

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Abecma (idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia,  
w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38,  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. [REDACTED]  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 22 stycznia 2025 r.

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	11
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	18
1 Cel opracowania.....	19
2 Opis problemu zdrowotnego.....	19
2.1 Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90) .....	19
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	20
2.3 Obraz kliniczny.....	21
2.4 Rozpoznanie .....	22
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie .....	25
2.6 Epidemiologia .....	28
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	33
2.8 Wpływ choroby na jakość życia .....	40
2.9 Leczenie szpiczaka plazmocytoowego .....	41
2.9.1 Ocena odpowiedzi na leczenie .....	45
2.9.2 Wytyczne kliniczne .....	48
2.9.3 Finansowanie leczenia.....	68
2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i> ) .....	73
3 Opis ocenianej interwencji – Abecma (idekabtagen wikleucel) .....	74
3.1 Charakterystyka produktu leczniczego .....	76
3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	87
4 Wybór populacji docelowej.....	88
5 Liczebność populacji docelowej .....	89
6 Rekomendacji agencji HTA .....	92
6.1 Rekomendacje AOTMiT .....	92
6.2 Rekomendacje zagraniczne .....	97
7 Dobór komparatorów.....	102
8 Dobór punktów końcowych .....	107
9 Zakres analiz.....	110
9.1 Analiza kliniczna.....	110
9.2 Analiza ekonomiczna .....	111

9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	112
10	Załączniki.....	114
10.1	Szczegółowe dane ZUS dotyczące szpiczaka plazmocytowego .....	114
10.2	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych .....	117
10.3	Opis komparatora.....	119
10.3.1	Dawkowanie komparatorów przyjęte w analizie .....	119
10.3.2	Charakterystyki produktów leczniczych .....	121
10.3.2.1	Opis komparatora – schemat DRd i DVd.....	122
10.3.2.1.1	Obecny sposób finansowania komparatorów .....	131
10.3.2.2	Opis komparatora – schemat EloPd.....	132
10.3.2.2.1	Obecny sposób finansowania komparatorów .....	137
10.3.2.3	Opis komparatora – schemat IRd .....	138
10.3.2.3.1	Obecny sposób finansowania komparatorów .....	145
10.3.2.4	Opis komparatora – schemat IsaPd .....	145
10.3.2.4.1	Obecny sposób finansowania komparatorów .....	151
10.3.2.5	Opis komparatora – schemat Kd i KRd.....	152
10.3.2.5.1	Obecny sposób finansowania komparatorów .....	163
10.3.2.6	Opis komparatora – schemat Pd i PVd .....	163
10.3.2.6.1	Obecny sposób finansowania komparatorów .....	175
10.3.2.7	Opis komparatora – teklistamab (Tec).....	175
10.3.2.7.1	Obecny sposób finansowania komparatorów .....	181
10.4	Leki refundowane w Polsce w leczeniu szpiczaka plazmocytowego.....	182
10.5	Aktualnie obowiązujący program lekowy .....	201
10.6	Wnioskowany program lekowy .....	217
10.7	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	232
	Spis Tabel.....	233
	Spis Wykresów.....	235
	Piśmiennictwo .....	236

## 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
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>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</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>
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency</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> )
Dd	daratumumab + deksametazon
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>Disease-Free Survival</i> )
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>duration of response</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>
EFS	Czas przeżycia wolny od zdarzenia (z ang. <i>event-free survival</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>
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> )

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

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> )
Ide-cel	Terapia CAR-T idekabtagenem wikleucel
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> )
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> )
PFS2	Czas do drugiej progresji choroby (z ang. <i>2<sup>nd</sup> 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 + cyklofosamid + 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.	Podskórnie (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> )
TTNT	Czas do następnej terapii przeciwnowotworowej (z ang. <i>time to next treatment</i> )
TTP	Czas do progresji choroby (ang. <i>Time to Progression</i> )

<b>TTR</b>	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>time to treatment response</i> )
<b>tecli</b>	teklistamab
<b>VCd</b>	bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon
<b>Vd</b>	bortezomib + deksametazon
<b>VDd</b>	bortezomib + doksorubicyna + deksametazon
<b>VGPR</b>	Bardzo dobra remisja częściowa (z ang. <i>Very Good Partial Remission</i> )
<b>VMP</b>	bortezomib + melfalan + prednizon
<b>VPd</b>	pomalidomid + bortezomib + deksametazon
<b>VRd</b>	lenalidomid + bortezomib + deksametazon
<b>VTd</b>	bortezomib + talidomid + deksametazon
<b>VTD-PACE</b>	Deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd, bortezomib
<b>WBLD-CT</b>	Niskodawkowana tomografia komputerowa całego ciała (z ang. <i>whole body low dose computed tomography</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>YLL</b>	Utracone potencjalne lata życia (z ang. <i>years of life lost</i> )
<b>ZLC</b>	Zlecenie Ministra Zdrowia skierowane do AOTMiT, opublikowane w BIP AOTMiT
<b>ZUS</b>	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego **Abecma (Idcabtagenum vicleucelum), dyspersja do infuzji, 260–500 x 10<sup>6</sup> komórek**, w leczeniu dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia, w ramach programu lekowego.

### 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 (chorobowość <5/10 tys. osób). W Polsce, wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2022 r. odnotowano 1 986 przypadków tego nowotworu, a surowy współczynnik zapadalności na szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w przeliczeniu na 100 tys. ludności wynosi 5,25. Dane dotyczące umieralności dostępne w KRN wskazują na 1 311 zgonów z powodu rozpoznania ICD-10 C90, z surowym współczynnikiem 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.

### Praktyka kliniczna i niezaspokojone potrzeby pacjentów

Trzy główne grupy leków stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego to inhibitory proteasomu, leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CD38. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi pacjenci otrzymują leki z tych grup w ramach dwóch pierwszych linii terapii, co sprawia, że pacjenci narażeni na działanie wszystkich trzech klas leków pojawiają się wcześniej na ścieżce leczenia, już od trzeciej linii. Z tego względu istotną niezaspokojoną potrzebą kliniczną pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy byli narażeni na działanie wszystkich trzech głównych klas leków jest udostępnienie nowego podejścia terapeutycznego, które powinno zapewniać długotrwałą odpowiedź na leczenie, wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia.

## Oceniana interwencja

Abecma (idekabtagen wikleucel [ide-cel]; oznaczany wcześniej numerem bb2121) to zmodyfikowany genetycznie autologiczny produkt na bazie komórek zawierający limfocyty T transdukcowane *ex vivo* przy użyciu niekompetentnego pod względem replikacji wektora lentiwirusowego, kodującego chimeryczny receptor antygenu (CAR), który rozpoznaje antygen dojrzewania komórek B (BCMA).

Worek infuzyjny produktu Abecma, każdy przeznaczony dla konkretnego pacjenta, zawiera idekabtagen wikleucel o zależnym od serii stężeniu autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie w taki sposób, aby wykazywały ekspresję chimerycznego receptora antygenowego (żywe limfocyty T z ekspresją receptora CAR) skierowanego przeciwko BCMA. Produkt leczniczy jest pakowany w jednym albo większej liczbie worków infuzyjnych łącznie zawierających dyspersję 260 do  $500 \times 10^6$  żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR, zawieszonych w roztworze kriokonserwującym. Każdy worek infuzyjny zawiera 10–30 ml, 30–70 ml lub 55–100 ml dyspersji do infuzji. Skład komórkowy i ostateczna liczba komórek różnią się pomiędzy seriami pochodzącymi od poszczególnych pacjentów. Oprócz limfocytów T mogą być obecne komórki naturalnej cytotoksyczności.

Terapia idekabtagenem wikleucel jest pierwszą zatwierdzoną terapią CAR-T skierowaną przeciwko BCMA do stosowania pacjentów z R/R MM eksponowanych na trzy klasy leków. Rejestrację oparto na wynikach badania III fazy (*KarMMA-3*) oraz wspierających danych z badania II fazy (*KarMMA*). Na terenie Unii Europejskiej produkt leczniczy Abecma został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu dnia 18 sierpnia 2021 r. Lek ten posiada też nadany status leku sierocego, ważny do 19 sierpnia 2031 r.

## Dobór populacji docelowej

Produkt leczniczy Abecma został zarejestrowany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

Wnioskowany program zakłada leczenie chorych, którzy spełniają łącznie następujące kryteria kwalifikacji (pełną treść programu zamieszczono w załączniku 10.6):

1. wiek 18 lat i powyżej;
2. stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T;
3. rozpoznanie szpiczaka plazmocytozy;
4. stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytozy, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

*Uwaga: terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych i terapia konsolidująca/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia.*

5. czynność szpiku kostnego pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;

6. czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;
7. możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji idekabtagenu wikleucelu.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zakresem wskazania rejestracyjnego.

### Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Ocenianą interwencją jest zastosowanie terapii CAR-T idekabtagenem wikleucelu w ramach programu lekowego do leczenia dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytoowego, w stanie sprawności 0-1 według skali ECOG (stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T), u których stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu

i przeciwciała anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Rozpatrywany problem decyzyjny dotyczy więc sytuacji, gdy pacjenci otrzymają ocenianą terapię CAR-T w 3 lub kolejnych liniach leczenia.

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych, w tym w polskich, terapię zalecaną u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym są przede wszystkim terapie CAR-T lub schematy trójlekowe uwzględniające nowoczesne leki (inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne). Należy jednak podkreślić, że najnowsze z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, w których wprost wyrażono rekomendacje dla leczenia chorych na R/R MM, którzy otrzymali już 2 lub więcej linii leczenia to zalecenia północnoamerykańskie *NCCN 1.2025* i wytyczne polskie *PGSz 2022/2023*. W związku z tym dobór komparatorów przeprowadzono w oparciu o te dokumenty, odnosząc je jednocześnie do polskiej sytuacji refundacyjnej

Według omawianych wytycznych stosowanie produktu leczniczego Abecma jest rekomendowane w 3 i kolejnych liniach leczenia (*PGSz 2022/2023* od 4. linii leczenia; *NCCN 1.2025* od 3. linii leczenia). Biorąc pod uwagę kryteria refundacyjne w proponowanym i obowiązującym programie lekowym oraz wytyczne kliniczne **wśród komparatorów należy wskazać przede wszystkim terapię będącą standardowym leczeniem przeciwszpiczakowym (SoC) stosowanymi w Polsce począwszy od trzeciej linii leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego (komparatory główne), tj.:**

- schemat daratumumab + bortezomib + deksametazon (DvD), który w Polsce finansowany jest w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych bez oporności na bortezomib;

- **schemat daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd)**, który jest refundowany w drugiej do czwartej linii leczenia;
- **schemat elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EloPd)**, 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 iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd)**, który jest refundowany od drugiej do czwartej linii leczenia u pacjentów z brakiem oporności na lenalidomid, wyłącznie gdy stwierdza się obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka [del(17p), t(4;14) lub t(14;16)];
- **schemat izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (IsaPd)**, który jest finansowany począwszy od trzeciej linii leczenia po leczeniu schematami zawierającymi lenalidomid i inhibitor proteasomu;
- **schemat karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd)**, który jest finansowany jest w warunkach polskich w 2-4 linii terapii;
- **schemat karfilzomib + deksametazon (Kd)**, który jest refundowany od drugiej do czwartej linii leczenia;

**a także refundowane od niedawna przeciwciała bispecyficzne:**

- **teklitamab (tecli)**, który jest finansowany począwszy od czwartej linii leczenia, u pacjentów u których stosowano lek immunomodulujący, inhibitor

proteasomu oraz przeciwciała anti-CD38 i w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby.

