. w dawce 80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu 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>1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AlAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M w surowicy lub moczu; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza).</p>
<p>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego w schemacie:</p>	<p>1.2.3. DRd</p>	<p>4. Monitorowanie programu</p>
<p>1.3.1. PVd</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym schemat zawierający lenalidomid, i w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby; 2) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$, (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby). 	<p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). Daratumumab i.v. w dawce 16 mg/kg mc. podawany dożylnie albo Daratumumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie. Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyki 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>	<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 NFZ.
<p>1.3.2. DVd</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) nie stwierdzono oporności na leczenie bortezomibem. 	<p>Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat).</p>	
<p>1.3.3. DRd</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <75x10⁹/l decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne 	<p>1.2.4. Kd</p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p>	

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:*DVTd* – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;*PVd* – pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;*DVd* – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;*DRd* – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;*Kd* – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;*KRd* – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;*IRd* – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;*Pd* – pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem;*EloPd* – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego).</p> <p>1.3.4. Kd</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; 3) LVEF $\geq 40\%$; 4) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA; 5) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego; 6) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym. <p>1.3.5. KRd</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) w którymkolwiek z poprzedzających schematów leczenia zastosowano bortezomib lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid); 3) nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach według schematu zawierającego bortezomib, albo 	<p><u>Karfilzomib</u> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> – początkowej 20 mg/m² pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do: – 70 mg/m² pc. w dniu 8. i 15. cyklu 1., a następnie: – w dawce 70 mg/m² pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu. <p>Dawkowanie karfilzomibu może być przerywane lub zmniejszane w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.</p> <p><u>Deksametazon</u>: w dawce 40 mg doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklach 1-9, a następnie w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu. Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.</p> <p>1.2.5. KRd</p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Karfilzomib</u> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> – początkowej 20 mg/m² pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. i 2. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do: – 27 mg/m² pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniu 8., 9., 15. i 16. cyklu 1., a następnie: 	

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**PVd** – pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – icksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Pd** – pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>stwierdzono progresję do 4 cyklu leczenia według schematu zawierającego bortezomib,</p> <p>albo</p> <p>stwierdzono progresję choroby w trakcie leczenia według schematu zawierającego talidomid lub pomalidomid,</p> <p>albo</p> <p>stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem lub lenalidomidem w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia;</p> <p>4) kwalifikowanie się pacjenta do leczenia chemioterapią wysokodawkową i do przeszczepienia komórek krwiotwórczych;</p> <p>5) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego dla lenalidomidu);</p> <p>6) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA;</p> <p>7) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego;</p> <p>8) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.</p>	<p>– w dawce 27 mg/m² pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. każdego kolejnego cyklu.</p> <p>Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m² powinni otrzymywać dawkę karfilzomibu obliczoną dla pc. wynoszącej 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.</p> <p><u>Lenalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>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><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.</p> <p>1.2.6. IRd</p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p>	
1.3.6. IRd		

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**PVd** – pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Pd** – pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytoowego;</p> <p>2) obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka, tj.: delecji w chromosomie 17 – del(17p), lub translokacji t(4;14), lub translokacji t(14;16);</p> <p>3) brak oporności na leczenie lenalidomidem;</p> <p>4) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.</p>	<p>Iksazomib: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu.</p> <p>Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>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>Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.</p>	
<p>1.3.7. Pd</p> <p>1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu;</p> <p>2) w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby;</p> <p>3) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).</p>	<p>1.2.7. Pd</p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>Pomalidomid: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>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>Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.</p>	
<p>1.3.8. EloPd</p> <p>1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu;</p> <p>2) w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby;</p> <p>3) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).</p>	<p>1.2.8. EloPd</p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p>	

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:*DVTd* – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;*PVd* – pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;*DVd* – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;*DRd* – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;*Kd* – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;*KRd* – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;*IRd* – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;*Pd* – pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem;*EloPd* – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE
W RAMACH PROGRAMU**

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.

2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii schematem:

- 1) *DVTd* – leczenie trwa do maksymalnie 4 cykli (16 tygodni) w leczeniu indukcyjnym, oraz do maksymalnie 2 cykli (8 tygodni) w leczeniu konsolidującym;
- 2) *KRd* – leczenie trwa maksymalnie do 8 cykli.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;
- 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia;
- 3) pogorszenie stanu pacjenta o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- 5) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z

Elotuzumab: zalecana dawka: 10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1. i 2., a następnie w dawce 20 mg/kg mc. w 1. dniu każdego kolejnego cyklu.

Pomalidomid: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu elotuzumabu, gdy podawane są w tym samym dniu. 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. Deksametazon w dniach, w których podawany jest elotuzumab:

- u pacjentów w wieku ≤ 75 lat: zalecana dawka deksametazonu: 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu,
- u pacjentów w wieku >75 lat: zalecana dawka deksametazonu to 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu.

Deksametazon w dniach, w których nie jest podawany elotuzumab, a w których zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu, tj. w dniach 8., 15. i 22. każdego cyklu od 3. cyklu:

- u pacjentów w wieku ≤ 75 lat: w dawce 40 mg doustnie,
- u pacjentów w wieku > 75 lat: w dawce 20 mg doustnie.

2. Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:*DVTd* – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;*PVd* – pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;*DVd* – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;*DRd* – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;*Kd* – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;*KRd* – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;*IRd* – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;*Pd* – pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem;*EloPd* – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>zaleceniami odpowiedniej, aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>6) ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>7) rezygnacja pacjenta;</p> <p>8) powikłania okołoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia zgodnie z odpowiednią, aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego – dotyczy schematów zawierających leki podawane dożylnie.</p>	<p>Modyfikacja dawkowania powinna być prowadzona zgodnie z odpowiednią, aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Zaleca się profilaktykę żylną choroby zakrzepowo-zatorowej zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami.</p> <p>W przypadku leczenia daratumumabem lub inhibitorami proteasomu, przed rozpoczęciem terapii zaleca się profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa HSV/VZV.</p> <p><u>Leki podawane w infuzji:</u></p> <p>Przed i po infuzji należy podać leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji okołoinfuzyjnych zgodnie z odpowiednią, aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Zmiany szybkości infuzji powinny być prowadzone zgodnie z odpowiednią, aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego</p> <p>W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia, dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.</p>	

Kyprolis (karfilzomib)

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

8.3 Wnioskowany program lekowy

Tabela 48. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Karfilzomib (schemat KdD)		
<p>1. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego z wykorzystaniem skojarzonego leczenia deksametazonem karfilzomibem daratumumabem 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 2) LVEF \geq 40%; 3) stan sprawności ECOG 0-2. <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie kontynuuje się do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności zgodnie z zaleceniami ChPL</p> <p>1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu</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; 	<p>Karfilzomib w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji stosowany jest w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem</p> <p>Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> - początkowej 20 mg/ m² pc. w 1. dniu cyklu 1. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do: - 70 mg/m² pc. w dniu 8., 15., cyklu 1. a następnie: - w dawce 70 mg/m² pc. w dniach 1., 8., 15., każdego kolejnego cyklu <p>Deksametazon</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>Daratumumab: może być podawany podskórnie w dawce 1800 mg w 1., 8., 15., i 22. dniu cyklu 1. oraz w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu 2., później co 2 tygodnie przez 4 cykle (cykle od 3. do 6.), a następnie co 4 tygodnie przez pozostałe cykle lub do czasu wystąpienia progresji choroby.</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) pośredni test antyglobulinowy (test pośredni Coombs'a) 10) 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 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;

Kyprolis (karfilzomib)

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
5) zawał mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy; 6) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym; 7) Nadwrażliwość na daratumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą 8) Progresja choroby w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzomibem jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia	Zmiana dawkowania powinna być prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego UWAGA: Dawkowanie karfilzomibu może być przerywane lub zmniejszane w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem. 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. Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej daratumumabem zaleca się profilaktykę przeciwwirusową, zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.	2) test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego; 3) raz w miesiącu należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi 4) Badania biochemiczne: AST, ALT, bilirubina, kreatynina i klirens kreatyniny Ocena skuteczności: Oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu po 2. cyklu leczenia, a po 6. cyklu leczenia wykonanie badań pozwalających na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoliconymi kryteriami przyjętymi przez PGSz (Polska Grupa Szpiczakowa)

1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie

- 1) progresja choroby po więcej niż 2 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.

Kyprolis (karfilzomib)

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

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

W poniższej tabeli zaprezentowano przegląd oceny komparatorów w analizach AOTMiT dla produktu leczniczego Kyprolis we wnioskowanym wskazaniu oraz w zagranicznych analizach HTA dla schematu KdD we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 49. 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 dyktowana 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 leczonych 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 skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem
w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego

Agencja HTA	Rok	Dokument	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
Kyprolis (karfilzomib)			w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego	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>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>

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

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

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 	nd.
	2020	Zlecenie 121/2022	W ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego	Wskazane przez analityków AOTMiT: DVd, DRd, EloPd, Kd, IRd, Rd, PVD i Pd, Vd.	<p><u>Wybrane przez wnioskodawcę komparatory są zgodne z zaleceniami polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych</u> (patrz rozdz. 3.4.1. niniejszej AWA). Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r., w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”, w ramach II-IV linii leczenia refundowane są, poza schematami wskazanymi przez wnioskodawcę jako komparatory (tj. DVd, Kd, Rd, PVD i Pd), schematy: DRd: u pacjentów, u których stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; KRd: u pacjentów, u których stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; IRd: u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz u których stwierdzono obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka, tj.: delecji w chromosomie 17 – del(17p), lub translokacji t(4;14), lub translokacji t(14;16); EloPd: u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu, a w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Ponadto, ze środków publicznych finansowany w leczeniu RRMM jest schemat Vd (bortezomib + deksametazon) (patrz też rozdz. 3.5. niniejszej AWA). <u>Schematy DRd i EloPd zostały objęte refundacją po dacie złożenia wniosku.</u> W ramach przekazanych uzupełnień ws. wymagań minimalnych, w związku z wątpliwościami analityków Agencji, wnioskodawca przedstawił dodatkowe uzasadnienie wykluczenia schematu Vd jako potencjalnego komparatora dla wnioskowanej technologii: „Odnosząc się do zarzutu braku wyboru Vd jako komparatora, należy zauważyć, że zgodnie z aktualną na dzień złożenia wniosku praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym w Polsce w 1. linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego standardem terapii były schematy oparte właśnie na bortezomibie. Zgodnie z wytycznymi praktyki</p>

Kyprolis (karfilzomib)

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

Agencja HTA	Rok	Dokument	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
					<p>klinicznej, kolejne linie leczenia powinny być sekwencjonowane w zależności od uprzednio zastosowanej terapii – w związku z tym, w leczeniu pierwszego nawrotu po niepowodzeniu bortezomibem (inhibitor proteasomu) tj. w 2 linii chorzy powinni otrzymywać schematy oparte na leku o działaniu immunomodulującym tj. lenalidomidzie, najlepiej w ramach schematu trójlekowego (np. KRd, IRd, DRd, ELoRd). W momencie złożenia wniosku o refundację, w 2 linii dostępne były schematy obejmujące: najszerszej stosowany schemat Rd oraz bardzo ograniczony kryteriami refundacyjnymi schemat KRd. Schemat IRd dostępny był jedynie w ramach 3 linii leczenia i przeznaczony wyłącznie dla wąskiej grupy pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym. Biorąc pod uwagę dostępne nowocześniejsze niż Vd schematy terapeutyczne, nie będzie on rozpatrywany jako rzeczywista alternatywa terapeutyczna dla pacjenta w odpowiednim stanie klinicznym i spełniającego warunki otrzymania schematu finansowanego w ramach programu lekowego, co potwierdziły opinie ankietowanych ekspertów klinicznych, którzy nie wskazali schematu Vd jako schemat powszechnie stosowany i potencjalny komparator przez ankietowanych ekspertów klinicznych. Niemniej, ze względu na to, że u niektórych pacjentów zasadna jest powtórna terapia bortezomibem, przy czym wytyczne kliniczne wskazują, że szczególnie ważne jest umożliwienie zastosowania terapii trójlekowych na możliwie wczesnym etapie leczenia szpiczaka plazmocytozy, co pozwala na osiągnięcie głębszych oraz trwalszych odpowiedzi na leczenie i poprawę przeżycia pacjentów, w ramach niniejszego wniosku jako komparator wskazano trójlekowy schemat DVd, stanowiący skuteczniejszy schemat niż dwulekowy Vd. Mimo, że schemat DVd zalecany jest przez wytyczne u chorych opornych na wcześniejsze leczenie lenalidomidem stosowanym w 1 linii, a schemat KRd w wytycznych umiejscowiony jest dla pacjentów, u których nie wystąpiła oporność na lenalidomid lub nieleczonych w 1. linii lenalidomidem, to biorąc pod uwagę ówczesne kryteria refundacyjne oraz opinie ankietowanych ekspertów, u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia, u których zasadne jest powtórne leczenie bortezomibem, schemat KRd mógłby rzeczywiście zastąpić schemat DVd. Uwzględniając powyższe, schemat Vd nie stanowi równorzędnej opcji terapeutycznej w rozważanej populacji i nie został wybrany jako komparator w przedłożonych analizach. Z drugiej strony, nawet gdyby uznać go za realistyczny komparator, to w ramach raportu wskazano liczne ograniczenia wiążące się z próbą przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego z tym schematem.” Należy jednak podkreślić, iż warto przeprowadzić porównanie</p>