Jako komparatory dodatkowe można rozważyć leki i schematy przeciwszpiczakowe refundowane w ramach katalogu chemioterapii, katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia) i/lub listy aptecznej.

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna 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 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

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*):**

- wiek 18 lat i powyżej;
- rozpoznanie szpiczaka plazmocyto-  
wego
- zastosowano uprzednio co najmniej  
dwie linie (metody/schematy) lecze-  
nia szpiczaka plazmocyto-  
wego, w tym  
lek immunomodulujący, inhibitor pro-  
teasomu i przeciwciało anty-CD38, i  
wykazano progresję choroby podczas  
ostatnio stosowanego leczenia;
- ECOG 0-1;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – te-  
rapia CAR-T idekabtagenem wikleucel  
stosowana zgodnie z zapisami aktualnej  
Charakterystyki Produktu Leczniczego  
dla produktu leczniczego Abecma [ide-  
cel];
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** –  
standardowe leczenie przeciwszpicza-  
kowe (SoC); teklistamab (tecli) [od 4 li-  
nii leczenia];
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
  - skuteczność kliniczna: przeżycie cał-  
kowite (OS); przeżycie wolne od pro-  
gresji choroby (PFS); przeżycie wolne  
od zdarzeń (EFS); odpowiedź na lecze-  
nie (ORR); czas do wystąpienia odpo-  
wiedzi (TTR); czas trwania odpowiedzi  
(DOR); minimalna choroba resztkowa  
(MRD); przeżycie wolne od drugiej  
progresji choroby (PFS2); czas do ko-  
lejnej terapii przeciwszpiczakowej  
(TTNT), jakość życia (HRQoL)
  - bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang.  
*study design*):**
  - ide-cel: badania z randomizacją, bada-  
nia bez randomizacji z grupą kon-  
trolną lub bez grupy kontrolnej (kli-  
niczne – w tym pragmatyczne i post-  
marketingowe; obserwacyjne – w tym  
na podstawie rejestrów), opubliko-  
wane w formie pełnotekstowej oraz
  - inne materiały (doniesienia konferen-  
cyjne, dokumenty rejestracyjne) pre-  
zentujące dodatkowe lub uaktual-  
nione wyniki poszukiwanych punktów  
końcowych dla badań opublikowa-  
nych pełnotekstowo
  - standardowe leczenie przeciwszpicza-  
kowe i teklistamab: skorygowane po-  
równania pośrednie vs zdefiniowane  
komparatory i porównawcze badania  
RWE opublikowane w formie pełno-  
tekstowej, a w przypadku ich braku  
także opublikowane jedynie jako do-  
niesienia konferencyjne lub materiały  
niepublikowane.

Ponadto wskazane jest również przeprowadze-  
nie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na pod-  
stawie danych Urzędu Rejestracji Produktów  
Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produk-  
tów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków  
(EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz  
agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych  
Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administra-  
tion*).

### Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana  
w celu oceny zasadności ekonomicznej stoso-  
wania produktu leczniczego Abecma w popula-  
cji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie  
ekonomicznej powinny być lata życia skorygo-  
wane o jakość (QALY). Wynik analizy ekono-  
micznej należy przedstawić w postaci inkremen-  
talnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR,  
wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jed-  
nostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku  
zastosowania wnioskowanej technologii za-  
miast komparatora. W przypadku braku istot-  
nych 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 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Abecma w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). 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 24 października 2023 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 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

wego. 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 Abecma. 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 opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstotliwości 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 przyjmując 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 opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego **Abecma (Idecabtagenum vicleucelum), dyspersja do infuzji, 260–500 x 10<sup>6</sup> komórek**, w leczeniu dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia, w ramach programu lekowego.

## 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 (PTOK 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 2024).

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 2024).

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

ICD-10	Rozpoznanie
2A83.50	Choroba depozytowa łańcuchów ciężkich
2A83.51	Choroba depozytowa łańcuchów lekkich i ciężkich
2A83.52	Choroba depozytowa łańcuchów lekkich
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 plazmocytozowego: szpiczak bezobjawowy, szpiczak niewydzielający oraz białaczka plazmocytozowa (*Giannopoulos 2023, PGSz 2022/2023*). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej wykorzystywana klinicznie (*Giannopoulos 2023, PGSz 2022/2023*).

Nowotwory wywodzące się z komórki plazmatycznej	Warianty
Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, z ang. <i>monoclonal gammopathy of undermined significance</i> )	Szpiczak bezobjawowy (tłący) (SMM, z ang. <i>smouldering multiple myeloma</i> ; AMM, <i>asymptomatic multiple myeloma</i> )
Szpiczak plazmatyczno-komórkowy	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
Szpiczak z osteosklerozą (zespół POEMS)	Choroby łańcuchów lekkich i łańcuchów ciężkich

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiopatogeneza szpiczaka plazmocytozowego (PCM) wciąż nie jest w pełni wyjaśniona. Oprócz czynników środowiskowych istotną rolę odgrywają predyspozycje genetyczne, co potwierdza czterokrotnie wyższe ryzyko zachorowania wśród krewnych pierwszego stopnia pacjentów z PCM (*PTOK 2020*).

Do bezobjawowych stadiów poprzedzających rozwój PCM należą gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (z ang. *monoclonal gammopathy of undermined significance*, MGUS) oraz szpiczak

tlący się (z ang. *smouldering multiple myeloma*, SMM). Charakterystyczny rozwój choroby obejmuje ewolucję od MGUS, przez objawowy PCM, aż po fazę białaczki plazmocytovej, która występuje jedynie u części pacjentów (PTOK 2020).

W początkowej fazie patogenezy prawdopodobnie dochodzi do przewlekłej stymulacji antygenowej, związanej z infekcjami, chorobami przewlekłymi, karcynogenami chemicznymi czy promieniowaniem, co prowadzi do powstawania łagodnych klonów plazmocytovej. Następnie, poprzez translokacje onkogenów i sekwencji wzmacniających ekspresję genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgH), rozwija się MGUS. Alternatywną drogą transformacji nowotworowej jest rozwój kariotypu hyperdiploidalnego, choć mechanizm tego procesu pozostaje nieznan. MGUS zwykle poprzedza PCM, jednak z powodu bezobjawowego przebiegu rzadko jest diagnozowana (PTOK 2020).

U około 1% pacjentów rocznie MGUS przekształca się w PCM, przy czym u części chorych występuje etap pośredni w postaci SMM. Ryzyko progresji SMM do objawowego PCM wynosi 10% rocznie w pierwszych pięciu latach od rozpoznania, a następnie maleje do poziomu charakterystycznego dla MGUS. Progresję choroby napędzają niestabilność genetyczna, wtórne mutacje genów onkogenów i supresorowych, a także aberracje chromosomowe (np. del13, del17p). Kluczową rolę w tym procesie odgrywa stymulacja klonu nowotworowego przez mikrośrodowisko szpiku kostnego (PTOK 2020).

Zaburzenia równowagi między nasilonym „wytwarzaniem” ligandu aktywatora receptora jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-κB (RANKL) a zmniejszoną produkcją osteoprotegeryny prowadzą do aktywacji osteoklastów, które poprzez wydzielanie osteopontyny nasilają angiogenezę i wzrost PCM. Jednocześnie obserwowana jest zmniejszona aktywność osteoblastów (wynikająca z działania wytwarzanego przez komórki PCM homologu białka DKK1 [Dickkopf1], który hamuje różnicowanie prekursorów osteoblastów) oraz zahamowanie dojrzewania osteoblastów (wynikające z blokowania czynnika RUNX2 odpowiedzialnego za ich dojrzewanie) (Giannopoulos 2023).

## 2.3 Obraz kliniczny

Do objawów ogólnych PCM należą osłabienie (odnotowywane u 32% pacjentów) oraz utrata masy ciała (obserwowana u 24% chorych) (Giannopoulos 2023). Objawy choroby wynikają głównie z:

- nacieku patologicznych plazmocytovej w szpiku, prowadzącego do niewydolności hematopoetycznej,
- produkcji monoklonalnego białka immunoglobulinowego (białka M), co może skutkować niewydolnością nerek i/lub zespołem nadlepkkości,

- wydzielania cytokin prozapalnych, które stymulują osteoklasty, powodując destrukcję kostną (PTOK 2020).

Najbardziej charakterystyczną cechą PCM są zmiany osteolityczne wynikające z nadmiernego pobudzenia osteoklastów oraz zahamowania osteoblastów (Giannopoulos 2023). Objawiają się one przede wszystkim bólem kostnym, który występuje u około 70% pacjentów w momencie rozpoznania. Bóle te są spowodowane destrukcją kości i mogą prowadzić do złamań patologicznych, w tym kompresyjnych złamań kręgow. Bóle kostne mogą dotyczyć każdej lokalizacji, ale często lokalizują się w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa (PTOK 2020).

Inne często występujące objawy obejmują: niedokrwistość (60%), niewydolność nerek (20%), hiperkalcemię (13%), nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe, które u pacjentów z PCM występują nawet 10 razy częściej niż w populacji ogólnej, objawy neurologiczne (tj. ucisk lub uszkodzenie rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych czy nerwów czaszkowych w wyniku złamań patologicznych lub obecności guza), polineuropatię obwodową (czuciową lub czuciowo-ruchową, symetryczną i dystalną) (Giannopoulos 2023).

## 2.4 Rozpoznanie

Nieswoistość objawów klinicznych sprawia, że PCM często jest diagnozowany dopiero w zaawansowanym stadium choroby (PTOK 2020).

Podstawowa diagnostyka przesiewowa, przeprowadzana w warunkach ambulatoryjnych, np. przez lekarza rodzinnego, powinna obejmować szereg badań laboratoryjnych i obrazowych, które mogą pomóc w postawieniu wstępnego rozpoznania. Zaleca się wykonanie morfologii krwi obwodowej z rozmazem, badania stężenia kreatyniny, wapnia, albumin oraz dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy, a także odczynu Biernackiego (OB). Ważnym elementem diagnostyki jest również elektroforeza białek (tzw. proteinogram), zarówno w surowicy, jak i w zagęszczonym moczu pochodzącym z 24-godzinnej zbiórki. W przypadku zgłaszanych przez pacjenta dolegliwości bólowych zlokalizowanych w określonym obszarze kostnym, należy dodatkowo wykonać badanie rentgenowskie (RTG) tej okolicy (PTOK 2020).

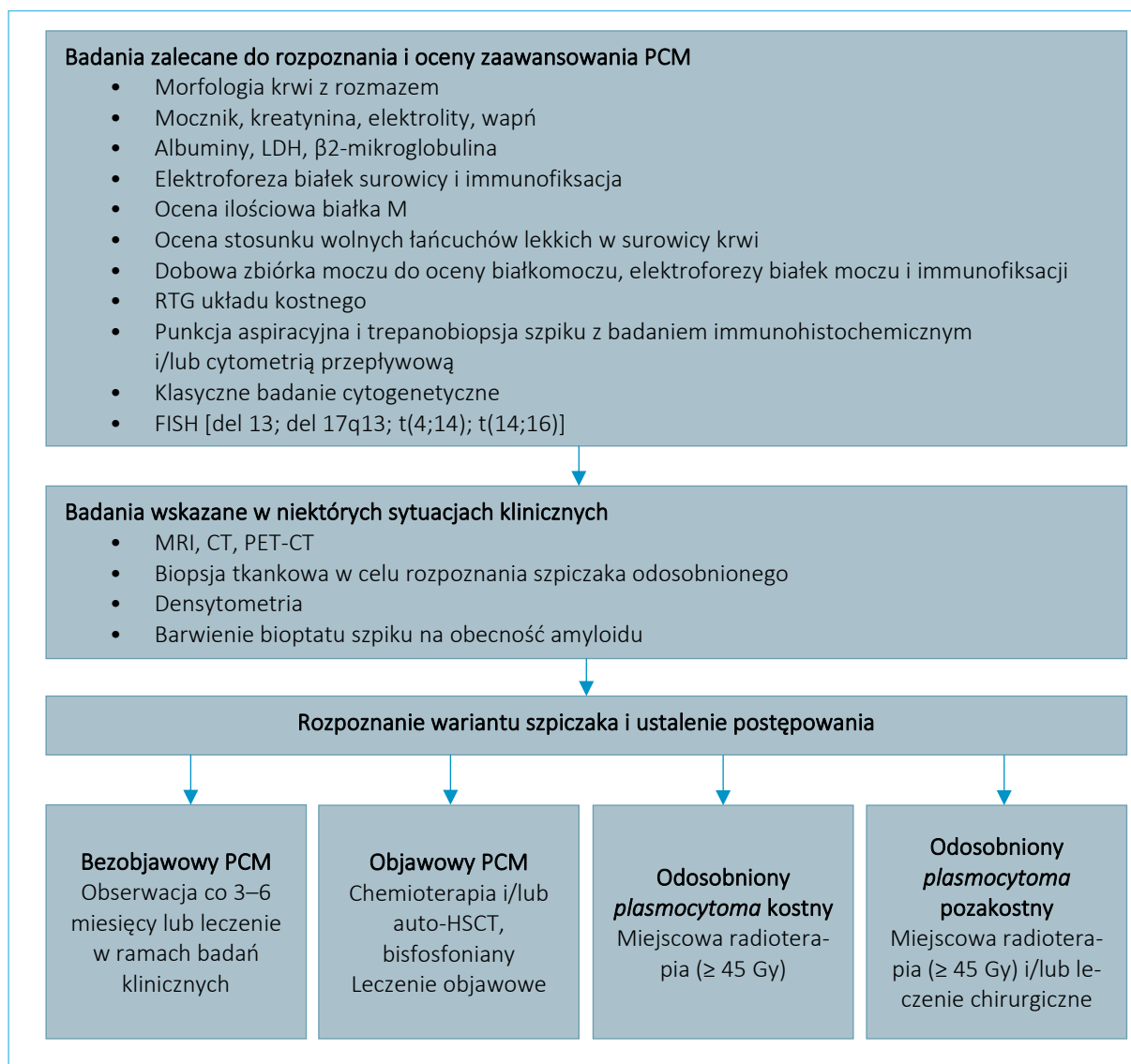
Pełna diagnostyka, przeprowadzana w specjalistycznych ośrodkach hematologicznych, wymaga zastosowania bardziej zaawansowanych metod badawczych. Obejmuje to szczegółową ocenę obecności monoklonalnego białka M, charakterystycznego dla PCM. Jego wykrycie odbywa się za pomocą metod densytometrycznych w surowicy, a także poprzez analizę moczu z 24-godzinnej zbiórki w celu ilościowego określenia wydzielanego białka monoklonalnego. Immunofiksacja surowicy i moczu jest niezbędna, aby potwierdzić obecność białka M oraz dokładnie określić jego typ. Ważnym elementem diagnostyki jest

także analiza stosunku stężeń wolnych łańcuchów lekkich lambda i kappa w surowicy (z ang. *serum free light chains*, sFLC) przeprowadzana metodą nefelometryczną. Wyniki wskazujące na znaczne odchylenia od normy (stosunek  $>100$  lub  $<0,01$ ) stanowią jedno z kryteriów diagnostycznych szpiczaka według Międzynarodowej Grupy ds. Szpiczaka (*International Myeloma Working Group*, IMWG). W celu oceny stopnia nacieku plazmocytoowego konieczne jest również badanie szpiku kostnego, które umożliwia wykrycie klonalnych zmian nowotworowych (PTOK 2020).

Diagnostyka obrazowa odgrywa kluczową rolę w wykrywaniu zmian osteolitycznych i patologicznych złamań, które są typowe dla szpiczaka. Zgodnie ze standardem Europejskiej Sieci Szpiczaka (*European Myeloma Network*, EMN) zalecaną metodą obrazowania jest niskodawkowa tomografia komputerowa całego ciała (z ang. *whole body low dose computed tomography*, WBLD-CT), ponieważ pozwala na dokładną ocenę rozległości zmian kostnych. Alternatywą jest pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową (z ang. *positron emission tomography–computed tomography*, PET-CT), której interpretacja skupia się głównie na identyfikacji obecności lub braku zmian osteolitycznych widocznych w części CT badania. W sytuacji, gdy dostęp do tych zaawansowanych technik jest ograniczony, wykonuje się klasyczne badanie rentgenowskie, które powinno obejmować zdjęcia RTG kluczowych obszarów szkieletu, takich jak kręgosłup szyjny, piersiowy i lędźwiowy, kości udowe, ramienne, czaszka oraz miednica. Dodatkowo zaleca się przeglądowe zdjęcia klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodniej i bocznej oraz obrazowanie miejsc, gdzie pacjent odczuwa ból (PTOK 2020).

Jeżeli u pacjenta z podejrzeniem PCM lub jego bezobjawowej formy (SMM) wyniki badań RTG, WBLD-CT lub PET-CT nie wykazują zmian osteolitycznych, wskazane jest wykonanie badania rezonansem magnetycznym (z ang. *magnetic resonance imaging*, MRI). Technika ta pozwala wykryć ogniskowe zmiany kostne, które mogą poprzedzać rozwój widocznych w innych badaniach zmian osteolitycznych. Obecność co najmniej dwóch zmian ogniskowych wykrytych w MRI jest obecnie uznawana za jeden z objawów definiujących szpiczaka, zgodnie z kryteriami IMWG. Ponadto MRI kręgosłupa jest preferowaną metodą obrazowania w przypadku podejrzenia ucisku rdzenia kręgowego przez guz plazmocytowy, jak również w diagnostyce zmian pozaszpikowych (PTOK 2020).

Wykres 1. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z podejrzeniem szpiczaka plazmocytoowego (PTOK 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 ostatecznego potwierdzenia rozpoznania PCM należy przeprowadzić biopsję aspiracyjną szpiku kostnego, której materiał poddaje się szczegółowej ocenie cytologicznej. Dodatkowo wykonuje się trepanobiopsję szpiku, pozwalającą na analizę immunohistochemiczną, w tym na ocenę klonalności komórek wykazujących ekspresję markera CD138, charakterystycznego dla plazmocytoów. Alternatywnie, klonalność plazmocytoów może być oceniona za pomocą immunofenotypowania materiału pobranego podczas biopsji aspiracyjnej. Stwierdzenie obecności klonalnych plazmocytoów w materiale uzyskanym drogą biopsji chirurgicznej guza jest wymagane do rozpoznania odosobnionego guza plazmocytoowego. Zgodnie z najnowszymi kryteriami diagnostycznymi opracowanymi przez Międzynarodową Grupę ds.

Szpiczaka (IMWG), podstawowym wymogiem dla postawienia rozpoznania PCM jest wykazanie, że klonalne plazmocyty stanowią co najmniej 10% wszystkich komórek jądrowych szpiku (PTOK 2020).

Tabela 4. Kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego według klasyfikacji IMWG z 2014 roku (PTOK 2020).

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

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 (PTOK 2020).

## 2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg kliniczny PCM charakteryzuje się naprzemiennymi okresami remisji, uzyskiwanymi dzięki chemioterapii, które przeplatają się z nawrotami choroby. Pomimo stosowania szerokiego spektrum leków cytotoksycznych uzyskiwana odpowiedź na leczenie ma charakter przejściowy, a okresy jej trwania są coraz krótsze w kolejnych liniach leczenia. Powyższe czynniki sprawiają, że PCM pozostaje zasadniczo nieuleczalnym schorzeniem onkologicznym dla większości pacjentów (PTOK 2020).

Czynniki rokownicze w PCM można podzielić na dwie kategorie: te związane bezpośrednio z charakterystyką pacjenta oraz te wynikające z biologii i masy nowotworu (PTOK 2020).

Parametry zależne od pacjenta, które niekorzystnie wpływają na rokowanie, obejmują: zaawansowany wiek (powyżej 75 lat), zły stan ogólny (powyżej 2 punktów w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]), współistniejącą niewydolność nerek w momencie diagnozy. Szczególnie istotnym czynnikiem jest stan sprawności pacjenta, zwłaszcza w grupie osób starszych. U tych chorych powikłania chemioterapii często prowadzą do przedwczesnego zakończenia leczenia lub konieczności znacznej redukcji dawek, co finalnie prowadzi do suboptymalnej terapii i gorszego rokowania (PTOK 2020).

Wśród czynników wynikających z biologii nowotworu kluczowe znaczenie mają anomalie cytogenetyczne. Ze względu na rodzaj aberracji cytogenetycznych PCM dzieli się na dwie duże kategorie:

1. typ hiperdiploidalny – charakteryzujący się występowaniem trisomii chromosomów nieparzystych i lepszym rokowaniem;
2. typ niehiperdiploidalny – związany z translokacjami genów immunoglobulinowych i agresywniejszym przebiegiem choroby (PTOK 2020).

Ponadto podczas progresji i kolejnych nawrotów w klonie nowotworowym pojawiają się wtórne aberracje chromosomowe, które mogą dodatkowo pogarszać rokowanie. Do najistotniejszych należą: delecja 17p (*TP53*), delecje 13q, delecja 1p i amplifikacja 1q. Za najbardziej niekorzystne aberracje cytogenetyczne uważa się translokacje t(4;14), t(14;16), t(14;20) oraz delecję 17p, które są oceniane metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). Translokacja t(4;14) i delecja 17p występują stosunkowo często (u około 15-25% chorych) i mają udokumentowany negatywny wpływ na efektywność terapii. Na podstawie stwierdzanych zmian cytogenetycznych powstały różne klasyfikacje ryzyka cytogenetycznego, z których najbardziej kompletna jest klasyfikacja opracowana przez badaczy z Mayo Clinic (PTOK 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 (PTOK 2020).