Kyprolis (karfilzomib)

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

Agencja HTA	Rok	Dokument	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
					wnioskowanej technologii z możliwie szerokim spektrum komparatorów. Poza tym, wnioskodawca sam jako komparatory dla wnioskowanej technologii wskazał m.in. schematy dwulekowe: Rd, Kd i Pd. Ponadto, w 2022 r. i 2023 r., w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego u pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną / co najmniej 2 terapie, ocenie AOTMiT podlegał także produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) stosowany w 2 schematach: IzaKd (izatuksymab + karfilzomib + deksametazon) oraz IzaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon), który w przyszłości może być potencjalnym komparatorem dla obecnie wnioskowanej technologii.
HAS	2021	HAS 2021	Leczenie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia	<p>Wskazane przez analityków HAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 linia leczenia: bortezomib, lenalidomid, daratumumab, iksazomib, pomalidomid ▪ 3 linia leczenia: pomalidomid, izatuksymab, panobinostat, daratumumab 	Analitycy HAS zwrócili uwagę na brak dostępności produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab) a także protokołu PVD w okresie badania CANDOR, przez co nie oczekiwano możliwości bezpośredniego porównania schematu KdD z tymi interwencjami.
IQWiG	2021	IQWiG 2021	Leczenie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia	<p>Wskazane przez G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bortezomib + pegylowana liposomalna doksorubicyna, ▪ bortezomib + deksametazon, ▪ lenalidomid + deksametazon, ▪ elotuzumab + lenalidomid + deksametazon, ▪ karfilzomib + lenalidomid + deksametazon, ▪ karfilzomib + deksametazon, 	nd.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Agencja HTA	Rok	Dokument	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
				<ul style="list-style-type: none"> ▪ daratumumab + lenalidomid + deksametazon, ▪ daratumumab + bortezomib + deksametazon. <p>Terapia porównawcza wybrana przez Wnioskodawcę:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ karfilzomib + deksametazon 	

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 plazmocytoowego. Wyszukiwanie, z uwagi na dokonywane w ostatnich latach częste zmiany w programie lekowym dedykowanym pacjentom z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, ograniczono do ostatnich dwóch lat.

Tabela 50. 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
Analizy weryfikacyjne					
2022	Zlecenie 44/2022	elotuzumab (Empliciti)	<p>w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”</p> <p>Leczenie elotuzumabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem chorych na opornego lub nawrotowego</p>	<p>Komparator główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pd (pomalidomid + deksametazon) <p>Komparatory dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kd (karfilzomib + deksametazon); ▪ DVd (daratumumab + bortezomib + 	<p>Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną i zaleceniami PGSz 2021.</p> <p>Wnioskodawca nie uwzględnił jako technologii alternatywnej dla EPd schematu PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), uzasadniając to faktem, iż schemat ten został objęty refundacją po dacie złożenia wniosku. Ponadto według wnioskodawcy schemat PVd jest refundowany od 1 marca 2022 r. i trudno na podstawie tak krótkiego okresu refundacji ustalić, czy będzie schematem, który w sposób istotny będzie stosowany w 3-4 linii leczenia. Analitycy Agencji przyjmują powyższe wyjaśnienia, niemniej należy podkreślić, że schemat PVD jest zalecany przez wytyczne polskie (PGSz</p>

Kyprolis (karfilzomib)

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

Rok	Dokument	Substancja czynna [nazwa handlowa]	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
			szpiczaka plazmocyto- wego	▪ deksametazon)	<p>2021, PTOK 2020), jak i międzynarodowe (m.in. NCCN 2022, Mayo 2020) u pacjentów ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia, a jego wskazanie refundacyjne w części pokrywa się ze wskazaniem wnioskowanym dla schematu EPd. W związku z powyższym brak uwzględnienia schematu PVD wśród technologii alternatywnych może wpłynąć na różnice pomiędzy prognozowaną przez wnioskodawcę, a rzeczywistą strukturą rynku leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach.</p> <p>Schematy oparte na bendamustynie tj. BTD (bendamustyna + talidomid + deksametazon), BTP (bendamustyna + talidomid + prednizon), BBD (bendamustyna + bortezomib + deksametazon) zostały wykluczone przez wnioskodawcę za względu m.in. na fakt, że bendamustyna nie została zarejestrowana do stosowania w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. Zwrócono również uwagę na stwierdzoną lub zwiększoną śmiertelność (głównie związaną z zakażeniami oportunistycznymi) w badaniach klinicznych dla bendamustyny stosowanej poza zatwierdzonymi wskazaniami (jednak głównie w połączeniu z rytuksymabem u pacjentów ze wskazaniem innym niż szpiczak plazmocytowy) zgodnie z Komunikatem URPL z 2017 r. Również dane NFZ za lata 2016-2018 wskazują na rzadkie (ok. 2%) stosowanie schematów opartych na bendamustynie u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.</p> <p>Schematy dwulekowe (Rd, Vd) zgodnie z rekomendacjami klinicznymi (PTOK 2020, NCCN 2022, ESMO 2021, ASCO 2019) nie są preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. W wytycznych wskazano, że ze względu na wykazaną przewagę schematów trójlekowych nad schematami dwulekowymi, to one powinny być rozważane jako pierwszy wybór u pacjentów, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania. Natomiast schemat PCD (pomalidomid + deksametazon + cyklofosfamid) został wykluczony przez wnioskodawcę, ponieważ stanowi połączenie off-label, brak jest również dobrej jakości dowodów naukowych mówiących o skuteczności tego schematu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.</p>

Kyprolis (karfilzomib)

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

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, karfilzomib + deksametazon dla schematu DVd: lenalidomid + deksametazon, bortezomib + deksametazon, karfilzomib + 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, karfilzomib + 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 karfilzomib + 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 iksazomib + lenalidomid + deksametazon oraz karfilzomib + deksametazon.</p> <p>Ostatecznie schemat iksazomib + 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>
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>

Kyprolis (karfilzomib)

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

Rok	Dokument	Substancja czynna [nazwa handlowa]	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
2021	Zlecenie 36/2021	pomalidomid [Imnovio]	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 16/2022	selineksor [Nexpovio]		<p>Potencjalne komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> bortezomib + deksametazon bendamustyna pomalidomid + deksametazon HSCT 	<p>Oдноśnie skojarzenia bortezomib+deksametazon byłby to trzeci schemat zawierający bortezomib, w związku z tym wydaje się on być tylko teoretycznym komparatorem. Одноśnie przeszczepienia komórek macierzystych, co prawda zostało ono wymienione jako opcja leczenia u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia, nie mniej jednak wytyczne PTOK opisują, przy kwalifikacji pacjenta do przeszczepienia komórek macierzystych u osób z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim, że kandydaci to przede wszystkim pacjenci w wieku poniżej 70 lat, bez poważnych chorób towarzyszących, które mogłyby negatywnie wpłynąć na bezpieczeństwo tej procedury lub czas życia chorego. Zgodnie z EPAR należy zauważyć, że mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~70 lat, a grupa pacjentów mocno przeleczonych (oporność na 3 klasy leków, 5 substancji) ma wiele chorób współistniejących i otrzymuje wiele innych leków. Одноśnie bendamustyny, należy ona do grupy leków alkilujących. W raporcie oceniającym EPAR dla Nexpovio wskazano, że grupa pacjentów mocno przeleczonych (oporność na 3 klasy leków, 5 substancji) w większości przypadków przyjmowała już alkilujące, inne leki przeciw szpiczakowi mnogiemu i wiele podań glukokortykoidów. Skojarzenie pomalidomidu z deksametazonem wg zapisów programu lekowego może być stosowanie w 5 linii leczenia (wskazano na ≥2 poprzednie schematy leczenia), jednak wskazano również, że jest to możliwe, gdy wcześniejsze schematy obejmowały lenalidomid i bortezomib, tzn. jeden lek immunomodulujący i jeden inhibitor proteasomu. Oceniane</p>

Kyprolis (karfilzomib)

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

Rok	Dokument	Substancja czynna [nazwa handlowa]	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
					<p>wskazanie wskazuje na większą liczbę substancje, na które dodatkowo pacjent musi wykazać oporność.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, że aktualnie dostępne w Polsce opcje leczenia dla populacji z ocenianym wskazaniem są bardzo ograniczone. Jest to zgodne ze stanowiskiem EMA przedstawionym w EPAR dla leku Nexpiovio, która wskazuje na bardzo ograniczoną ilość terapii i brak ma dostępnych leków o udowodnionej korzyści klinicznej w leczeniu pacjentów z opornością na 3 klasy leków, co wskazuje na wyraźną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.</p>
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	• 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>
2021	TLI 004/2020	belantamab mafodotin [Blenrep]	szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0)	• 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 mafodotinu w monoterapii z pomalidonem w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu u pacjentów z</p>

Kyprolis (karfilzomib)

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

Rok	Dokument	Substancja czynna [nazwa handlowa]	Wskazanie	Komparator	Komentarz agencji do doboru komparatorów
					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)”.

Kyprolis (karfilzomib)

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

8.5 Opis komparatorów

8.5.1 Dawkowanie komparatorów przyjęte w analizie

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie schematów wskazanych jako komparatory dla schematu KdD, 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 51. Dawkowanie komparatorów.

Schemat	Substancja	Dawka	Droga podania	Dni podania	Długość cyklu
DRd	daratumumab	16 mg/kg i.v. 1800 mg s.c.	i.v. lub s.c.	1 × tydzień w tygodniach 1-8, co 2 tyg. w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tyg.	28 dni
	lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21	
	deksametazon	40 mg/tydzień (20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat)	ip.o.		
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 pierw- szych 8 cykli leczenia bortezo- mibem lub w lub w zmniejszo- nej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat, BMI < 8,5; ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nie- tolerancją terapii steroidami	
EloPd	elotuzumab	10 mg/kg mc	i.v.	1., 8., 15. i 22. cyklu 1. i 2., a następnie w dawce 20 mg/kg mc. w 1. dniu każdego kolej- nego cyklu	28 dni
	pomalidomid	4 mg	p.o.	1–21	
EloPd	deksametazon- premedykacja	25 mg p.o. i 8 mg i.v. (8 mg p.o. i 8 mg iv. > 75r.ż.)	p.o. lub i.v.	u pacjentów w wieku ≤ 75 lat: zalecana dawka deksameta- zonu: 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotu-zumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed po-daniem wlewu elotuzumabu, u pacjentów w wieku >75 lat: zalecana dawka deksameta- zonu to 8 mg doustnie od 3 do	

Kyprolis (karfilzomib)

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

Schemat	Substancja	Dawka	Droga podania	Dni podania	Długość cyklu
				24 godzin przed podaniem wlewu elotu-zumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu.	
	deksametazon	40 mg (20 mg > 75r.ż.)	p.o.	8, 15, 22 każdego cyklu od cyklu 3	
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	
KRd	karfilzomib	20 mg/m ² pc. dzień 1. i 2. cyklu 1 27 mg/m ² pc. od dnia 8. cyklu 1.	i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16 (cykle 1-12) 1, 2, 15, 16 (cykl 13 i kolejne)	28 dni, do progresji
	lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21	
	deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	1, 8, 15, 22	
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)	

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 KdD: DRd, DVd, EloPd, Kd, KRd, Pd, PVd. W opisie posłużono się ChPL Darzalex, Emlipiti, Imnovid, Kyprolis, i Revlimid, które to leki są refundowane ze środków publicznych w ramach wspomnianych schematów w aktualnie obowiązującym programie lekowym.

8.5.2.1 Opis komparatora – schemat DVd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Darzalex z dnia 11 lipca 2022 r. (*ChPL Darzalex 2022*), w której przedstawiono dawkowanie dla schematu DRd i DVd.

Tabela 52. Opis komparatora –schemat DVd.

		Opis komparatora –schemat DRd i 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	11 lipca 2022 r.	
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory CD38 (Klaster różnicowania 38),	
	Kod ATC	L01FC01	
	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.	

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat DRd i DVD

Daratumumab wykazał w warunkach *in vivo* silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, 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+T_{regs}) i komórek B (CD38+B_{regs}). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną.