Wysokie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Standardowe ryzyko
FISH	Del 13 w badaniu metafazalnym	Pozostałe, w tym:
• del 17p	Hipodiploidia	• Hiperdiploidia
• t(14;16)	t(4;14) metodą FISH	• t(11;14)
• t(14;20)	Indeks znakowania plazmocytozy > 3%	• t(6;14)
Niekorzystny profil ekspresji genów		

Określenie czynników prognostycznych jest kluczowym elementem kompleksowego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w przypadku szpiczaka plazmocytozy. Markery prognostyczne umożliwiają identyfikację pacjentów obciążonych ryzykiem niekorzystnego przebiegu choroby i skróconego całkowitego czasu przeżycia. W ocenie rokowania w szpiczaku plazmocytozy wykorzystuje się

wiele klinicznych i laboratoryjnych wskaźników o różnej wartości prognostycznej. Obecnie oceny dokonuje się najczęściej w oparciu o wprowadzoną w 2005 roku klasyfikację Greippa i wsp. znaną jako ISS (Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna, z ang. *International Staging System*), a obecnie zastępowaną a obecnie zastępowaną przez jej wersję zmodyfikowaną R-ISS (z ang. *Revised International Staging System*). Klasyfikacja R-ISS poza dotychczas stosowanymi w skali ISS parametrami: stężeniem  $\beta_2$ -mikroglobuliny ( $\beta_2$ -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) (PGSz 2022/2023). Oba systemy oceny przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 6. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (ISS) (PGSz 2022/2023).

Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia
ISS 1	$\beta_2$ -M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl	62 miesiące
ISS 2	$\beta_2$ -M < 3,5 mg/l albumina < 3,5 g/dl lub $\beta_2$ -M 3,5-5,5 mg/l	44 miesiące
ISS 3	$\beta_2$ -M > 5,5 mg/l	29 miesięcy

Tabela 7. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (R-ISS) (PGSz 2022/2023).

Stadium	Parametr	Odsetek przeżycia 5-letniego
R-ISS 1	$\beta_2$ -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	$\beta_2$ -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 (PTOK 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 (PGSz 2022/2023),

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%

Dane dotyczące wyników leczenia pacjentów narażonych na powszechnie stosowane, trzy grupy leków (tj. inhibitory proteasomu, leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CD38) są niekorzystne: mediana czasu wolnego od progresji choroby (PFS) wynosi 3–5 miesięcy, mediana całkowitego przeżycia (OS) 12–22 miesiące, a odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) kształtuje się na poziomie 15–32% (Jagannath 2021, Lee 2023, Lee 2023a, Mateos 2022, Ramasamy 2023).

## 2.6 Epidemiologia

### Szpiczak plazmocytowy

#### Świat i Europa

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 (PGSz 2022/2023, PTOK 2020).

Zgodnie z estymacją GLOBOCAN w 2022 roku na świecie wystąpiło ponad 187 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocyтового (kod ICD-10 C90 łącznie z rozpoznaniem C88 Złośliwe choroby

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

immunoproliferacyjne) oraz ponad 121 tys. zgonów z powodu tego nowotworu. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety. Standaryzowana wiekiem zapadalność na szpiczaka plazmocytoowego szacowana jest na 2,1 i 1,5 na 100 tys., odpowiednio wśród mężczyzn i kobiet. Standaryzowane wskaźniki umieralności wynoszą, odpowiednio, 1,3 i 0,9 na 100 tys. Ryzyko skumulowane zachorowania wynosi 0,25 wśród mężczyzn i 0,18 wśród kobiet, natomiast ryzyko skumulowane zgonu odpowiednio 0,15 i 0,10 (*Bray 2024*).

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 2015; Orphanet 2021 - ORPHA:29073*).

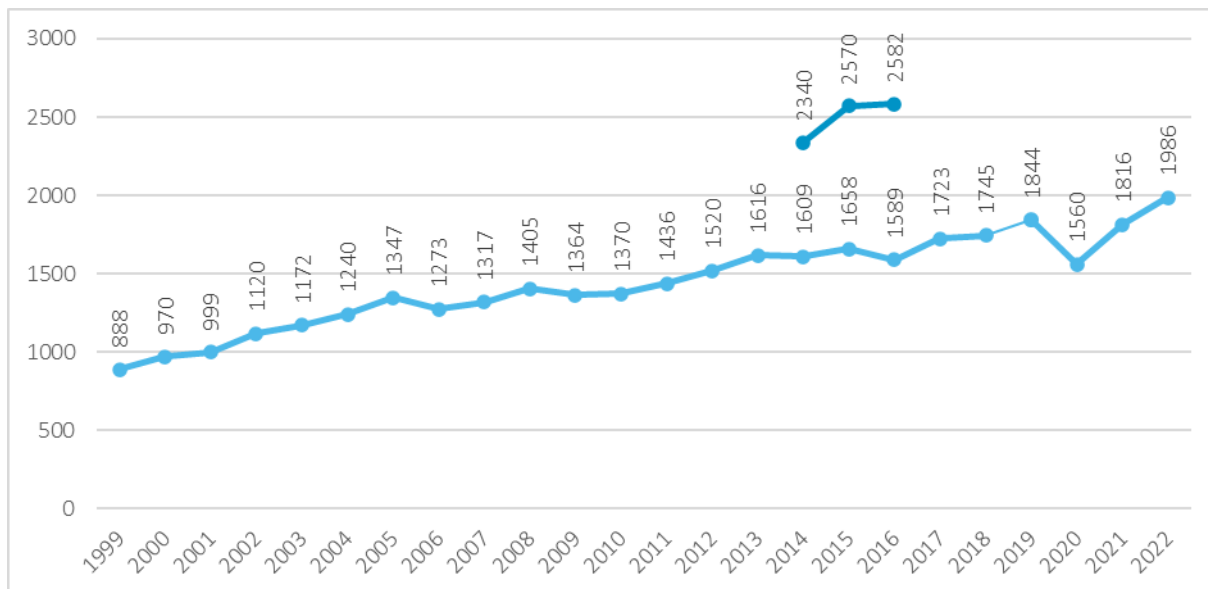
## Polska

Według danych prezentowanych przez GLOBOCAN w Polsce w 2022 r. odnotowano 2 433 zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego oraz 1 787 zgonów z powodu tego rozpoznania. W okresie 5 lat liczba zachorowań wyniosła 7 231 przypadków (chorobowość 5-letnia: 19,2 na 100 tys.). W porównaniu ze wskaźnikami dla Europy przeciętna chorobowość 5-letnia była niższa (19,2 vs 20,0) (*GLOBOCAN 2022*).

**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 (*PGSz 2022/2023*).**

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 2024, NFZ 2019*).

Wykres 2. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN 2024, NFZ 2019).



Analiza NFZ dotyczyła, w porównaniu z danymi zbieranymi przez KRN, ograniczonego okresu (lata 2014-2016 vs 1999-2022) 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 1589-1658, 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 (2022 r.) 5,25 ogółem; 5,23 wśród mężczyzn i 5,26 wśród kobiet (KRN 2024).

Tabela 9. Dane dotyczące zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce w 2022 r. (KRN 2024).

	mężczyźni	kobiety	ogółem
liczba zachorowań	957	1 029	1 986
ASW/ na 100 tys. ludności	2,72	2,15	2,4
ASE/ na 100 tys. ludności	6,17	4,91	5,42
współczynnik surowy/ na 100 tys. ludności	5,23	5,26	5,25
ryzyko skumulowane	0,72	0,56	0,62

ASE – standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności odnoszący się do standardowej populacji Europy;  
ASW – standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności odnoszący się do standardowej populacji świata.

W raporcie NFZ wskaźniki zapadalności podano dla wyodrębnionych, starszych grup wiekowych (tabela poniżej).

Tabela 10. 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
2014	11,89	12,36	6,39	7,63	21,05	23,28	23,07	29,17
2015	13,26	12,98	7,45	7,42	23,10	23,96	24,34	34,40
2016	13,23	12,94	7,95	7,18	21,49	23,05	23,38	35,97

Dane dotyczące umieralności dostępne są w KRN i w latach 1999-2022 wskazują na wzrost umieralności z powodu szpiczaka plazmocytoowego. W 2022 r. wg KRN odnotowano 1311 zgonów związanych z rozpoznaniem ICD-10 C90. Surowy współczynnik umieralności wynosi wg KRN (2022 r.) 3,47 na 100 tys. ogółem; 3,44 wśród mężczyzn i 3,49 wśród kobiet (KRN 2024). Szczegółowo liczby zgonów w kolejnych latach analizowanego przedziału czasowego przedstawiono poniżej na wykresie i w tabeli.

Wykres 3. Liczba zgonów z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN 2024).

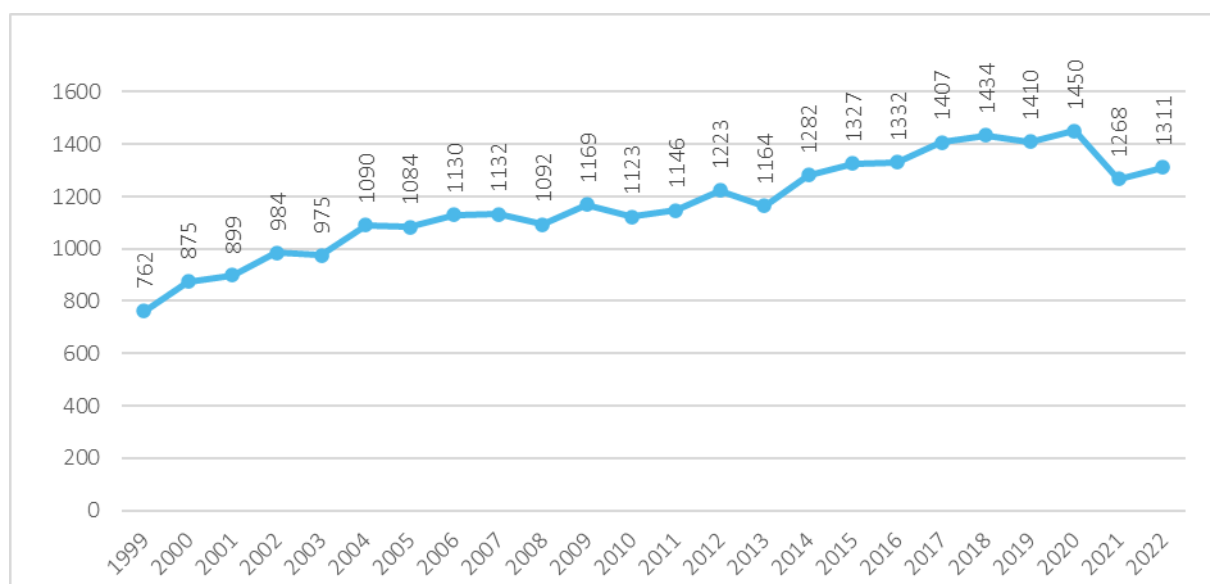


Tabela 11. Dane dotyczące zgonów z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce w 2022 r. (KRN 2024).

	mężczyźni	kobiety	ogółem
Liczba zgonów	628	683	1 311
ASW/ na 100 tys. ludności	1,61	1,2	1,36
ASE/ na 100 tys. ludności	4,52	3,18	3,66
współczynnik surowy/ na 100 tys. ludności	3,44	3,49	3,47
ryzyko skumulowane	0,61	0,41	0,48

ASE – standaryzowany wg wieku współczynnik umieralności odnoszący się do standardowej populacji Europy;  
ASW – standaryzowany wg wieku współczynnik umieralności odnoszący się do standardowej populacji świata.

**Abecma**  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Dane dotyczące chorobowości szpiczaka plazmocytoowego (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 plazmocytoowego (AWA *Kyprolis 2019*, AWA *Ninlaro 2019*, AWA *Darzalex 2018*, AWA *Darzalex 2021*, AWA *Darzalex 2021a*, AWA *Sarclisa 2021*, AWA *Imnovid 2021*, AWA *Empliciti 2022*, AWA *Sarclisa 2022*, AWA *Kyprolis 2023*) przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. 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*, AWA *Sarclisa 2022*, AWA *Kyprolis 2023*).**

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> , AWA <i>Sarclisa 2022</i> , AWA <i>Kyprolis 2023</i>	-	-	-				10 452	10 980	10 841	11 100
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne lub współistniejące	AWA <i>Darzalex 2021</i> <sup>1</sup>	-	-	-	-	-	-	12 666	13 183	12 902	10 681
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne	AWA <i>Sarclisa 2021</i> <sup>2</sup> , AWA <i>Darzalex 2021a</i> <sup>2</sup> , AWA <i>Imnovid 2021</i> <sup>2</sup>	-	-	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 na opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego

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*

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” w latach 2017-2023 w oparciu o dane NFZ (AWA Elrefio 2024, NFZ 2024).

Tabela 13. Liczba chorych na szpiczaka plazmocytoowego w Polsce leczonych w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” w latach 2017-2023 (AWA Elrefio 2024, NFZ 2024).

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów	lenalidomid	1449	1634	1949	2040	2129	2614
	pomalidomid		67	410	429	382	399
	daratumumab podskórnie						1622
	daratumumab pozajelitowo			98	296	403	494
	karfilzomib			59	157	286	493
	iksazomib					30	59
	izatuksymab						14
	elotuzumab						232
	<b>ogółem:</b>	1449	1662	2213	2481	2692	3401

W 2023 r. w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” leczonych było 2 416 pacjentów (AWA Elrefio 2024, NFZ 2024).

## 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).

### Koszty pośrednie

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

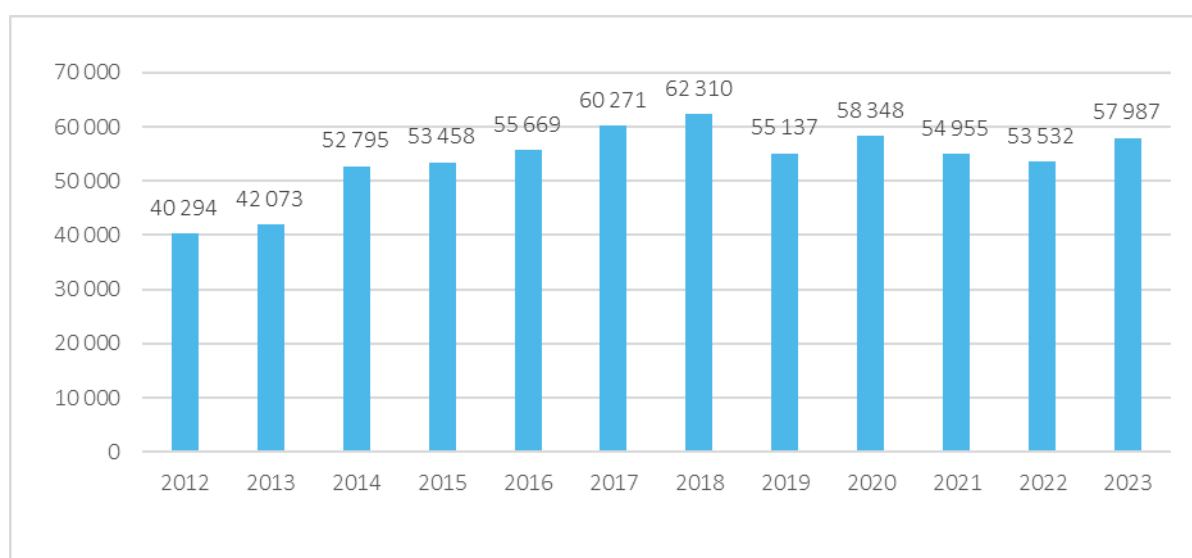
Płeć	DALY (95% CI)	YLL (95% CI)
kobiety	16 121,8 (11 386,4; 20 533,2)	15 757,1 (11 110,7; 20 127,9)
mężczyźni	17 826,6 (12 619,7; 22 899,0)	17 501,8 (12 406,3; 22 510,3)

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*).

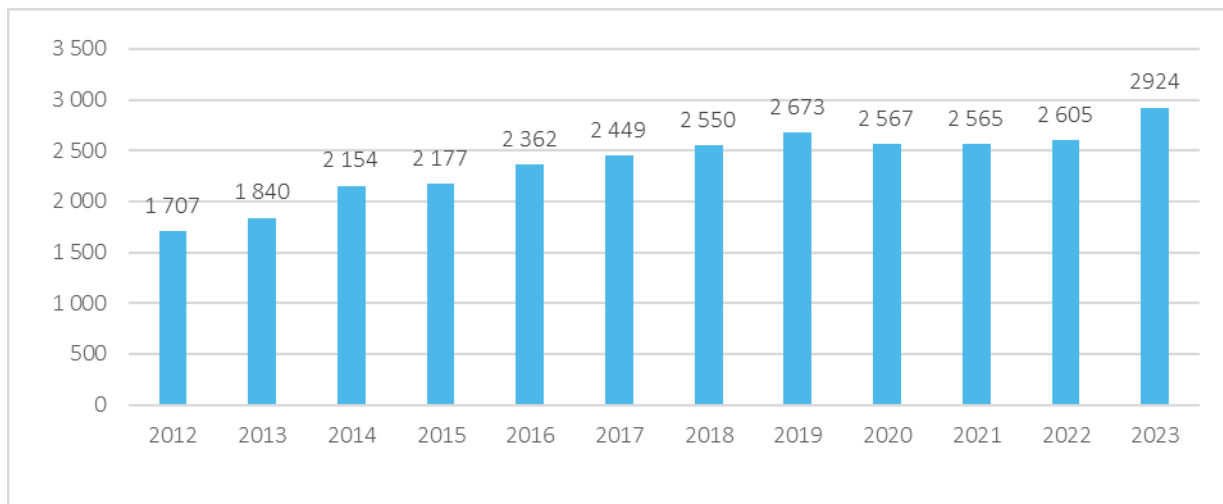
Wartości DALY dla Polski są niższe niż wartości średnie odnotowywane dla Europy Wschodniej – 98 840 (95% CI: 82 510; 112 100), Europy Środkowej – 83 800 (95% CI 67 120; 96 400) oraz Europy Zachodniej – 461 630 (95% CI: 397 990; 495 380) (Zhou 2021).

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w 2023 roku wydano ponad 2,9 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 2023 roku rozpoznanie C90 było przyczyną ponad 57 tys. dni absencji chorobowej. W latach 2012-2018 notowano coroczny wzrost tego wskaźnika (ZUS 2024). Szczegółowe dane z lat 2012-2023 przedstawia wykresach poniżej oraz w załącznik 10.1.

Wykres 4. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 – liczba dni absencji chorobowej (ZUS 2024).

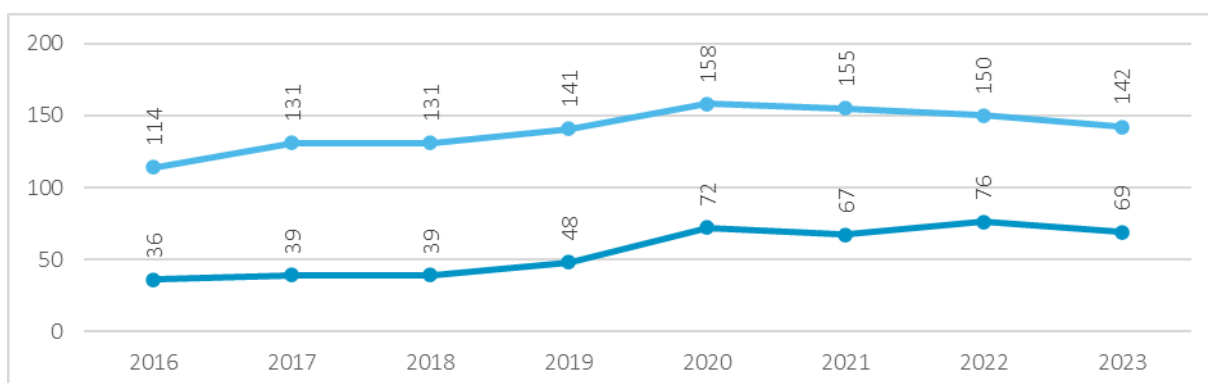


Wykres 5. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 – liczba zaświadczeń lekarskich (ZUS 2024).



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 2023 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C90 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymały 142 osoby, natomiast orzeczenia ponowne z tego tytułu otrzymało 69 osób. Liczba orzeczeń uprawniających do rehabilitacji wydanych chorym z rozpoznaniem C90 ogółem wzrastała w przedziale czasowym 2013-2020, a następnie nieznacznie spadała od 2021 roku. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 zostały przedstawione wykresie poniżej oraz w załącznik 10.1 (ZUS 2024).

Wykres 6. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C90 (ZUS 2024).