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+CD56^{dim}) 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 zbieżne ze wstępną dystrybucją do kompartmentu osocznego. Po ostatniej dawce z podawanych co tydzień, C_{max} zwiększało się szybciej niż proporcjonalnie do dawki, zbieżnie 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 lenalidomid-deksametazon; n=246 bortezomib-deksametazon; n=99 pomalidomid-

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat DRd i 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 (lenalidomid-deksametazon).

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

Opis komparatora –schemat DRd i DVd

Wskazanie

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).

Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany:

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany 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 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).

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

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

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

a- Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu;
b- Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu

Deksametazon należy podawać w dawce 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat). W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, patrz punkt 5.1 i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

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

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).

Schemat dawkowania w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub pomalidomidem i deksametazonem (schemat cyklu 4-tygodniowego) i w monoterapii)

Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat DRd i DVd

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 curkryczą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.

Szybkości infuzji

Po rozcieńczeniu, produkt leczniczy DARZALEX należy podać w infuzji dożylnej z szybkością początkową przedstawioną poniżej w tabeli poniżej. 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..

Tabela 53. Szybkość infuzji produktu leczniczego Darzalex (16 mg/kg mc.).

	Objętość roz-cierczenia	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)				

Tygodnie: 9. do 24 ^a co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)

Od 25. tygodnia do progresji choroby ^b co 4 tygodnie

a- Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 3 tygodnie podaje się w 9. tygodniu;
b- Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu
Deksametazon należy podawać w dawce 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat). W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych, patrz punkt 5.1 i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

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

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 curkryczą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.

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 może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat DRd i DVd

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;

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.

- 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..

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. Nie należy podawać dodatkowych 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),

Opis komparatora –schemat DRd i DVd

- 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. 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 ją podać 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 może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy.

Zalecane towarzyszące produkty leczniczeProdukty 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. 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

podawanie dodatkowych produktów leczniczych po infuzji może nie być konieczne.

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 wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

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.

Sposób podawania

Produkt leczniczy DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie

Opis komparatora –schemat DRd i DVD

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

Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, należy rozważyć zastosowanie po infuzji krótko- i długodziałających produktów leczniczych rozszerzających 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.

Zaburzenia czynności wątroby

we wstrzyknięciu podskórnym, w dawkach właściwych dla tej drogi podawania.

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

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

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

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

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

Opis komparatora –schemat DRd i DVd

<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nie przeprowadzano badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki, nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie ma potrzeby dostosowania dawki.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego DARZALEX u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>DARZALEX jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Jest podawany w dożylniej infuzji po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>	
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<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. 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.. 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.</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</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 (Infusion-related reactions, IRR)</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.</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.</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.</p>

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat DRd i DVD

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.

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.

Neutropenia/trombocytopenia

DARZALEX może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii.

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

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

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

Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi

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

Neutropenia/trombocytopenia

DARZALEX może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii.

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

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

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

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

W razie planowanego przetoczenia krwi, należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych. 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

Opis komparatora –schemat DRd i DVd

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

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

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

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

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (E420). Pacjentom z wrodzoną nietolerancją fruktozy (ang. *hereditary fructose intolerance*, HFI) nie należy podawać tego produktu leczniczego, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Przed podaniem tego produktu leczniczego należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący objawów HFI u każdego pacjenta.

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

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

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

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

Masa ciała (> 120 kg)

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

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) nie powinni otrzymywać tego produktu leczniczego.

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

8.5.2.1.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 2.9.3 oraz w załączniku 8.6.

Kyprolis (karfilzomib)

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

8.5.2.2 Opis komparatora – schemat EloPd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Emplicit z dnia 16 lutego 2022 r. (*ChPL Emplicit 2022*), w której przedstawiono dawkowanie dla schematu EloPd.

Tabela 54. Opis komparatora –schemat EloPd.

Opis komparatora –schemat EloPd		
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	<ul style="list-style-type: none"> EU/1/16/1088/001-002
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maja 2016 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 grudnia 2020
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	16 lutego 2022 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami
Kod ATC		L01FX08
Dostępne preparaty		Empliciti 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Empliciti 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Elotuzumab jest immunostymulującym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, którego działanie jest specyficznie ukierunkowane na białko należące do rodziny cząsteczek sygnalizujących aktywację limfocytów 7 (SLAMF7). Ekspresja białka SLAMF7 jest bardzo wysoka w komórkach szpiczaka mnogiego, niezależnie od nieprawidłowości cytogenetycznych. Ekspresja białka SLAMF7 jest obserwowana również w komórkach NK (ang. <i>natural killer</i>, NK), prawidłowych komórkach</p>

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat EloPd

plazmatycznych i innych komórkach układu odpornościowego, w tym w niektórych podgrupach limfocytów T, monocytach, limfocytach B, makrofagach i pDC (plazmacytoidalne komórki dendrytyczne), lecz nie jest wykrywana w prawidłowych tkankach mięszowych ani krwiotwórczych komórkach macierzystych.

Elotuzumab bezpośrednio aktywuje komórki NK zarówno poprzez szlak SLAMF7, jak i receptory Fc, wzmacniając działanie przeciwszpiczakowe w warunkach in vitro. Działanie elotuzumabu jest również skierowane na białko SLAMF7 w komórkach szpiczakowych i przez interakcję z receptorami Fc na specyficznych komórkach układu immunologicznego przyczynia się do zabijania komórek szpiczakowych na drodze cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), w której pośredniczą komórki NK i na drodze fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *macrophage mediated antibody dependant cellular phagocytosis* - ADCP), w której uczestniczą makrofagi. W modelach nieklinicznych elotuzumab wykazywał działanie synergiczne, gdy był stosowany w połączeniu z lenalidomidem, pomalidomidem lub bortezomibem.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę (PK) elotuzumabu badano u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Elotuzumab wykazuje nieliniową PK ze zmniejszeniem klirensu wraz ze zwiększeniem dawki od 0,5 do 20 mg/kg mc.

Wchłanianie

Elotuzumab jest podawany drogą dożylną i dlatego jest natychmiast i całkowicie biodostępny.

Dystrybucja

Średnia geometryczna objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym elotuzumabu w zalecanym schemacie dawkowania w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub pomalidomidem i deksametazonem wynosiła odpowiednio 5,7 L [współczynnik zmienności (CV): 23%] i 5,6 L (CV: 21%).

Metabolizm

Nie opisano szlaków metabolicznych elotuzumabu. Ponieważ elotuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG, oczekuje się, że będzie on rozkładany na niewielkie peptydy i aminokwasy w szlakach katabolicznych.

Eliminacja

Średnia geometryczna klirensu całkowitego w stanie stacjonarnym elotuzumabu w dawce 10 mg/kg mc. (w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem) wynosiła 0,194 L/dobę (CV: 62,9%). Po przerwaniu stosowania elotuzumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem stężenia elotuzumabu zmniejszą się do około 3% (około 97% eliminacja z organizmu oszacowana na podstawie 5 okresów półtrwania) przewidzianego dla populacji maksymalnego stężenia w surowicy w stanie równowagi dynamicznej przed upływem 3 miesięcy.

Specjalne populacje

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji 440 pacjentów, klirens elotuzumabu zwiększał się wraz ze wzrostem mc., co potwierdza zasadność określania dawki w oparciu o masę ciała. Z analizy farmakokinetyki populacyjnej wynika, że następujące czynniki nie miały znaczącego klinicznie wpływu na klirens elotuzumabu: wiek, płeć, rasa, wyjściowa aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenie albumin, zaburzenia czynności nerek, łagodne zaburzenia czynności wątroby i skojarzone podanie z lenalidomidem i deksametazonem lub pomalidomidem i deksametazonem. Eliminacja elotuzumabu warunkowana wiązaniem się z komórkami docelowymi rosła wraz ze zwiększeniem stężenia białka monoklonalnego w surowicy.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby oceniano farmakokinetykę elotuzumabu stosowanego w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (badanie CA204007) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu (klasyfikowanym na podstawie wartości CrCl). Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę elotuzumabu oceniano u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CrCl > 90 ml/min; N = 8), z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagającymi dializy (CrCl < 30 ml/min; N = 9) lub ze schyłkową niewydolnością nerek z konieczną dializą (CrCl < 30 ml/min; N = 9). Nie stwierdzono klinicznie

Opis komparatora –schemat EloPd

Wskazanie

istotnych różnic w farmakokinetyce elotuzumabu między pacjentami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wymagającymi dializy lub nie) i pacjentami z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Empliciti jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które jest głównie eliminowane na drodze katabolizmu. Dlatego też prawdopodobieństwo, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na jego klirens, jest niewielkie. Wpływ zaburzeń czynności wątroby na klirens produktu Empliciti oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby ($TB \leq GGN$ i aktywność AspAT $> GGN$, bądź stężenie $TB < 1$ do $1,5 \times GGN$ i dowolna aktywność AspAT; $N = 33$). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w zakresie klirensu produktu Empliciti między pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano produktu Empliciti u pacjentów z umiarkowanymi (stężenie $TB > 1,5$ do $3 \times GGN$ oraz dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie $TB > 3 \times GGN$ oraz dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 4.2 ChPL).

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

Premedykacja w celu zapobiegania reakcjom związanym z podaniem wlewu (ang. *infusion related reaction*, IRR)

U pacjentów należy zastosować następującą premedykację na 45–90 minut przed podaniem wlewu produktu Empliciti (patrz punkt 4.4 ChPL):

- Deksametazon 8 mg dożylnie
- Antagonista receptora H1: difenhydramina (25–50 mg doustnie lub dożylnie) bądź równoważną ilość innego antagonisty receptora H1.
- Antagonista receptora H2: ranitydyna (50 mg dożylnie lub 150 mg doustnie) bądź równoważną ilość innego antagonisty receptora H2.
- Paracetamol (650–1 000 mg doustnie).

Postępowanie w przypadku IRR

W przypadku wystąpienia IRR stopnia ≥ 2 . podczas podawania produktu Empliciti wlew należy przerwać. Po zmniejszeniu nasilenia reakcji do stopnia ≤ 1 . wlew produktu Empliciti należy wznowić z prędkością 0,5 ml/min i można go stopniowo zwiększać w tempie 0,5 ml/min co 30 minut, monitorując jego tolerancję do prędkości wlewu, przy jakiej wystąpiła IRR. Jeśli nie nastąpi nawrót IRR, można kontynuować zwiększanie prędkości wlewu (patrz Tabele 3. i 4. ChPL).

Dawkowanie i sposób podawania

U pacjentów, u których wystąpiła IRR, należy monitorować parametry życiowe co 30 minut przez 2 godziny po zakończeniu wlewu produktu Empliciti. W przypadku ponownego wystąpienia IRR, wlew produktu Empliciti należy przerwać i nie wznowiać już tego dnia (patrz punkt 4.4). Bardzo ciężkie IRR (stopnia ≥ 3 .) mogą wymagać całkowitego zakończenia terapii produktem Empliciti i zastosowania leczenia doraźnego.

Dawkowanie w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem

Czas trwania każdego cyklu leczenia wynosi 28 dni, schemat dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej. Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nietolerowanych objawów toksyczności. Zalecana dawka produktu Empliciti wynosi 10 mg/kg mc., podawana dożylnie co tydzień w 1., 8., 15. i 22. dniu przez pierwsze dwa cykle, a następnie 20 mg/kg mc. podawane w 1. dniu każdego cyklu leczenia. Zalecana dawka pomalidomidu wynosi 4 mg doustnie, raz na dobę, w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu produktu Empliciti, gdy podawane są w tym samym dniu.

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

- W dniach, w których podawany jest produkt Empliciti, pacjentom w wieku ≤ 75 lat należy podać deksametazon w dawce 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu produktu Empliciti oraz w dawce 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu produktu Empliciti, a w przypadku pacjentów w wieku > 75 lat należy podać deksametazon w dawce 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu produktu Empliciti oraz w dawce 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu produktu Empliciti.

Opis komparatora –schemat EloPd

- W dni, w które produkt Empliciti nie jest podawany, natomiast zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu (8., 15. i 22. dzień cyklu 3. i wszystkich kolejnych cyklach), deksametazon należy podawać w dawce 40 mg doustnie pacjentom w wieku ≤ 75 lat i w dawce 20 mg doustnie pacjentom w wieku > 75 lat.

Cykl	28-dniowe cykle 1. i 2.				28-dniowe cykle 3. i kolejne			
Dzień cyklu	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.
Premedykacja	X	X	X	X	X			
Empliciti (mg/kg mc.) podanie dożylnie	10	10	10	10	20			
Pomalidomid (4 mg) podanie doustne		1-21 dzień				1-21 dzień		
Deksametazon (mg) podanie dożylnie	8	8	8	8	8			
Deksametazon (mg) podanie doustne ≤ 75 roku życia	28	28	28	28	28	40	40	40
Deksametazon (mg) podanie doustne > 75 roku życia	8	8	8	8	8	20	20	20
Dzień cyklu	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.