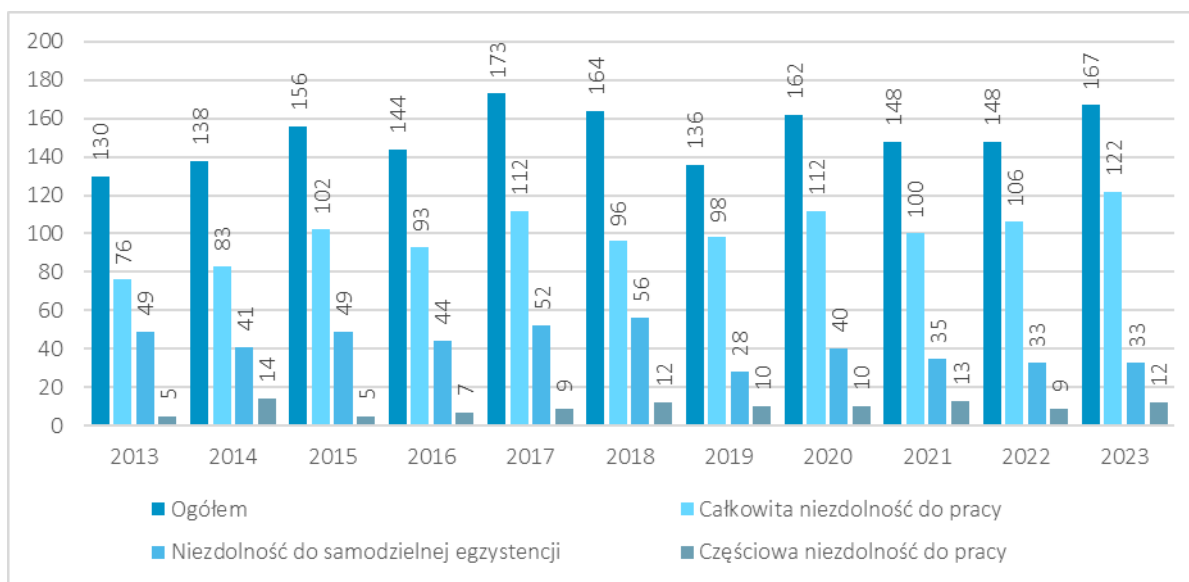
W przypadku wyczerpania możliwości otrzymywania świadczenia rehabilitacyjnego lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

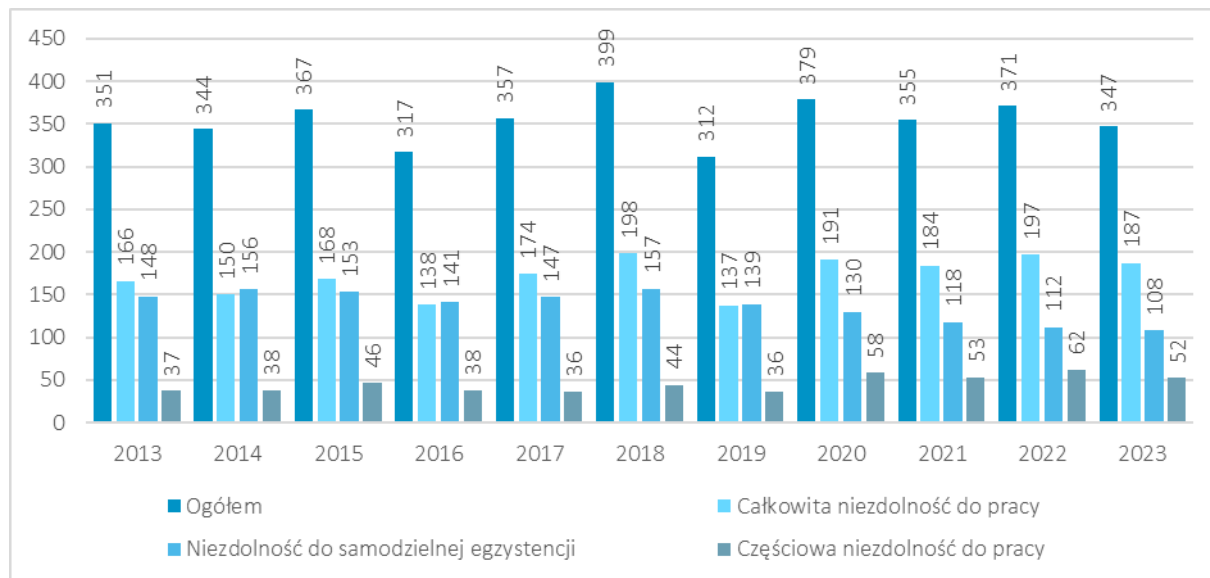
w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

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 2023 osobom z rozpoznaniem C90 wydano 167 pierwszorazowych i 347 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 na wykresach poniżej oraz w załącznik 10.1 (ZUS 2024).

Wykres 7. Orzeczenia pierwszorazowe dla celów rentownych wydane dla osób z rozpoznaniem C90 (ZUS 2024).



Wykres 8. Orzeczenia ponowne dla celów rentownych wydane dla osób z rozpoznaniem C90 (ZUS 2024).



Chorzy na szpiczaka plazmocytoowego mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. Rentę taką przyznawano w latach 2013-2023 pojedynczym osobom z rozpoznaniem C90. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2024).

Tabela 15. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej wydane osobom z rozpoznaniem ICD-10 C90 (ZUS 2024).

Rok	2023	2022	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015	2014	2013
Mężczyźni	3	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-
Kobiety	-	1	1	1	-	-	1	1	1	2	1
Nieustalona płeć	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Razem	3	1	1	2	-	-	2	1	1	2	1

### Koszty bezpośrednie

Ponadto, w celu zobrazowania skali bezpośrednich kosztów leczenia szpiczaka plazmocytoowego 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 2024). 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 2023 r., przedstawiono w tabeli poniżej.

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Tabela 16. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach wybranych JGP z tytułu leczenia pacjentów z rozpoznaniem C90.0 w latach 2014-2023 (NFZ 2024).

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					
2023	1 122	19,42	17	33 253,44	37 310 360
2022	1 081	20,09	17	42 685,37	46 142 885
2021	874	19,19	17	33 253,44	29 063 507
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					
2023	2 594	11,11	4	10 866,32	28 187 234
2022	2 669	12,28	4	8 763,10	23 388 714
2021	2 454	11,96	4	6 772,32	16 619 273
2020	2 411	11,73	4	3 403,82	8 206 610
2019	3 127	12,78	4	3 360,77	10 509 127
2018	3 016	12,85	4	3 072,89	9 267 836
2017	3 072	13,22	4	3 743,05	11 498 650
2016	2 922	12,60	4	4 934,20	14 417 732
2015	2 911	13,75	4	4 794,63	13 957 168
2014	bd.†	bd.†	bd.†	4 438,57	bd.†
S04 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO < 2 DNI					
2023	5 627	20,11	0	3 291,57	18 521 664
2022	5 105	20,87	0	2 889,59	14 751 357
2021	5 161	21,73	0	2 076,95	10 719 139
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

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

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]*
S21 PRZESZCZEPIENIE AUTOLOGICZNYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH					
2023	403	33,25	23	88 224,94	35 554 651
2022	358	33,15	22	70 966,25	25 405 918
2021	404	39,57	23	58 304,70	23 555 099
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 16.01.2025 r.)

Z przedstawionych wyżej danych NFZ wynika, że liczba hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego, niezależnie od czasu trwania hospitalizacji (S02 - >10 dni, S03 - >1 dnia, S04 - <2 dni), rokrocznie wzrastała w okresie do 2014 r. do 2023 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 2023 roku przekroczył wartość, odpowiednio, 37 mln, 28 mln, 18 mln oraz 35 mln zł, dając łącznie wartość 119 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 2017-2023 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Koszty rozliczone w ramach wybranych JGP z tytułu leczenia w programie lekowym pacjentów z rozpoznaniem C90.0 w latach 2014-2023 (NFZ 2024).

Rok	2023	2022	2021	2020	2019	2018	2017
Liczba pacjentów	2 416	3 401	2 692	2 481	2 213	1 662	1 449
Całkowity koszt leczenia [w mln zł]	334,77	261,77	319,49	297,36	218,17	163,21	139,66
Koszt leczenia poszczególnymi substancjami [w mln zł]	daratumumab pozajelitowo	2,48	73,75	48,08	29,16	7,89	-
	daratumumab podskórnym	228,56	-	-	-	-	-
	karfilzomib	38,45	44,88	15,74	8,59	2,38	-

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Rok	2023	2022	2021	2020	2019	2018	2017
lenalidomid	-	105,47	220,51	221,47	189,43	163,21	139,66
pomalidomid	44,42	34,81	34,26	38,15	18,48	0,00009	-
elotuzumab	14,16	-	-	-	-	-	-
iksazomib	6,01	2,87	0,91	-	-	-	-
izatuksymab	0,70	-	-	-	-	-	-

Analizując powyższe dane widoczny jest, związany z rozszerzeniem dostępności do leczenia w ramach programu lekowego, wzrost liczby leczonych chorych oraz rocznego kosztu refundacji leków. Należy przy tym zauważyć, że najnowsze dane prezentowane w systemie JGP pochodzą z 2023 r., a więc przed wprowadzeniem do refundacji kolejnych leków.

## 2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Przeprowadzone analizy dowodzą, że osoby zmagające się z szpiczakiem plazmocytowym doświadczają znacząco niższej jakości życia w porównaniu z populacją ogólną oraz pacjentami cierpiącymi na inne rodzaje nowotworów (*Jordan 2014, Mols 2012*). Szczególnie dotkliwie są dolegliwości bólowe, w tym bóle kostne, które dotyczą aż 75-80% chorych, powodując ograniczenia w codziennej aktywności i negatywnie wpływając na sen. Dodatkowo chorzy zmagają się z poważnym obciążeniem psychicznym wynikającym z niepewności związanej z chorobą nowotworową. Stan ten prowadzi do obniżenia nastroju i pojawienia się negatywnych emocji (*Nielsen 2017, Kang 2019*).

Mimo znaczących postępów w leczeniu, które nastąpiły w ostatnich kilkunastu latach, szpiczak plazmocytowy pozostaje zasadniczo chorobą nieuleczalną. Pacjenci przechodzą przez kolejne linie leczenia, doświadczając przy tym złożonych konsekwencji zdrowotnych. 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 plazmocyтового jest zwykle osobą starszą, z chorobami współistniejącymi, które również mogą wpływać na jakość życia i ograniczać możliwości wyboru terapii (*Kang 2019, Seitzler 2019*).

Z tego względu takie zagadnienia, jak długoterminowa toksyczność leczenia i jakość życia są w terapii chorych na szpiczaka niezwykle istotne. W francuskim badaniu obserwacyjnym ocenie poddano związek jakości życia chorych na szpiczaka plazmocyтового 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). **W populacji pacjentów stosujących uprzednio trzy główne grupy leków (tj. inhibitory proteasomu, leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CD38) coraz obszerniejsza literatura naukowa potwierdza obniżoną HRQoL (Delforge 2022, Lee 2023b, Martínez-Lopez 2023).** U pacjentów tych odnotowuje się więcej hospitalizacji, wymagają oni większej liczby badań szpitalnych, doświadczają poważniejszych problemów zdrowotnych i napotykają większe trudności w pracy w porównaniu z osobami, które nie były poddane działaniu tych trzech grup leków (Martínez-Lopez 2023). **Jednocześnie dla zastosowania konwencjonalnego leczenia wykazano brak znamiennej poprawy wyników w obszarze jakości życia (Delforge 2022, Lee 2023b, Martínez-Lopez 2023), co powoduje, że wciąż istnieje konieczność opracowania bardziej skutecznych terapii (Martínez-Lopez 2023).**

## 2.9 Leczenie szpiczaka plazmocytoowego

Rozpoznanie objawowego PCM stanowi wskazanie do natychmiastowego rozpoczęcia chemioterapii. Wyjątek stanowią przypadki, w których jedynym objawem definiującym chorobę jest pojedyncza zmiana osteolityczna. W takich sytuacjach nie wypracowano jeszcze jednolitego schematu postępowania, jednak w większości przypadków zaleca się radioterapię. W przypadku pacjentów z odosobnionym guzem plazmocytoowym kostnym standardowe leczenie obejmuje miejscową radioterapię lub, w zależności od rozmiaru i lokalizacji guza, chirurgiczne jego usunięcie. Podobne podejście stosuje się w przypadku nowo zdefiniowanej kategorii odosobnionych guzów kostnych z minimalnym zajęciem szpiku kostnego (PTOK 2020).