Dodatkowe informacje dotyczące pomalidomidu i deksametazonu można znaleźć w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Instrukcje dotyczące prędkości podawania wlewu zamieszczono poniżej w punkcie Sposób podawania.

Opóźnienie podania dawki, przerwanie lub całkowite zakończenie leczenia W przypadku opóźnienia, przerwania lub całkowitego zakończenia podawania jednego leku ze schematu, leczenie pozostałymi produktami leczniczymi można kontynuować zgodnie ze schematem. Natomiast w przypadku opóźnienia lub odstawienia doustnego lub dożylnego deksametazonu, decyzja o dalszym podawaniu produktu Empliciti powinna być oparta na ocenie klinicznej (np. ryzyka reakcji nadwrażliwości) (patrz punkt 4.4 ChPL).

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu Empliciti u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2 ChPL). Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Empliciti u pacjentów w wieku ≥ 85 lat są bardzo ograniczone. Podczas stosowania z pomalidomidem dawkę deksametazonu należy dostosować do wieku pacjenta. Patrz powyżej, Podawanie deksametazonu u dorosłych w wieku ≤ 75 lat i w wieku > 75 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki produktu Empliciti u pacjentów z łagodnymi [klirens kreatyniny (CrCl) = 60–89 ml/min], umiarkowanymi (CrCl = 30–59 ml/min) lub ciężkimi (CrCl < 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek bądź schyłkową, wymagającą dializy, niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu Empliciti u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [stężenie bilirubiny całkowitej (TB) \leq od górnej granicy normy (GGN) i aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $>$ GGN, bądź stężenie TB < 1 do $1,5 \times$ GGN i dowolna aktywność AspAT). Nie badano produktu Empliciti u pacjentów z umiarkowanymi (stężenie TB $> 1,5$ do $3 \times$ GGN oraz dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie TB $> 3 \times$ GGN oraz dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat EloPd

Nie ma uzasadnienia stosowania produktu Empliciti u dzieci i młodzieży we wskazaniu szpiczak mnogi.

Sposób podawania

Produkt Empliciti przeznaczony jest tylko do stosowania dożylnego.

Prędkość wlewu leku Empliciti 10 mg/kg mc.

Podawanie roztworu po rekonstytucji i rozcieńczeniu należy rozpocząć z prędkością wlewu 0,5 ml/min. Jeśli wlew jest dobrze tolerowany, można zwiększać stopniowo prędkość podawania w sposób opisany w tabeli poniżej. Maksymalna prędkość wlewu nie powinna być większa niż 5 ml/min.

Cykl 1., Dawka 1.		Cykl 1., Dawka 2.		Cykl 1., Dawka 3. i 4. i wszystkie kolejne cykle
Odstęp czasowy	Prędkość	Odstęp czasowy	Prędkość	Prędkość
0–30 min	0,5 ml/min	0–30 min	3 ml/min	
30–60 min	1 ml/min	≥ 30 min	4 ml/min*	5 ml/min*
≥ 60 min	2 ml/min*	-	-	

* Taką prędkość podawania należy utrzymać do zakończenia wlewu.

Prędkość wlewu leku Empliciti 20 mg/kg mc.

Podawanie roztworu po rekonstytucji i rozcieńczeniu należy rozpocząć z prędkością wlewu 3 ml/min. Jeśli wlew jest dobrze tolerowany, można zwiększać stopniowo prędkość podawania w sposób opisany w tabeli poniżej. Maksymalna prędkość wlewu nie powinna być większa niż 5 ml/min. U pacjentów, którzy osiągną szybkość 5 ml/min dla dawki 10 mg/kg mc. należy zmniejszyć szybkość wlewu do 3 ml/min podczas pierwszego wlewu dawki 20 mg/kg mc.

1. dawka		2. dawka i kolejne
Odstęp czasowy	Prędkość	Prędkość
0–30 min	3 ml/min	
≥ 30 min	4 ml/min	5 ml/min*

* Taką prędkość podawania należy utrzymać do zakończenia wlewu.

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

Przed rozpoczęciem terapii należy zapoznać się z treścią Charakterystyk Produktów Leczniczych lenalidomidu, pomalidomidu i deksametazonu stosowanych w skojarzeniu z produktem Empliciti

Identyfikowalność

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

IRR

U pacjentów otrzymujących elotuzumab zgłaszano IRR (patrz punkt 4.8 ChPL). Przed podaniem wlewu produktu Empliciti należy zastosować premedykację złożoną z deksametazonu, antagonisty receptora H1, antagonisty receptora H2 i paracetamolu (patrz punkt 4.2 ChPL Premedykacja). Częstość występowania IRR była znacznie

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat EloPd

większa u pacjentów, u których nie stosowano premedykacji. Jeśli nasilenie któregokolwiek z objawów IRR osiągnie stopień ≥ 2 ., należy przerwać podawanie wlewu produktu Empliciti i zastosować odpowiednie farmakologiczne leczenie objawowe. Należy monitorować parametry życiowe co 30 minut przez 2 godziny po zakończeniu wlewu produktu Empliciti. Po ustąpieniu reakcji (objawy stopnia ≤ 1 .) można wznowić podawanie wlewu produktu Empliciti z początkową prędkością 0,5 ml/min. Jeżeli nie nastąpi nawrót objawów, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać co 30 minut do maksymalnej prędkości 5 ml/min (patrz punkt 4.2 ChPL Sposób podawania). Bardzo ciężkie IRR mogą powodować konieczność całkowitego zakończenia terapii produktem Empliciti i zastosowania leczenia doraźnego. Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi IRR mogą przyjmować produkt Empliciti we wlewie ze zmniejszoną prędkością i pod starannym nadzorem (patrz punkt 4.2 ChPL Sposób podawania).

Warunki stosowania produktów leczniczych stosowanych z produktem Empliciti

Empliciti jest stosowany w połączeniu z innymi produktami leczniczymi; z tego względu warunki stosowania tych produktów leczniczych obowiązują również w odniesieniu do terapii skojarzonej. Przed rozpoczęciem terapii należy zapoznać się z treścią Charakterystyk Produktów Leczniczych wszystkich produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Empliciti.

Zakażenia

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim częstość występowania wszystkich zakażeń, w tym zapalenia płuc, była większa w przypadku pacjentów leczonych 7 produktem Empliciti (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy monitorować, a zakażenia leczyć zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

Wtórne złośliwe nowotwory pierwotne (ang. *second primary malignancies*, SPM)

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w którym porównywano leczenie produktem Empliciti w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem z terapią lenalidomidem i deksametazonem (badanie CA204004), częstość występowania SPM, a w szczególności guzów litych i nieczerniakowego raka skóry, była większa w przypadku pacjentów leczonych produktem Empliciti (patrz punkt 4.8 ChPL). Wiadomo, że przypadki SPM są związane z ekspozycją na lenalidomid, która była przedłużona w przypadku pacjentów leczonych produktem Empliciti w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z pacjentami stosującymi lenalidomid i deksametazon. Odsetek hematologicznych nowotworów złośliwych był taki sam w obu leczonych grupach. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia rozwoju SPM.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 3,92 mg sodu w fiolce 300 mg lub 5,23 mg w fiolce 400 mg, co odpowiada 0,2% lub 0,3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

8.5.2.2.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 2.9.3 oraz w załączniku 8.6..

Kyprolis (karfilzomib)

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

8.5.2.3 Opis komparatora – schemat Kd i KRd

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

Tabela 55. Opis komparatora – schemat Kd i KRd.

		Opis komparatora –schemat Kd i KRd
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</i>

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

endopeptidase complex-like 1) 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.

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 farmakokinetyczneWchłanianie

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 oznaczonymi 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 wydalone 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 asparaginianowa [AspAT] \leq GGN, n = 10), z łagodnymi zaburzeniami

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

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/m^2 pc. w dniach 1. i 2. oraz w dawce 27 mg/m^2 pc. w dniach 8., 9., 15. i 16. cyklu 1. Jeśli był dobrze tolerowany, pacjenci, począwszy od cyklu 2. otrzymywali dawkę 56 mg/m^2 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/m^2 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/m^2 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 ($CrCL > 80 \text{ ml/min.}$, $n = 12$); łagodnymi ($CrCL 50-80 \text{ ml/min.}$, $n = 12$), umiarkowanymi ($CrCL 30-49 \text{ ml/min.}$, $n = 10$) i ciężkimi ($CrCL < 30 \text{ ml/min.}$, $n = 8$) 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/m^2 pc. Dane farmakokinetyczne były zbierane od pacjentów po podaniu dawki 15 mg/m^2 pc. w cyklu 1. oraz dawki 20 mg/m^2 pc. w cyklu 2. Drugie badanie zostało przeprowadzone w grupie 23 pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim, z klirensiem kreatyniny $\geq 75 \text{ ml/min.}$ ($n = 13$) 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/m^2 pc. w postaci 30-minutowej infuzji w dniu 16. cyklu 1. oraz dawki 56 mg/m^2 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/m^2 pc. w dniu 1. cyklu 1. dla łagodnych, umiarkowanych oraz ciężkich zaburzeń czynności nerek i pacjentów przewlekłe 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/m^2 pc. w dniu 16. cyklu 1. oraz dla dawki 56 mg/m^2 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.

Wskazanie

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 $2,2 \text{ m}^2$ powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla pc. wynoszącego $2,2 \text{ m}^2$. Zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki.

Dawkowanie i sposób podawania

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) (tabela poniżej). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

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 56. 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.	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										
	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	-

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

	Opis komparatora –schemat Kd i KRd											
	Lenalidomid 25 mg na dobę											
	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.]	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-	
Deksametazon [mg]	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomid	25 mg na dobę											

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

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 57. 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 [mg/m ² pc.]	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

Deksametazon [mg]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Cykle 2 i wszystkie 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.	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.

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 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.

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

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

Tabela 58. 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. ○ 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)	
<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). ○ 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 skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem
w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

- 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 59. 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 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 klirensiem 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

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

Przeciwwskazania

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 wstrzykiwań bezpośrednio przed i po podaniu produktu Kyprolis.

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

- 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 ciężarowych 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 objęściowego 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.

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 zawału mięśnia sercowego i z niekontrolowanymi farmakologicznie nieprawidłowymi zmianami przewodzenia impulsów w sercu. U tych pacjentów

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

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 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 dawkę lub przerwać stosowanie leku.

Zespół rozpadu guza

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

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 wewnętrzczaszkowy), 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, 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 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 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.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

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 badaniem 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 soduKyprolis 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 cyklodekstrynyKyprolis 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Kd i KRd	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	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.
	<i>Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji</i>
	Produkt leczniczy zawiera 1500 mg cyklodekstryny (soli sodowej eteru sulfobutylowego 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 sulfobutylowego 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.

8.5.2.3.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 2.9.3 oraz w załączniku 8.6.

Kyprolis (karfilzomib)

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

8.5.2.4 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 60. Opis komparatora –schemat Pd i PVd.

Opis komparatora –schemat Pd i PVd	
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>Produkt leczniczy Imnovid 1 mg kapsułki twarde</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/13/850/001 • EU/1/13/850/005 <p>Produkt leczniczy Imnovid 2 mg kapsułki twarde</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/13/850/002 • EU/1/13/850/006 <p>Produkt leczniczy Imnovid 3 mg kapsułki twarde</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/13/850/003 • EU/1/13/850/007 <p>Produkt leczniczy Imnovid 4 mg kapsułki twarde</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/13/850/004 • EU/1/13/850/008
Daty	<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 sierpnia 2013 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11/07/2018</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p> <p>10 stycznia 2022 r.</p>

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

Grupa farmakoterapeutyczna	leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne
Kod ATC	L04AX06
Dostępne preparaty	<p>Imnovid 1 mg kapsułki twarde</p> <p>Imnovid 2 mg kapsułki twarde</p> <p>Imnovid 3 mg kapsułki twarde</p> <p>Imnovid 4 mg kapsułki twarde</p>
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> <p>W obecności pomalidomidu w warunkach <i>in vitro</i> białka substratowe Aiolos i Ikaros są przeznaczane do ubikwitynacji i w konsekwencji degradacji, co prowadzi do bezpośrednich działań cytotoksycznych i immunomodulacyjnych. W warunkach <i>in vivo</i> leczenie pomalidomidem prowadziło do zmniejszenia stężenia białka Ikaros u pacjentów z nawrotowym, opornym na lenalidomid szpiczakiem mnogim.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>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</p> <p>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.</p> <p><u>Dystrybucja</u></p>

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

Pozorna objętości dystrybucji (Vd/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 Tmax) 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.

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 hydrolytyczne- 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

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

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 C_{max} 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, K_a 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 ≥ 60 ml/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (eGFR ≥ 30 do ≤ 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 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

Wskazanie**Kyprolis (karfilzomib)**

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

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

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									
		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.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

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 wznawiania 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 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 pacjentówPacjenci 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.

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem: Nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu. 8 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 x 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-Pugh'a), 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.

- 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

Przeciwwskazania**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania****Kyprolis (karfilzomib)**

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

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

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,
- 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.

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

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

U kobiet mogących zajść w ciążę 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 zajść w ciążę, 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 zajść w ciążę, 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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

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 karty 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 zajść w ciążę powinno nastąpić w ciągu 7 dni po wystawieniu recepty, po przeprowadzeniu nadzorowanego przez pracownika opieki zdrowotnej testu ciążowego z wynikiem negatywnym. Kobietom mogącym zajść 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.

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). 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.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

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) wykluczono 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 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 wystąpi ostry atak lub pogorszenie objawów ze strony płuc, należy starannie zdiagnozować w celu wykluczenia śródmiąższowej choroby płuc. Leczenie pomalidomidem należy

Opis komparatora –schemat Pd i PVd

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 wieloogniskowa leukoencefalopatia (PWL)

W związku ze stosowaniem pomalidomidu zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, w tym również przypadki śmiertelne. PWL była zgłaszana od kilku miesięcy do kilku lat po rozpoczęciu leczenia pomalidomidem. Przypadki te zwykle zgłaszano u pacjentów przyjmujących jednocześnie deksametazon lub wcześniej leczonych inną chemioterapią immunosupresyjną. Lekarze powinni monitorować pacjentów w regularnych odstępach czasu, a także uwzględnić PWL w diagnostyce różnicowej u osób z nowymi lub nasilającymi się objawami neurologicznymi oraz objawami kognitywnymi lub behawioralnymi. Lekarze powinni również doradzić pacjentom, aby poinformowali oni swoich partnerów lub opiekunów o tym, że są w trakcie leczenia, ponieważ osoby trzecie mogą zauważyć objawy, których pacjent nie jest świadomy.

Ocena PWL powinna opierać się na badaniu neurologicznym, obrazowaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego i analizie płynu mózgowo-rdzeniowego pod kątem DNA wirusa JC (JCV) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) lub biopsji mózgu z badaniem w kierunku JCV. Ujemny wynik badania PCR w kierunku JCV nie wyklucza PWL. Jeśli nie będzie możliwe postawienie innej diagnozy, mogą być uzasadnione dodatkowe badania kontrolne i oceny.

Jeśli zachodzi podejrzenie PWL, należy wstrzymać dalsze podawanie leku do momentu jej wykluczenia. Jeśli badanie potwierdza PWL, podawanie pomalidomidu musi zostać natychmiast przerwane.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej kapsułce, więc zasadniczo nie zawiera sodu.

Informacje na temat innych produktów leczniczych podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Imnovid można znaleźć w odpowiedniej ChPL.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy, którzy mają doświadczenie w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

8.5.2.4.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 2.9.3. oraz w załączniku 8.6.

Kyprolis (karfilzomib)

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

8.5.2.5 Opis schematu Rd

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

Tabela 61. 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 • EU/1/07/391/012 <p>Revlimid 10 mg kapsułki twarde</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/07/391/002 • EU/1/07/391/010 <p>Revlimid 15 mg kapsułki twarde</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/07/391/003 • EU/1/07/391/011

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Rd	
	<p>Revlimid 20 mg kapsułki twarde</p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/07/391/009 • EU/1/07/391/013 <p>Revlimid 25 mg kapsułki twarde</p> <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:</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2007</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2017</p> <p>25 listopada 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	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Mechanizm działania Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. <i>deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1</i>), 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.</p> <p>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 proerytropoetyczne. Lenalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i</p>

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Rd

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 płaszczą.

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 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.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Rd

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 klirensem 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 Cmax 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.
- 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 wznowianiu leczenia, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia, lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem.

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Rd

- 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.

Dawkowanie

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

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

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 wznowiać 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

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Rd

Przeciwwskazania

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. Kapsulek 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 znanym 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.

Kryteria określające kobiety niemogące zajść w ciążę Pacjentka lub partnerka pacjenta jest uznawana za mogącą zajść w ciążę, chyba że spełnia co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- wiek \geq 50 lat i naturalny brak menstruacji przez \geq 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;

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Rd

- 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 szczególne 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

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 potwierdzonej 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;

Opis komparatora –schemat Rd

- 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 umieszczania 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 umieszczania 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

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 ciążowych. 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

Opis komparatora –schemat Rd

Programie Zapobiegania Cięży, 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 zajść w ciążę powinno nastąpić w czasie 7 dni od wystawienia recepty, po przeprowadzeniu nadzorowanego przez pracownika ochrony zdrowia testu ciążowego z wynikiem negatywnym. Kobietom mogącym zajść 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 płaszczą leczenie lenalidomidem w monoterapii było związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej) w porównaniu do pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu (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 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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Rd

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

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

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Rd

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 podstawniokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych SPM były to guzy lite.

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.

Opis komparatora –schemat Rd

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 zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby i mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby. Mechanizm ciężkiej hepatotoksyczności wywoływanej lekami jest nieznan, jednak w niektórych przypadkach, przebyte wirusowe zapalenie wątroby, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych oraz terapia antybiotykowa mogą stanowić czynniki ryzyka.

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. 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

Opis komparatora –schemat Rd

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.

8.5.2.5.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 2.9.3 oraz w załączniku 8.6.

Kyprolis (karfilzomib)

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

8.5.2.6 Opis komparatora – schemat Vd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Bortezomib Accord z dnia 25 marca 2022 r. (*ChPL Bortezomib Accord 2022*), w której przedstawiono dawkowanie dla schematu Vd.

Tabela 62. Opis komparatora –schemat Vd.

Opis komparatora –schemat Vd	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p>
Daty	<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p>
	<p>Grupa farmakoterapeutyczna</p> <p>Kod ATC</p> <p>Dostępne preparaty</p> <p>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>
	<p>Accord Healthcare S.L.U.</p> <p>World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Hiszpania</p> <ul style="list-style-type: none"> EU/1/15/1019/002 EU/1/15/1019/001 <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20/07/2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04/2020</p> <p>25 marca 2022 r.</p> <p>Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe</p> <p>L01XG01</p> <p>Bortezomib Accord 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Bortezomib Accord 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań</p> <p>Właściwości farmakodynamiczne Mechanizm działania</p> <p>Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci.</p>

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Vd

Bortezomib jest wysoce selektywnym związkiem dla proteasomu. W stężeniach 10 μmoli bortezomib nie hamuje żadnego z wielu różnych receptorów i badanych proteaz. Jest jednocześnie ponad 1500 razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano *in vitro*. Wykazano, że bortezomib rozłącza się z połączenia z proteasomem w czasie okresu półtrwania $t_{1/2}$ wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest odwracalne.

Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych, kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B [ang. nuclear factor kappa B (NF-kB)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-kB jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływania między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.

Z doświadczeń wynika, że bortezomib działa cytotoksycznie na wiele różnych typów komórek nowotworowych. Ponadto, komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na prowadzące do apoptozy działanie spowodowane hamowaniem proteasomu niż komórki zdrowe. Bortezomib *in vivo* powoduje spowolnienie wzrostu nowotworu w licznych nieklinicznych modelach nowotworów, w tym w szpiczaku mnogim.

Dane dotyczące bortezomibu pochodzące z badań *in vitro* i *ex vivo* oraz modeli zwierzęcych sugerują, że zwiększa on różnicowanie i czynność osteoblastów oraz hamuje czynność osteoklastów. Efekty te stwierdzano u pacjentów ze szpiczakiem mnogim z zaawansowaną chorobą osteolityczną i leczonych bortezomibem.

Właściwości farmakokinetyczne**Wchłanianie**

Po jednorazowym dożylnym szybkim podaniu dawki 1,0 mg/m^2 lub 1,3 mg/m^2 (w bolusie) 11 pacjentom ze szpiczakiem mnogim i wartościami klirensu kreatyniny większymi od 50 ml/min , średnie po pierwszej dawce maksymalne osoczone stężenia bortezomibu wynosiły, odpowiednio, 57 i 112 ng/ml . Po kolejnych dawkach średnie maksymalne stężenia osoczone mieściły się w zakresie od 67 do 106 ng/ml dla dawki 1,0 mg/m^2 i od 89 do 120 ng/ml dla dawki 1,3 mg/m^2 .

Po szybkim dożylnym lub podskórnym podaniu dawki 1,3 mg/m^2 pacjentom ze szpiczakiem mnogim ($n = 14$ w grupie dożylnej, $n = 17$ w grupie podskórnej), całkowity wpływ na organizm po podaniu powtórnej dawki (AUC_{last}) był równy dla podania podskórnego i dożylnego. Stężenie C_{max} po podaniu SC (20,4 ng/ml) było mniejsze niż po podaniu IV (223 ng/ml). Średnia geometryczna wskaźnika AUC_{last} wyniosła 0,99 a 90% przedziały ufności wyniosły 80,18%- 122,80%.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V_d) bortezomibu wynosiła od 1659 do 3294 l po jednorazowym i wielokrotnym podawaniu dożylnie dawek 1,0 mg/m^2 lub 1,3 mg/m^2 pacjentom ze szpiczakiem mnogim. Sugeruje to, że bortezomib ulega znaczącej dystrybucji do tkanek obwodowych. W przedziale stężeń bortezomibu od 0,01 do 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, zbadany w warunkach *in vitro* stopień wiązania z białkami osocza krwi człowieka wynosił średnio 82,9%. Frakcja bortezomibu związanej z białkami osocza nie była zależna od stężenia produktu.

Metabolizm

Badania *in vitro* przeprowadzone na ludzkich mikrosomach wątrobowych oraz ludzkich izoenzymach cytochromu P450, uzyskanych metodą ekspresji cDNA wykazują, że bortezomib jest pierwotnie metabolizowany metodą oksydacji przez enzymy cytochromu P450: 3A4, 2C19 i 1A2. Głównym szlakiem metabolicznym jest deboronacja do dwóch metabolitów, które następnie podlegają hydroksylacji do kilku metabolitów. Deboronowane metabolity bortezomibu są nieaktywne jako inhibitory proteasomu 26S.

Eliminacja

Średni okres połowicznej eliminacji ($t_{1/2}$) bortezomibu podawanego w dawkach wielokrotnych wynosił od 40 do 193 godzin. Bortezomib eliminowany jest szybciej po podaniu pierwszej dawki niż po zastosowaniu kolejnych dawek. Średnie wartości klirensu całkowitego wynosiły 102 i 112 l/h po podaniu pierwszej dawki, odpowiednio dla dawek 1,0 mg/m^2 i 1,3 mg/m^2 oraz od 15 do 32 l/h i od 18 do 32 l/h po kolejnych dawkach, odpowiednio: 1,0 mg/m^2 i 1,3 mg/m^2 .

Opis komparatora –schemat Vd

Specjalne grupy pacjentów**Zaburzenia czynności wątroby**

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę bortezomibu oceniano w badaniu Fazy I podczas pierwszego cyklu terapii u 61 pacjentów, głównie z guzami litymi i zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia z zastosowaniem dawek bortezomibu w zakresie od 0,5 do 1,3 mg/m². Porównując do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, łagodne zaburzenia czynności wątroby nie powodowały zmian znormalizowanego do dawki AUC bortezomibu. Jednakże, znormalizowane do dawki średnie wartości AUC zwiększyły się o około 60% u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zalecana jest mniejsza dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Tych pacjentów należy dokładnie obserwować (patrz punkt 4.2 Tabela 6 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u pacjentów z różnego stopnia nasileniem zaburzeń czynności nerek, którzy byli klasyfikowani zgodnie z poziomem wartości klirensu kreatyniny (CrCL) do następujących grup: norma (CrCL ≥60 ml/min/1,73 m², n=12), łagodne (CrCL=40-59 ml/min/1,73 m², n=10), umiarkowane (CrCL=20-39 ml/min/1,73 m², n=9) i ciężkie (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n=3). Do badania włączono także grupę pacjentów dializowanych, u których podawano lek po dializie (n=8). Pacjentom podawano dożylnie dawki 0,7 do 1,3 mg/m² pc. produktu Bortezomib Accord dwa razy w tygodniu. Parametry farmakokinetyczne bortezomibu (znormalizowane względem dawki pole pod krzywą AUC i stężenie maksymalne C_{max}) były porównywalne dla wszystkich grup (patrz punkt 4.2 ChPL).

Wiek

Właściwości farmakokinetyczne bortezomibu ustalono, podając 104 dzieciom i młodzieży (2–16 lat) z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) lub ostrą białaczką mieloblastyczną (AML) dwa razy w tygodniu dawki 1,3 mg/m² pc. dożylnie w bolusie. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki klirens bortezomibu zwiększał się wraz ze zwiększeniem powierzchni ciała (pc.). Średnia geometryczna (%CV) klirensu wyniosła 7,79 (25%) L/h/m², objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wyniosła 834 (39%) l/m², a okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł 100 (44%) godzin. Po skorygowaniu wpływu pc. inne parametry demograficzne, takie jak wiek, masa ciała i płeć, nie miały istotnego klinicznie wpływu na klirens bortezomibu. Klirens bortezomibu skorygowany pod względem pc., u dzieci i młodzieży był podobny do stwierdzonego u dorosłych.