Leczenie szpiczaka plazmocytoowego dzieli się na kilka etapów: terapię indukującą remisję, wysokodawkową chemioterapię z zastosowaniem 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 zakwalifikowanie pacjentów do jednej z dwóch grup: osób będących kandydatami do HDMel z auto-HSCT lub osób, które nie kwalifikują się do tej procedury (PTOK 2020).

Terapia indukująca w grupie chorych kwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT ma na celu zmniejszenie masy nowotworu przed przeprowadzeniem intensywnej chemioterapii. W tej fazie stosuje się różne schematy leczenia, bazujące na inhibitorach proteasomu (takich jak bortezomib lub karfilzomib), lekach immunomodulujących (np. talidomid lub lenalidomid) lub obu tych grupach, często w połączeniu z glikokortykosteroidami i innymi lekami cytostatycznymi. Na podstawie wyników badań klinicznych za optymalne uważa się obecnie trójlekowe schematy z bortezomibem, takie jak VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) oraz PAd (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon). Celem terapii indukcyjnej jest osiągnięcie możliwie najgłębszej odpowiedzi na leczenie przed mobilizacją krwiotwórczych komórek macierzystych, najlepiej w postaci 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 (PTOK 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 (PTOK 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 (PTOK 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 (PTOK 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 (PTOK 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 (*PTOK 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 (*PGSz 2022/2023*).

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 zolendronowy, pamidronat) u wszystkich chorych na PCM, u których stosuje się chemioterapię. Lekiem z wyboru powinien być kwas zolendronowy, ponieważ w badaniach klinicznych wykazano, że może on również niezależnie wydłużać czas życia chorych. Kwas kłodronianowy powinien być stosowany tylko wtedy, gdy nie ma możliwości leczenia dożylnego. Podczas terapii bisfosfonianami dożylnymi zaleca się doustną substytucję wapnia i witaminy D, natomiast w przypadku kwasu kłodronianowego takie postępowanie prawdopodobnie może zmniejszać wchłanianie leku (*PTOK 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) (PGSz 2022/2023).

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 (PTOK 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 wychwyty zwrotnego serotoniny i adrenaliny, leki przeciwpadaczkowe i opioidy (PTOK 2020).

U chorych należy wdrożyć profilaktykę przeciwzakrzepową, po uprzedniej ocenie występowania czynników jej ryzyka (PTOK 2020). Pacjentom leczonych protokołami opartymi na lekach immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego lub heparyny drobnocząsteczkowej (PGSz 2022/2023).

### 2.9.1 Ocena odpowiedzi na leczenie

Podstawą do stwierdzenia **odpowiedzi na leczenie** jest ustępowanie objawów choroby związanych ze szpiczakiem oraz redukcja monoklonalnych plazmocytołów w szpiku/zmniejszenie rozmiarów guza *plazmocytooma* 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  $\geq 10$

g/l, a w moczu wydalanie  $\geq 200$  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 (PGSz 2022/2023). 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 (PGSz 2022/2023).

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

Tabela 18. Definicje odpowiedzi na leczenie i choroby resztkowej (Jamroziak 2017, PGSz 2022/2023).

Kategoria odpowiedzi	Definicja*
Standardowe kryteria oceny odpowiedzi	
Remisja całkowita (CR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 x),</li> <li>• &lt; 5% plazmocytów w szpiku (niewymagane powtarzanie biopsji szpiku)</li> <li>• całkowite zniknięcie guzów <i>plasmocytoma</i> w tkankach miękkich</li> </ul>
Rygorystyczna CR (scr)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prawidłowy współczynnik FLC</li> <li>• nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek <math>\kappa[+]/\lambda[+] &gt; 4:1</math> albo <math>&lt; 1:2</math>, ocena min. 100 plazmocytów)</li> </ul>
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"> <li>• białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub &gt; 90% redukcji białka M w surowicy</li> <li>• białko M w moczu &lt; 100 mg/24 h</li> </ul>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Kategoria odpowiedzi	Definicja*
Remisja częściowa (PR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 50% redukcji białka M w surowicy</li> <li>&gt; 90% redukcji białka M w moczu 24 h lub poniżej &lt; 200 mg/24 h</li> <li>jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy <i>plazmocytoza</i> w tkankach miękkich, dodatkowo do ww. kryteriów wymaga się &gt; 50% redukcji ich rozmiaru</li> </ul>
Stabilizacja choroby (SD)	Niespełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD)
Progresja choroby (PD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 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 &gt; 1 g/dl</li> <li>&gt; 25% wzrostu białka M w moczu dobowym pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej &gt;200 mg/24 h</li> <li>gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: &gt; 25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum &gt; 10 mg/dl)</li> <li>&gt; 25% wzrostu odsetka plazmacytów w szpiku (absolutny % wzrostu &gt; 10%)</li> <li>nowe zmiany kostne lub <i>plazmocytoza</i> w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tkankach miękkich</li> <li>hiperkalcemia (skorygowany <math>Ca^{2+}</math> w surowicy &gt;11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją</li> </ul>
Ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD)	
Utrzymująca się MRD(-)	Brak MRD w szpiku kostnym (potwierdzony za pomocą NGF, NGS lub obiema metodami) potwierdzony w kolejnym badaniu w odstępie $\geq 1$ roku
MRD(-) badana za pomocą NGF	Brak komórek plazmatycznych o aberrantnym immunofenotypie w aspiracie szpiku kostnego stwierdzony za pomocą NGF, z wykorzystaniem procedury <i>EuroFlow</i> oznaczająca MRD w szpiczaku plazmacytowym (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 śródpiersi lub otaczających tkankach

\* definicje MRD w polskim tłumaczeniu podano za *Jamrozia* 2017, wszystkie pozostałe - za *PGSz 2022/2023*

**Rozpoznanie nawrotu szpiczaka plazmacytowego** 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 plazmacytowego wg IMWG (za: *PGSz 2022/2023*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Definicje nawrotu szpiczaka plazmacytowego wg IMWG (za: *PGSz 2022/2023*).

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> ).

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

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

## 2.9.2 Wytyczne kliniczne

W dniu 15.01.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia R/R MM. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2020-2024, stanowiące rekomendacje międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych i grup eksperckich.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez:

- organizacje krajowe:
  - Polską Grupę Szpiczakową na rok 2022/2023 (*PGSz 2022/2023*);
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) zaktualizowane 26 maja 2020 r. (*PTOK 2020*);
- organizacje międzynarodowe, europejskie lub północnoamerykańskie:
  - *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 17 września 2024 r. (*NCCN 1.2025*);
  - *International Myeloma Working Group* (IMWG) – wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, marzec 2021 r. (*IMWG 2021*) oraz dotyczące leczenia z zastosowaniem terapii CAR-T i przeciwciał bispecyficznych ukierunkowanych na limfocyty T, maj i sierpień 2024 r. (*IMWG 2024, IMWG 2024a*);
  - *Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC) – konsensus ekspertów dotyczący stosowania immunoterapii w leczeniu szpiczaka plazmocyтового, lipiec 2020 r. (*SITC*

2020) i ich częściowa szybka (*rapid*) aktualizacja w latach 2021-2022 r. (*SITC 2021/2022*);

- *European Hematology Association* i *European Society for Medical Oncology* (EHA-ESMO) – opublikowane w 2021 r. (*EHA-ESMO 2021, EHA-ESMO 2022*);
- stanowisko panelu belgijskich ekspertów klinicznych opublikowane online w 2020 r. (*Vekemans 2022*).

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych, w tym w polskich, terapią zalecaną u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym są przede wszystkim terapie CAR-T lub schematy trójlekowe uwzględniające nowoczesne leki (inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne). 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.

**W leczeniu chorych na R/R MM, którzy otrzymali już 2 linie leczenia** rekomendowane są (uwzględniono jedynie dokumenty bezpośrednio wskazujące na schematy rekomendowane w tej sytuacji klinicznej [*NCCN 1.2025* i *PGSz 2022/2023*], pominięto dokumenty nie precyzujące wprost zastosowanej wcześniej liczby linii leczenia):

- terapii CAR-T idekabtagenem wikleucel (*NCCN 1.2025* – terapia preferowana po 2 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anty-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący);
- daratumumab + bortezomib + deksametazon (*PGSz 2022/2023, NCCN 1.2025* – terapia preferowana po 1-3 liniach leczenia w przypadku choroby opornej na lenalidomid);
- daratumumab + lenalidomid + deksametazon (*NCCN 1.2025* – terapia preferowana po 1-3 liniach leczenia w przypadku choroby opornej na bortezomib);
- daratumumab + pomalidomid + deksametazon (*NCCN 1.2025* – terapia preferowana po 1-3 liniach leczenia w przypadku choroby opornej na lenalidomid);
- elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (*PGSz 2022/2023, NCCN 1.2025* – terapia preferowana po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów);
- iksazomib + pomalidomid + deksametazon (*NCCN 1.2025* – terapia preferowana po 2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii);
- izatuksymab + karfilzomib + deksametazon (*PGSz 2022/2023, NCCN 1.2025* – terapia preferowana po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów; *NCCN 1.2025* –

terapia preferowana po 1-3 liniach leczenia w przypadku choroby odpornej na bortezomib lub lenalidomid);

- izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (*PGSz 2022/2023, NCCN 1.2025* – terapia preferowana po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów);
- karfilzomib + deksametazon + daratumumab (*PGSz 2022/2023, NCCN 1.2025* – terapia preferowana po 1-3 liniach leczenia w przypadku choroby odpornej na bortezomib lub odpornej na lenalidomid);
- karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (*NCCN 1.2025* – terapia preferowana po 1-3 liniach leczenia w przypadku choroby odpornej na bortezomib lub odpornej na anti-CD38);
- karfilzomib + pomalidomid + deksametazon (*NCCN 1.2025* – terapia preferowana po 1-3 liniach leczenia w przypadku choroby odpornej na bortezomib lub lenalidomid lub odpornej na anti-CD38);
- pomalidomid + bortezomib + deksametazon (*NCCN 1.2025* – terapia preferowana po 1-3 liniach leczenia w przypadku choroby odpornej na lenalidomid);
- karfilzomib + deksametazon (*PGSz 2022/2023*);
- pomalidomid + deksametazon (*PGSz 2022/2023*);
- bortezomib + deksametazon (*PGSz 2022/2023*);
- daratumumab w monoterapii (*PGSz 2022/2023*);
- bendamustyna w ramach schematów z: talidomidem + deksametazon (*PGSz 2022/2023*) lub talidomidem + prednizon (*PGSz 2022/2023*) lub bortezomibem + deksametazon (*PGSz 2022/2023*);
- schemat DT-PACE (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) (*PGSz 2022/2023* – z następną konsolidacją auto- lub allo-HSCT);
- allo-HSCT (*PGSz 2022/2023* – w przypadku występowania czynników wysokiego ryzyka i dobrego stanu biologicznego);
- udział w badaniach klinicznych (*PGSz 2022/2023*).