Wskazanie

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

Dawkowanie w leczeniu postępującego szpiczaka mnogiego (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia)Skojarzona terapia z deksametazonem

Dawkowanie i sposób podawania

Bortezomib Accord podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Accord powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu leczenia Bortezomib Accord. Pacjenci uzyskujący odpowiedź lub stabilizację choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej, mogą kontynuować to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle. Dodatkowe informacje dotyczące deksametazonu, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Vd

Dostosowanie dawki w terapii skojarzonej u pacjentów z postępującym szpiczakiem mnogim

Przy dostosowywaniu dawki produktu Bortezomib Accord w terapii skojarzonej należy posługiwać się zaleceniami opisanymi poniżej (w ChPL opisano w akapicie monoterapię).

Leczenie bortezomibem należy przerwać na początku jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego 3. stopnia lub na początku jakiegokolwiek toksycznego działania na układ krwiotwórczy 4. stopnia. Nie dotyczy to neuropatii, którą opisano poniżej (patrz też punkt 4.4 ChPL). Po ustąpieniu działań toksycznych, leczenie bortezomibem można ponownie rozpocząć w dawce o 25% niższej (dawka 1,3 mg/m² zmniejszona do 1,0 mg/m²; dawka 1,0 mg/m² zmniejszona do 0,7 mg/m²). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub dojdzie do ich powrotu po podaniu najmniejszej dawki produktu, należy rozważyć zakończenie stosowania bortezomibu, chyba że korzyści z leczenia wyraźnie przeważą nad ryzykiem.

Ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia

Tabela poniżej (patrz punkt 4.4 ChPL) zawiera wskazówki, którymi należy kierować się lecząc pacjentów, u których występują ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia związane z przyjmowaniem bortezomibu. Pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowała ciężka neuropatia, mogą być leczeni bortezomibem tylko po starannej ocenie ryzyka i korzyści wynikających z leczenia.

Zalecane* modyfikacje dawkowania u pacjentów z neuropatią związaną z przyjmowaniem Bortezomib Accord:

Stopień neuropatii	Modyfikacja dawkowania
Stopnia 1. (bezobjawowa; zniesienie odruchów ze ścięgien głębokich lub parestezje) bez występowania bólu lub utraty funkcji	Brak
Stopnia 1. z bólem lub Stopnia 2. (objawy umiarkowane; ograniczające złożone czynności życia codziennego (ADL)**)	Redukcja dawki Bortezomib Accord do 1,0 mg/m ² lub zmiana schematu leczenia Bortezomib Accord na 1,3 mg/m ² raz w tygodniu
Stopnia 2. z bólem lub Stopnia 3. (ciężkie objawy; ograniczające czynności życia codziennego (ADL) w zakresie samoopieki ***)	Należy przerwać leczenie produktem Bortezomib Accord do momentu ustąpienia objawów toksycznych. Po ustąpieniu objawów toksyczności leczenie produktem Bortezomib Accord należy rozpocząć ponownie w zredukowanej do 0,7 mg/m ² dawce, raz w tygodniu
Stopnia 4. (następstwa zagrażające życiu; wskazana jest natychmiastowa interwencja) i (lub) ciężka neuropatia autonomiczna	Należy odstawić produkt Bortezomib Accord

* W oparciu o badania kliniczne II i III fazy nad modyfikacją dawkowania w leczeniu szpiczaka mnogiego oraz doświadczenia zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Stopniowanie w oparciu o kryteria toksyczności NCI CTCAE v 4.0.

** złożone czynności życia codziennego (ang. *Instrumental Activities of Daily Living*): odnosi się do przygotowywania posiłków, zakupów artykułów spożywczych lub ubrań, używania telefonu, używania pieniędzy itp.;

*** czynności życia codziennego w zakresie samoopieki (ang. *Self care Activities of Daily Living*): odnosi się do kąpieli, ubierania się i rozbierania, samodzielnego jedzenia, korzystania z toalety, przyjmowania leków, stanu nieobłożnego.

Szczególne grupy pacjentów***Pacjenci w podeszłym wieku***

Brak danych sugerujących konieczność dostosowywania dawki produktu u pacjentów powyżej 65. roku życia ze szpiczakiem mnogim lub z chłoniakiem z komórek plazmacza. Brak badań dotyczących stosowania bortezomibu u pacjentów w podeszłym wieku z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do

Opis komparatora –schemat Vd

chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. Dlatego nie można opracować zaleceń dawkowania dla tej populacji. W badaniu u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, 42,9% pacjentów otrzymujących bortezomib było w wieku od 65 do 74 lat, a 10,4% miało co najmniej 75 lat. W drugiej grupie pacjentów oba schematy BzR-CAP oraz R-CHOP były gorzej tolerowane (patrz punkt 4.8 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki i powinni oni otrzymywać zalecaną dawkę. Pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt Bortezomib Accord należy zacząć podawać w zmniejszonej dawce 0,7 mg/m² we wstrzyknięciach podczas pierwszego cyklu terapii. Następnie, w zależności od tolerancji pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m², lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m² (Patrz tabela poniżej i punkty 4.4 i 5.2 ChPL).

Nasilenie zaburzeń czynności wątroby *	Stężenie bilirubiny	Aktywność AspAT	Dostosowanie dawki początkowej
Łagodne	≤1,0 x GGN	> GGN	Brak
	> 1,0 x – 1,5 x GGN	Jakakolwiek	Brak
Umiarkowane	> 1,5x – 3 x GGN	Jakakolwiek	Zmniejszyć dawkę Bortezomib Accord do 0,7 mg/m ² w pierwszym cyklu terapii. W zależności od tolerancji pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m ² , lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m ²
Ciężkie	> 3 x GGN	Jakakolwiek	

Skróty: AspAT = Aminotransferaza asparaginianowa; GGN= górna granica normy.

* w oparciu o klasyfikację zaburzeń czynności wątroby NCI Organ Dysfunction Working Group (łagodne, umiarkowane, ciężkie).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCL) > 20 ml/min/1,73 m² pc.] farmakokinetyka bortezomibu jest niezmieniona; dlatego nie ma potrzeby dostosowywania dawki u tych pacjentów. Nie wiadomo, czy farmakokinetyka bortezomibu jest zmieniona u pacjentów niedializowanych (CrCL < 20 ml/min/1,73 m² pc.), z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ dializa może zmniejszać stężenie bortezomibu, produkt Bortezomib Accord powinien być podawany po zabiegu dializy (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bortezomibu u dzieci w wieku do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i 5.2 ChPL, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Bortezomib Accord 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny wyłącznie do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych.

Bortezomib Accord 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych.

Produktu Bortezomib Accord nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem.

Wstrzyknięcie dożylnie

Opis komparatora –schemat Vd

Przeciwwskazania

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

Wstrzyknięcie podskórne

Rozcieńczony roztwór produktu Bortezomib Accord należy podawać w postaci podskórnego wstrzyknięcia w udo (prawe lub lewe) lub brzuch (po prawej lub lewej stronie). Roztwór należy wstrzykiwać podskórnie, pod kątem 45-90°. Należy zmieniać strony podczas kolejnych wstrzyknięć.

W razie wystąpienia miejscowej reakcji po wstrzyknięciu podskórnym produktu leczniczego Bortezomib Accord, zaleca się podawać podskórnie roztwór Bortezomib Accord o mniejszym stężeniu (Bortezomib Accord o mocy 3,5 mg należy rozcieńczyć do 1 mg/ml zamiast 2,5 mg/ml) lub zmianę na podawanie dożylnie.

Gdy produkt Bortezomib Accord podaje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z zaleceniami podawania w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL).

- Nadwrażliwość na substancję czynną, boron, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia.
- W przypadku stosowania produktu Bortezomib Accord w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy sprawdzić przeciwwskazania wymienione w ChPL tych produktów.

W przypadku stosowania produktu Bortezomib Accord w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy przed rozpoczęciem leczenia sprawdzić specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania tych produktów, ujęte w ich ChPL. W przypadku stosowania talidomidu należy wykluczyć ciążę u pacjentki i zalecić jej stosowanie metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6 ChPL).

Podanie dooponowe

Stwierdzano zgony po przypadkowym podaniu bortezomibu dooponowo. Bortezomib Accord 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się wyłącznie dożylnie, natomiast Bortezomib Accord 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się dożylnie lub podskórnie. Nie wolno podawać produktu Bortezomib Accord dooponowo.

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

Podczas leczenia bortezomibem bardzo często występują objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w tym: nudności, biegunka, wymioty i zaparcia. Obserwowano niezbyt częste przypadki niedrożności jelit (patrz punkt 4.8 ChPL); z tego względu pacjenci z zaparciami powinni być uważnie monitorowani.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna

Bardzo często leczeniu bortezomibem towarzyszy toksyczność hematologiczna (małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość). W badaniach u pacjentów z nawracającym szpiczakiem mnogim leczonych bortezomibem oraz u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, leczonych bortezomibem w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzR-CAP), jedną z najczęstszych toksyczności hematologicznych była przemijająca trombocytopenia. Liczba płytek krwi była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu bortezomibu i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości. Najmniejsze stwierdzone liczby płytek krwi wynosiły średnio 40% wartości początkowej w badaniach monoterapii szpiczaka mnogiego oraz 50% w badaniu MCL. U pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim nasilenie małopłytkowości było związane z liczbą płytek krwi występującą przed leczeniem: jeżeli początkowe wartości były mniejsze niż 75 000/ μ l, u 90% spośród 21 pacjentów podczas badania stwierdzano liczbę płytek krwi \leq 25 000/ μ l, w tym u 14% pacjentów liczba płytek krwi była poniżej 10 000/ μ l. Natomiast, gdy początkowe wartości liczby płytek krwi były większe niż 75 000/ μ l, tylko u 14% spośród 309 pacjentów stwierdzono w trakcie badania liczbę płytek krwi \leq 25000/ μ l.

U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002), częściej stwierdzano (56,7% vs. 5,8%) trombocytopenię stopnia \geq 3 w grupie leczonej bortezomibem (BzR-CAP) w porównaniu z grupą nie leczoną bortezomibem (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon [R-CHOP]). Obie grupy nie różniły się w zakresie całkowitej

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Vd

częstości zdarzeń krwotocznych (6,3% w grupie BzR-CAP a 5,0% w grupie R-CHOP), a także zdarzeń krwotocznych stopnia 3 i wyższych (BzR-CAP: 4 pacjentów [1,7%]; R-CHOP: 3 pacjentów [1,2%]). W Grupie BzR-CAP, 22,5% pacjentów miało przetoczenia płytek krwi w porównaniu z 2,9% pacjentów w grupie R-CHOP.

Podczas leczenia bortezomibem stwierdzano krwawienia żołądkowo-jelitowe i śródmózgowe. Dlatego należy badać liczbę płytek krwi przed każdym podaniem bortezomibu. Należy wstrzymać leczenie bortezomibem w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej 25 000/ μ l, jak również w razie skojarzenia z melfalanem i prednizonem, jeśli liczba płytek krwi wynosi \leq 30 000/ μ l (patrz punkt 4.2 ChPL). Należy starannie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia.

Podczas leczenia bortezomibem należy często wykonywać pełną morfologię krwi z różnicowaniem, w tym liczbę płytek krwi. W celu leczenia trombocytopenii, jeśli jest to klinicznie wskazane, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi (patrz punkt 4.2 ChPL).

U pacjentów z MCL stwierdzano przemijającą neutropenię odwracalną między cyklami, bez dowodów na skumulowaną neutropenię. Liczba neutrofilów była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu bortezomibu i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. W badaniu LYM-3002, czynniki stymulujące kolonie stosowało 78% pacjentów w ramieniu BzR-CAP i 61% pacjentów w ramieniu R-CHOP. Ponieważ pacjenci z neutropenią mają zwiększone ryzyko zakażeń, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów zakażeń i niezwłocznie leczyć. Zgodnie z lokalnymi standardami, w celu leczenia toksyczności hematologicznych, można stosować czynniki stymulujące kolonie granulocytów. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów w przypadku powtarzających się opóźnień w podaniu cyklu (patrz punkt 4.2 ChPL).

Uczynienie wirusa półpaśca

U pacjentów przyjmujących bortezomib zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, całkowita częstość reaktywacji wirusa półpaśca była częstsza w grupie pacjentów leczonych bortezomib+melfalan+prednizon w porównaniu ze skojarzoną terapią melfalan+prednizon (odpowiednio 14% w porównaniu z 4%). U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002) częstość zakażenia wirusem półpaśca wyniosła 6,7% w ramieniu BzR-CAP i 1,2% w ramieniu R-CHOP (patrz punkt 4.8 ChPL).

Zakażenie i reaktywacja wirusa WZW typu B (HBV)

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

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

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

Neuropatia obwodowa

Bardzo często leczenie bortezomibem wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Obserwowano też przypadki występowania ciężkiej neuropatii ruchowej z towarzyszącą jej lub nie, obwodową neuropatią czuciową. Zapadalność na neuropatię obwodową zwiększa się już po krótkim okresie stosowania leku, a jej największe nasilenie obserwowano w piątym cyklu leczenia.

Pacjentów należy uważnie obserwować w kierunku następujących objawów neuropatii: uczucie pieczenia, hiperestezja, hipostezja, parestezja, uczucie dyskomfortu, ból neuropatyczny lub osłabienie.

Opis komparatora –schemat Vd

W badaniu klinicznym III fazy, które porównywało podawanie bortezomibu w postaci dożylniej z podskórną, częstość występowania zdarzeń neuropatii obwodowej stopnia ≥ 2 wynosiła 24% w grupie wstrzyknięć podskórnych i 41% w grupie wstrzyknięć dożylnych ($p=0,0124$). Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 3 wystąpiła u 6% pacjentów w grupie terapii podskórnej w porównaniu z 16% w grupie terapii dożylniej ($p=0,0264$). Częstość występowania wszystkich stopni neuropatii obwodowej podczas podawania dożylnie bortezomibu była niższa we wcześniejszych badaniach niż w badaniu MMY3021.

Pacjenci, u których stwierdza się wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie przebiegu już istniejącej neuropatii obwodowej, powinni zostać poddani badaniu neurologicznemu. Może być wymagana zmiana dawki, schematu stosowania lub drogi podania na podskórną (patrz punkt 4.2). Stosowano różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie objawowe.

Należy rozważyć wczesną i regularną obserwację objawów i ocenę neurologiczną neuropatii polekowej u pacjentów otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z produktami leczniczymi związanymi z wystąpieniem neuropatii (np. talidomid). Należy także rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Poza neuropatią obwodową, także neuropatia autonomicznego układu nerwowego może przyczynić się do występowania niektórych działań niepożądanych, takich jak: zależne od pozycji ciała niedociśnienie i ciężkie zaparcia z niedrożnością jelit. Dane dotyczące neuropatii autonomicznego układu nerwowego i jej wpływu na wyżej wymienione działania niepożądane są ograniczone.

Drgawki

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

Niedociśnienie

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

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

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

Niewydolność serca

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

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

W badaniach klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego.

Kyprolis (karfilzomib)

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

Opis komparatora –schemat Vd

Choroby płuc

Wśród pacjentów otrzymujących bortezomib w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznannej etiologii, takich jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) (patrz punkt 4.8 ChPL). Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem pacjentów. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia, w celu określenia stanu wyjściowego do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu.

W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (np. kaszel, duszność) należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i wdrożyć właściwe leczenie. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem terapii bortezomibem.

W badaniu klinicznym dwóch pacjentów (z dwóch), otrzymujących dużą dawkę cytarabiny (2 g/m² na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny równocześnie z daunorubicyną i bortezomibem z powodu nawrotu ostrej białaczki szpikowej, zmarło w wyniku ARDS we wczesnym etapie terapii, a badanie zostało zakończone. Dlatego też nie jest zalecane takie leczenie w skojarzeniu z dużą dawką cytarabiny (2 g/m² na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny.

Zaburzenia czynności nerek

Powikłania dotyczące nerek są częste wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie obserwować (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Bortezomib jest metabolizowany przy udziale enzymów wątrobowych. Całkowite narażenie na bortezomib zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; tym pacjentom należy podawać zmniejszone dawki bortezomibu i uważnie obserwować czy nie występują objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).

Reakcje wątroby

U pacjentów otrzymujących bortezomib i towarzyszące produkty lecznicze z powodu poważnych zaburzeń medycznych, w rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie niewydolności wątroby. Inne obserwowane zaburzenia czynności wątroby obejmują zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię oraz zapalenie wątroby. Zmiany te mogą być odwracalne po odstawieniu bortezomibu (patrz punkt 4.8 ChPL).

Zespół rozpadu guza

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

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych

Należy ściśle obserwować pacjentów, którym bortezomib podaje się w skojarzeniu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania bortezomibu w skojarzeniu z substratami CYP3A4 lub CYP2C19 (patrz punkt 4.5 ChPL).

U pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne leki hipoglikemizujące należy potwierdzić prawidłowe parametry czynności wątroby i zachować ostrożność (patrz punkt 4.5 ChPL).

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi

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

Opis komparatora –schemat Vd

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie produktem leczniczym Bortezomib Accord musi być rozpoczynane pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z nowotworem, jednakże produkt leczniczy Bortezomib Accord może być podawany przez fachowy personel medyczny z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapeutyków. Bortezomib Accord musi być przygotowany do użycia przez fachowy personel medyczny.

8.5.2.6.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 2.9.3 oraz w załączniku 8.6.

Kyprolis (karfilzomib)

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

8.6 Leki refundowane w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego

Tabela 63. Leki refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 20/02/2023).

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
Carfilzomibum	Kyprolis, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	1189.0, Karfilzomib	2184,84	2294,08	2294,08	B.54.	bezpłatny	0
Carfilzomibum	Kyprolis, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.	1189.0, Karfilzomib	4369,68	4588,16	4588,16	B.54.	bezpłatny	0
Daratumumabum	Darzalex, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml)	1 fiol. 15 ml	1187.0, Daratumumab	30824,11	32365,32	32365,32	B.54.	bezpłatny	0
Daratumumabum	Darzalex, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 20 ml	1187.0, Daratumumab	6849,80	7192,29	7192,29	B.54.	bezpłatny	0
Daratumumabum	Darzalex, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1187.0, Daratumumab	1712,46	1798,08	1798,07	B.54.	bezpłatny	0
Elotuzumabum	Empliciti, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.	1269.0, Elotuzumab	6264,00	6577,20	6577,20	B.54.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Elotuzumabum</i>	Empliciti, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.	1269.0, Elotuzumab	8352,00	8769,60	8769,60	B.54.	bezpłatny	0
<i>Ixazomibum</i>	Ninlaro, kaps. twarde, 2,3 mg	3 szt.	1222.0, Iksazomib	17944,20	18841,41	10833,81	B.54.	bezpłatny	0
<i>Ixazomibum</i>	Ninlaro, kaps. twarde, 3 mg	3 szt.	1222.0, Iksazomib	17944,20	18841,41	14131,06	B.54.	bezpłatny	0
<i>Ixazomibum</i>	Ninlaro, kaps. twarde, 4 mg	3 szt.	1222.0, Iksazomib	17944,20	18841,41	18841,41	B.54.	bezpłatny	0
<i>Karfilzomib</i>	Kyprolis, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.	1189.0, Karfilzomib	728,28	764,69	764,69	B.54.	bezpłatny	0
<i>Pomalidomidum</i>	Imnovid, kaps. twarde, 1 mg	14 szt.	1182.0, Pomalidomid	24716,16	25951,97	25951,97	B.54.	bezpłatny	0
<i>Pomalidomidum</i>	Imnovid, kaps. twarda, 1 mg	21 szt.	1182.0, Pomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	B.54.	bezpłatny	0
<i>Pomalidomidum</i>	Imnovid, kaps. twarde, 2 mg	14 szt.	1182.0, Pomalidomid	24716,16	25951,97	25951,97	B.54.	bezpłatny	0
<i>Pomalidomidum</i>	Imnovid, kaps. twarda, 2 mg	21 szt.	1182.0, Pomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	B.54.	bezpłatny	0
<i>Pomalidomidum</i>	Imnovid, kaps. twarde, 3 mg	14 szt.	1182.0, Pomalidomid	24716,16	25951,97	25951,97	B.54.	bezpłatny	0
<i>Pomalidomidum</i>	Imnovid, kaps. twarda, 3 mg	21 szt.	1182.0, Pomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	B.54.	bezpłatny	0
<i>Pomalidomidum</i>	Imnovid, kaps. twarde, 4 mg	14 szt.	1182.0, Pomalidomid	24716,16	25951,97	25951,97	B.54.	bezpłatny	0
<i>Pomalidomidum</i>	Imnovid, kaps. twarda, 4 mg	21 szt.	1182.0, Pomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	B.54.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

Tabela 64. Leki refundowane w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego 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 20/02/2023*).

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>Bleomycini sulphas</i>	Bleomedac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol. po 10 ml	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	C.3.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	257,04	269,89	269,89	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	C.6.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	170,64	179,17	179,17	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	C.6.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	71,28	74,84	74,84	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Cytarabinum</i>	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	C.14.	bezpłatny	0
<i>Dacarbazinum</i>	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny	0
<i>Dacarbazinum</i>	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny	0
<i>Dacarbazinum</i>	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	302,40	317,52	317,52	C.16.	bezpłatny	0
<i>Dacarbazinum</i>	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	1012.0, Dacarbazinum	75,60	79,38	79,38	C.16.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

Substancja czynna	Nazwa postaci 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>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	7,04	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	C.20.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1536,00	1536,00	C.22.	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1536,00	1536,00	C.22.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	135,00	141,75	141,75	C.23.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	28,35	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	270,00	283,50	283,50	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	124,20	130,41	130,41	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	24,84	26,08	26,08	C.23.	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	248,40	260,82	260,82	C.23.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Etoposidum</i>	Etoposid- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	C.24.	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Ifosfamidum</i>	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny	0
<i>Ifosfamidum</i>	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny	0
<i>Melphalanum</i>	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	1098.0, Melphalanum	108,00	113,40	113,40	C.39.	bezpłatny	0
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat- Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatny	0
<i>Methotrexatum</i>	Methotrexat- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	297,68	C.41.	bezpłatny	0
<i>Methotrexatum</i>	Metotrexat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	283,50	297,68	297,68	C.41.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Vincristini sulfas</i>	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1041.0, Vincristinum	24,79	26,03	26,03	C.61.	bezpłatny	0
<i>Vincristini sulfas</i>	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1041.0, Vincristinum	123,93	130,13	130,13	C.61.	bezpłatny	0
<i>Bendamustini hydrochloridum</i>	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	1115.0, Bendamustyna	1566,00	1644,30	1644,30	C.67.	bezpłatny	0
<i>Bendamustini hydrochloridum</i>	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	1115.0, Bendamustyna	391,50	411,08	411,08	C.67.	bezpłatny	0
<i>Bendamustini hydrochloridum</i>	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	1115.0, Bendamustyna	2484,00	2608,20	1644,30	C.67.	bezpłatny	0
<i>Bendamustini hydrochloridum</i>	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	1115.0, Bendamustyna	621,00	652,05	411,08	C.67.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Bendamustini hydrochloridum</i>	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	1115.0, Bendamustyna	838,08	879,98	879,98	C.67.	bezpłatny	0
<i>Bendamustini hydrochloridum</i>	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	1115.0, Bendamustyna	209,52	220,00	220,00	C.67.	bezpłatny	0
<i>Plerixaforum</i>	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	1126.0, Pteryksafor	18856,80	19799,64	19799,64	C.71.	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum</i>	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. 6 ml	1054.0, Bortezomib	216,00	226,80	194,40	C.76.	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum</i>	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	648,00	680,40	680,40	C.76.	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum</i>	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	301,32	316,39	194,40	C.76.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

Substancja czynna	Nazwa postaci 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>Bortezomibum</i>	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	604,80	635,04	486,00	C.76.	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum</i>	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	1020,60	1071,63	680,40	C.76.	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum</i>	Bortezomib Aurovitas, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	211,46	222,03	222,03	C.76.	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum</i>	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	124,20	130,41	130,41	C.76.	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum</i>	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	162,00	170,10	170,10	C.76.	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum</i>	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	196,56	206,39	206,39	C.76.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Bortezomibum</i>	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	172,80	181,44	181,44	C.76.	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum</i>	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	604,80	635,04	635,04	C.76.	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum</i>	Bortezomib SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	194,40	204,12	204,12	C.76.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Kleder, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1121,04	1177,09	1095,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Kleder, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1681,56	1765,64	1643,16	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Kleder, kaps. twarde, 20 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2242,08	2354,18	2190,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Lenalidomidum</i>	Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2802,60	2942,73	2738,60	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Kleder, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	560,52	588,55	547,72	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1166,89	1095,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1750,33	1643,16	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2917,22	2738,60	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	555,66	583,44	547,72	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1166,89	1095,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1750,33	1643,16	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2917,22	2738,60	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	555,66	583,44	547,72	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1948,21	2045,62	1095,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2922,32	3068,44	1643,16	C.84.a.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	4870,53	5114,06	2738,60	C.84.a.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	974,11	1022,82	547,72	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1166,89	1095,44	C.84.a.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1750,33	1643,16	C.84.a.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2917,22	2738,60	C.84.a.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	555,66	583,44	547,72	C.84.a.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	1043,28	1095,44	1095,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	1564,92	1643,17	1643,16	<1>C.84.a.;<2>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	2608,20	2738,61	2738,60	<1>C.84.a.;<2>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	521,64	547,72	547,72	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1043,28	1095,44	1095,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1564,92	1643,17	1643,16	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2608,20	2738,61	2738,60	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	521,64	547,72	547,72	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1123,20	1179,36	1095,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1684,80	1769,04	1643,16	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2808,00	2948,40	2738,60	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	561,60	589,68	547,72	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1166,89	1095,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1750,33	1643,16	C.84.a.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2917,22	2738,60	C.84.a.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	555,66	583,44	547,72	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1950,48	2048,00	1095,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2925,72	3072,01	1643,16	C.84.a.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	4876,20	5120,01	2738,60	C.84.a.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	975,24	1024,00	547,72	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1166,89	1095,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1750,33	1643,16	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2917,22	2738,60	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	555,66	583,44	547,72	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1950,48	2048,00	1095,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2925,72	3072,01	1643,16	C.84.a.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	4876,20	5120,01	2738,60	C.84.a.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	975,24	1024,00	547,72	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Linorion, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1209,60	1270,08	1095,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Linorion, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1814,40	1905,12	1643,16	C.84.a.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Lenalidomidum</i>	Linorion, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	3024,00	3175,20	2738,60	C.84.a.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Linorion, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	604,80	635,04	547,72	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Polalid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1166,89	1095,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Polalid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1750,33	1643,16	C.84.a.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Polalid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2917,22	2738,60	C.84.a.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Polalid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	555,66	583,44	547,72	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

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>Lenalidomidum</i>	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	14276,96	14990,81	1095,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	15059,12	15812,08	1643,16	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	16564,76	17393,00	2738,60	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny	0
<i>Lenalidomidum</i>	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	13616,86	14297,70	547,72	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny	0

Kyprolis (karfilzomib)

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

8.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 szpiczaka plazmocytoowego (<i>ICD-10 2019</i>).....	20
Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 szpiczaka plazmocytoowego (<i>ICD-11 2023</i>).....	20
Tabela 3. Klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej wykorzystywana klinicznie (<i>Giannopoulos 2021a, Giannopoulos 2022</i>).....	21
Tabela 4. Kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego według klasyfikacji IMWG z 2014 roku (<i>Jamroziak 2020</i>).....	26
Tabela 5. Klasyfikacja mMSMART 2.0 – podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytoowego na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z Mayo Clinic (<i>Jamroziak 2020</i>).....	27
Tabela 6. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (ISS) (<i>Giannopoulos 2022</i>).....	28
Tabela 7. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (R-ISS) (<i>Giannopoulos 2022</i>).....	28
Tabela 8. Łączne przeżycia pacjentów rozpoznanych ze szpiczakiem w 2016 r., którzy w latach 2016–2018 byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (<i>NFZ 2019</i>).....	29
Tabela 9. Liczba rozpoznanych osób w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i grup wiekowych wg raportu NFZ (<i>NFZ 2019</i>).....	31
Tabela 10. 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>).....	33
Tabela 11. Struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym w Polsce (<i>NFZ 2019</i>).....	34
Tabela 12. Liczba pacjentów leczonych ze szpiczakiem plazmocytoowym w Polsce (<i>NFZ 2022, UR NFZ 3/2022</i>).....	35
Tabela 13. Obciążenie chorobowe z powodu rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w 2019 r. (<i>AOTMiT Abecma 2022</i>).....	35
Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 (<i>ZUS 2022</i>).....	36
Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C90 (<i>ZUS 2022</i>).....	37
Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych wydane dla osób z rozpoznaniem C90 (<i>ZUS 2022</i>).....	37
Tabela 17. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej wydane osobom z rozpoznaniem ICD-10 C90 (<i>ZUS 2022</i>).....	39
Tabela 18. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach wybranych JGP z tytułu leczenia pacjentów z rozpoznaniem C90.0 w latach 2014-2020 (<i>NFZ 2022</i>).....	39
Tabela 19. 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>).....	41
Tabela 20. Definicje odpowiedzi na leczenie i choroby resztkowej (<i>Jamroziak 2017, Giannopoulos 2022</i>).....	48
Tabela 21. Definicje nawrotu szpiczaka plazmocytoowego wg IMWG (za: <i>Giannopoulos 2022</i>).....	49

Tabela 44. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem.....	108
Tabela 45. Kryteria PICOS.....	124
Tabela 46. Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych.....	129
Tabela 47. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 20/02/2023).	133
Tabela 48. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”.....	141
Tabela 49. Przegląd komparatorów dla leku Kyprolis we wnioskowanym wskazaniu w opublikowanych analizach HTA.	143
Tabela 50. Przegląd komparatorów dla innych leków we wnioskowanym wskazaniu w opublikowanych analizach ocenianych przez AOTMiT.....	150
Tabela 51. Dawkowanie komparatorów.	156
Tabela 52. Opis komparatora –schemat DVd.	158
Tabela 53. Szybkość infuzji produktu leczniczego Darzalex (16 mg/kg mc.).....	162
Tabela 54. Opis komparatora –schemat EloPd.....	169
Tabela 55. Opis komparatora – schemat Kd i KRd.....	175
Tabela 56. Dawkowanie produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem®.	178
Tabela 57. Dawkowanie produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem®.	179
Tabela 58. Zmiany dawki w trakcie leczenia produktem Kyprolis.....	181
Tabela 59. Schemat zmniejszania dawki dla produktu Kyprolis stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem.	182
Tabela 60. Opis komparatora –schemat Pd i PVd.....	188
Tabela 61. Opis komparatora –schemat Rd.....	200
Tabela 62. Opis komparatora –schemat Vd.....	213
Tabela 63. Leki refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 20/02/2023).	223
Tabela 64. Leki refundowane w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego 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 20/02/2023).	225

Spis wykresów

Wykres 1. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z podejrzeniem szpiczaka plazmocytoowego (<i>Jamroziak 2020</i>).	25
Wykres 2. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce (<i>KRN 2022, NFZ 2019</i>).	31
Wykres 3. Liczba zgonów z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce (<i>KRN 2022</i>).	32
Wykres 4. Opcje terapeutyczne leczenia szpiczaka plazmocytoowego u pacjentów ≥ 18 lat, którzy kwalifikują się do ASCT refundowane w Polsce (stan na 1 stycznia 2023 r.) oraz rekomendowane za wytycznymi PGSz, IMWG i ESMO/EHA (<i>Hematoonkologia 2023</i>).	113
Wykres 5. Opcje terapeutyczne leczenia szpiczaka plazmocytoowego u pacjentów ≥ 18 lat, którzy nie kwalifikują się do ASCT refundowane w Polsce (stan na 1 stycznia 2023 r.) oraz rekomendowane za wytycznymi PGSz, IMWG i ESMO/EHA (<i>Hematoonkologia 2023</i>).	115

Piśmiennictwo

- AOTMiT 121/2022** AOTMiT. Zlecenie 121/2022. yprolis, Carfilzomibum, Proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1, fiol. proszku, kod GTIN: 05909991298470, Kyprolis, Carfilzomibum, Proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg, 1, fiol. proszku, kod GTIN: 05909991256388, oraz Kyprolis, Carfilzomibum, Proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1, fiol. proszku, kod GTIN: 05909991298463. Wskazanie: w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Podstawa prawna zlecenia MZ: art. 35 ust. 1 ust. ref.
- 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 plazmocytozy (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 plazmocytozy (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 plazmocytozy (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 Empliciti 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.28.2022. Data ukończenia: 3.08.2022 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 44/2022.
- 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

- plazmocytoowego (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 Kyprolis 2023** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.63.2022. Data ukończenia: 26.01.2023 r
- AWA Ninlaro 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”. 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 plazmocytoowego (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.
- CHMP Kyprolis 2021** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Kyprolis. 12 November 2020. EMA/CHMP/593622/2020. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kyprolis-h-c-3790-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 r.
- ChPL Bortezomib Accord 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Bortezomib Accord. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 r.
- ChPL Darzalex 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex EMEA/H/C/004077 - IB/0057 z dnia 11 lipca 2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 r.
- ChPL Emplicit 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Empliciti - EMEA/H/C/003967 - II/0028 z dnia 16 lutego 2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/empliciti>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 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/innovid>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 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: 17.02.2023 r.
- ChPL Revlimid 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid - EMEA/H/C/000717 - II/0122 z dnia 25 listopada 2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revlimid>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 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
- 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). doi: 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. doi: 10.1016/j.clml.2018.08.019.
- 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. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014
- 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: 17.02.2023 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: 17.02.2023 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: 17.02.2023 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: 17.02.2023 r.

EMA 2020

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (post authorisation). Kyprolis, carfilzomib. 12 November 2020. EMA/CHMP/593624/2020. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-kyprolis-ii-45_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 r.

FDA 2012

FDA 2012 Notifications. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/2012-notifications>

Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 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: 17.02.2023 r.

FDA 2020

FDA approves carfilzomib and daratumumab with dexamethasone for multiple myeloma. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-carfilzomib-and-daratumumab-dexamethasone-multiple-myeloma>

Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 r.

- Giannopoulos 2021a** Giannopoulos K, Dmoszyńska A. IV. Choroby układu krwiotwórczego. G. Nowotwory limfoproliferacyjne. 5. Gammapatie monoklonalne. 5.2. Szpiczak plazmacytowy. W: Interna Szczeklika 2020. Medycyna Praktyczna, 2021.
- Giannopoulos 2022** 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 2022/2023.
- GLOBOCAN 2020** GLOBOCAN 2020. Dostępne online pod adresem: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1
Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 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. doi: 10.1038/s41409-018-0264-8
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé. KYPROLIS (carfilzomib) - Myélome multiple Avis sur les Médicaments - z dnia 12 maja 2021 r. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266393/fr/kyprolis-carfilzomib-myelome-multiple
Data ostatniego dostępu: 09.10.2022 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: 17.02.2023 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: <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/news/id/5156-troche-blizej-miedzynarodowych-standardow-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego-komentarze-ekspertow-w-zwiazku-z-marcowa-lista-refundacji-lekow>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 r.
- Hematoonkologia 2023** Hematoonkologia. Polska Grupa Szpiczakowa. Algorytmy leczenia szpiczaka plazmocytoowego. 17.01.2023. Dostępne online: <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/news/id/5835-algorytmy-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego>
Data ostatniego dostępu: 14.11.2022 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: 17.02.2023 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. doi: 10.1016/j.leukres.2017.05.019
- ICD-10 2019** ICD-10 Version:2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 r.
- ICD-11 2023** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 01/2023). Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 r.
- IQWiG 2021a** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A21-08] Carfilzomib (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-08.html>
Data ostatniego dostępu: 10.10.2022 r.
- IQWiG 2021b** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A21-70] Carfilzomib (Multiples Myelom) - Addendum zum Auftrag A21-08. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-70.html>
Data ostatniego dostępu: 10.10.2022 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 plazmocytowym - Stanowisko Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego. *Hematologia* 2017, tom 8, nr 4, 246–254.
- Jamroziak 2020** Jamroziak K. 2.9. Szpiczak plazmocytowy. W: Krzakowski M, Warzocha K. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Gdańsk, Via Medica. Wersja online, aktualizacja w dniu 26.05.2020, dostępna pod adresem: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
Data ostatniego dostępu: 09.10.2022 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. doi: 10.1007/s00520-013-1991-4
- Kang 2019** Kang HY, Choi EY. Factors influencing quality of life in patients with multiple myeloma. *Contemp Nurse.* 2019;55(2-3):109-121. doi: 10.1080/10376178.2019.1623699.
- KRN 2022** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostępne online: <http://onkologia.org.pl/raporty/>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 r.
- 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. doi: 10.1200/JCO.18.02096
- 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. doi: 10.1111/j.1600-0609.2012.01831.x.
- 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, Driessen C, Bladé J, Leleu X, Riva E, Bergsagel PL, Hou J, Chng WJ, Mellqvist UH, Dytfeld D, Harsrouseau 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. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30756-7. PMID: 33662288.
- 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 20/02/2023** Obwieszczenie z 20 lutego 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 roku.
- NCCN 3.2023** National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 3.2023 – December 8, 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: 17.02.2023 r.
- NFZ 2022** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Portal Statystyki NFZ: Świadczenia JGP. Dostępne online pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.
Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 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. doi: 10.1111/ejh.12882
- 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: 17.02.2023 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: 17.02.2023 r.

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.doi: 10.1080/17474086.2019.1613886.

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. doi: 10.1136/jitc-2020-000734

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

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. doi: 10.1080/17843286.2020.1860411

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. doi: 10.1186/s12885-021-08280-y

ZUS 2022

Portal Statystyczny Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dane dostępne online: <https://psz.zus.pl/>

Data ostatniego dostępu: 17.02.2023 r.