**W przypadku pacjentów, którzy przeszli już 3 linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego** wytyczne wskazują na następujące możliwości terapeutyczne:

- terapię CAR-T: idekabtagen wikleucel (*PGSz 2022/2023, NCCN 1.2025* – terapia preferowana) lub ciltakabtagen autoleucel (*PGSz 2022/2023, NCCN 1.2025* – terapia preferowana) lub ogółem terapię CAR-T (*SITC 2020, SITC 2024*);

- przeciwciała bispecyficzne: teklistamab (*PGSz 2022/2023, NCCN 1.2025* – terapia preferowana po  $\geq 4$  liniach terapii, w tym przeciwciało anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący) lub talkwetamab (*NCCN 1.2025* – terapia preferowana po  $\geq 4$  liniach terapii, w tym przeciwciało anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący) lub elranatamab (*NCCN 1.2025* – terapia preferowana po  $\geq 4$  liniach terapii, w tym przeciwciało anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący);
- belantamab mafodotin<sup>1</sup> (*PGSz 2022/2023, NCCN 1.2025* – użyteczny w szczególnych warunkach tj. po  $\geq 4$  liniach terapii, w tym przeciwciało anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący; leczenie możliwe w ramach programu wczesnego dostępu [*compassionate use*]), *EHA-ESMO 2021, EHA-ESMO 2022* – choroba potrójnie oporna, na inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące i przeciwciała anti-CD38);
- selineksor (*PGSz 2022/2023*) lub selineksor + deksametazon (*NCCN 1.2025* – jako inny zalecany schemat po  $\geq 4$  liniach terapii i oporności na  $\geq 2$  inhibitory proteasomów,  $\geq 2$  leki immunomodulujące i przeciwciało anti-CD38; *EHA-ESMO 2021, EHA-ESMO 2022* – choroba potrójnie oporna, na inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące i przeciwciała anti-CD38)
- schematy, które obejmują podanie bendamustyny (*NCCN 1.2025*), skojarzenia bendamustyna + bortezomib + deksametazon (*NCCN 1.2025*), bendamustyna + karfilzomib + deksametazon (*NCCN 1.2025*), bendamustyna + lenalidomid + deksametazon (*NCCN 1.2025*) lub cyklofosfamidu w wysokich dawkach/frakcjonowany (*NCCN 1.2025*).

Szczegółowo odnalezione zalecenia omówiono w tabeli poniżej. W załączniku 10.1 przedstawiono klasyfikację jakości dowodów naukowych oraz siły zaleceń/rekomendacji dla poszczególnych dokumentów.

<sup>1</sup> Produkt leczniczy Blenrep (belantamab mafodotin) został 25.08.2020 r. warunkowo dopuszczony do obrotu na terenie UE we wskazaniu do stosowania w monoterapii szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali  $\geq 4$  schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, na podstawie wyników badania bez grupy kontrolnej *DREAMM-2 (KE Blenrep 2020)*. W oparciu o wyniki badania *DREAMM-3*, gdzie nie wykazano korzyści klinicznej z zastosowania BLEN w powyższym wskazaniu w odniesieniu do PFS i OS w dniu 23.02.2024 r. wydano decyzję negatywną w sprawie odnowienia warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (*EMA Blenrep 2024*). Wcześniej, 5.08.2020 r., w tym samym wskazaniu lek dopuszczono do stosowania na terenie Stanów Zjednoczonych, jednak decyzja ta została wycofana 20.03.2023 r. (*FDA Blenrep 2024*).

Tabela 20. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	<p style="text-align: center;"><b>Wytyczne polskie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do preferowanych opcji terapii chorych opornych na lenalidomid można zaliczyć <b>pomalidomid + bortezomib + deksametazon, daratumumab + bortezomib + deksametazon, karfilzomib + deksametazon, panobinostat + bortezomib</b> (u chorych, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub u chorych, u których nie ma przeciwwskazań do ponownego jego stosowania). W wytycznych wskazano również na niedawno zarejestrowane terapie trójlekowe: <b>karfilzomib + deksametazon + daratumumab</b> lub <b>izatuksymab + karfilzomib + deksametazon</b>.</li> <li>• U pacjentów, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub stosowanie bortezomibu jest zasadne ze względu na długotrwały efekt, opcją jest rozważenie <b>ponownej terapii z powtórnią transplantacją autologiczną</b>.</li> <li>• 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: <b>daratumumab + lenalidomid + deksametazon, karfilzomib + lenalidomid + deksametazon</b>, a w dalszej kolejności <b>iksazomib + lenalidomid + deksametazon, elotuzumab + lenalidomid + deksametazon</b>.</li> <li>• W przypadku wznowy/progresji po dwóch liniach terapii rekomendowane są następujące opcje leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>pomalidomid + deksametazon</b> optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: <b>izatuksymab + pomalidomid + deksametazon</b> lub <b>elotuzumab + pomalidomid + deksametazon</b>;</li> <li>○ <b>karfilzomib + deksametazon, izatuksymab + karfilzomib + deksametazon, karfilzomib + deksametazon + daratumumab</b>;</li> <li>○ <b>bortezomib + deksametazon, daratumumab + bortezomib + deksametazon</b> (przy zasadności powtórnego leczenia bortezomibem [brak istotnej toksyczności oraz brak oporności]);</li> <li>○ <b>daratumumab</b> w monoterapii;</li> <li>○ <b>bendamustyna</b>, 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 (bendamustyna + talidomid + deksametazon; bendamustyna + talidomid + prednizon) lub bortezomibem (bendamustyna + bortezomib + deksametazon);</li> <li>○ <b>allo-HSCT</b> (w przypadku występowania czynników wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub potwierdzonej klinicznie opornością na leczenie [np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem autotransplantacji] i w dobrym stanie biologicznym);</li> <li>○ schemat <b>DT-PACE</b> (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto- lub allo-HSCT;</li> <li>○ <b>udział w badaniach klinicznych</b>.</li> </ul> </li> <li>• <u>U pacjentów ze szpiczakiem leczonym więcej niż trzema liniami leczenia</u> rekomenduje się <b>belantamab mafodotin</b> (dla chorych, u których stosowano co najmniej cztery linie leczenia obejmujące inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący oraz przeciwciało anti-CD38), <b>CAR-T – idekabtagen wikleucel</b> lub <b>citakabtagen autoleucel</b> (dla chorych leczonych wcześniej co najmniej trzema liniami leczenia obejmującymi inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38) oraz <b>przeciwciała bispecyficzne – teclistamab</b> lub <b>selineksor</b>.</li> <li>• <u>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.</u> Ostateczna decyzja powinna być podejmowana indywidualnie na podstawie następujących możliwości [IVD]: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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;</li> </ul> </li> </ul>
Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) 2022/2023 (PGSz 2022/2023)	
PTOK 2020 [PTOK 2020]	

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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 &lt; 6 miesięcy, lecz można je rozważyć także w przypadku dłuższej trwającej odpowiedzi;</li> <li>○ powtórzenie ostatnio stosowanego schematu leczenia; postępowanie to jest zalecane w przypadku odpowiedzi utrzymującej się co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>○ kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT, jeśli remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12-18 miesięcy;</li> <li>○ 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);</li> <li>○ po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań rekomendowane jest postępowanie paliatywne.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Jako leczenie pierwszego wyboru (w przypadku jego dostępności) u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym zaleca się zastosowanie takich schematów, jak <b>daratumumab + lenalidomid + deksametazon</b>, <b>daratumumab + bortezomib + deksametazon</b>, <b>karfilzomib + lenalidomid + deksametazon</b>, <b>iksazomib + lenalidomid + deksametazon</b>, <b>elotuzumab + lenalidomid + deksametazon</b> i <b>pomalidomid + bortezomib + deksametazon</b> [IA]. Dalszych badań wymagają nowe bardzo aktywne (w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów) kombinacje dwulekowe, jak <b>karfilzomib + deksametazon</b> lub <b>pomalidomid + deksametazon</b>. Podkreśla się także wysoką skuteczność immunoterapii z daratumumabem, w tym schematów <b>daratumumab + lenalidomid + deksametazon</b> i <b>daratumumab + bortezomib + deksametazon</b>. 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. <b>bendamustynie</b> w skojarzeniu z <b>prednizonem</b> lub z <b>bortezomibem i deksametazonem</b>. 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.</li> </ul>

Wytyczne zagraniczne		
Schematy leczenia stosowane u chorych z wczesną wznową szpiczaka plazmocytowego po 1-3 liniach leczenia wg NCCN:		
	Schemat leczenia@#§	Kategoria rekomendacji NCCN
	<b>Leczenie preferowane- choroba oporna na bortezomib</b>	
	<b>daratumumab + karfilzomib + deksametazon</b>	1
	<b>daratumumab + lenalidomid + deksametazon</b>	1
	<b>karfilzomib + lenalidomid + deksametazon</b>	1
	<b>izatuksymab-irfc + karfilzomib + deksametazon</b>	1
	<b>karfilzomib + pomalidomid + deksametazon</b>	2A
	<b>daratumumab + pomalidomid + deksametazon</b> (po 1 linii terapii obejmującej lenalidomid i inhibitor proteasomów)	1

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wytyczne	Kluczowe zalecenia	
	<b>izatuksymab-irfc + pomalidomid + deksametazon</b> (po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów)	1
	<b>elotuzumab + pomalidomid + deksametazon</b> (po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów)	2A
	<b>Leczenie preferowane- choroba oporna na lenalidomid</b>	
	<b>daratumumab + karfilzomib + deksametazon</b>	1
	<b>daratumumab + bortezomib + deksametazon</b>	1
	<b>izatuksymab-irfc + karfilzomib + deksametazon</b>	1
	<b>pomalidomid + bortezomib + deksametazon</b>	1
	<b>karfilzomib + pomalidomid + deksametazon</b>	2A
	<b>daratumumab + pomalidomid + deksametazon</b> (po 1 linii terapii obejmującej lenalidomid i inhibitor proteasomów)	1
	<b>izatuksymab-irfc + pomalidomid + deksametazon</b> (po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów)	1
	<b>elotuzumab + pomalidomid + deksametazon</b> (po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów)	2A
	<b>iksazomib + pomalidomid + deksametazon</b> (po 2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)	2A
	<b>Leczenie preferowane – choroba oporna na anty-CD38</b>	
	<b>karfilzomib + lenalidomid + deksametazon</b>	1
	<b>karfilzomib + pomalidomid + deksametazon</b>	1
	<b>elotuzumab + pomalidomid + deksametazon</b> (po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów)	2A
	<b>iksazomib + pomalidomid + deksametazon</b> (po 2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)	2A
	<b>Leczenie preferowane – terapie CAR-T</b>	
	<b>ciltakabtagen autoleucel</b> (po 1 linii terapii obejmującej inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący, <u>z opornością na lenalidomid</u> )	1

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	<b>idekabtagen wikleuceł</b>
	(po 2 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący) 1
	<b>Inne zalecane schematy</b>
	karfilzomib (2-razy w tygodniu) + deksametazon 1
	elotuzumab + lenalidomid + deksametazon 1
	iksazomib + lenalidomid + deksametazon 1
	selineksor + bortezomib + deksametazon 1
	bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon 2A
	bortezomib + lenalidomid + deksametazon 2A
	karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon 2A
	daratumumab + cyklofosfamid + bortezomib + deksametazon 2A
	elotuzumab + bortezomib + deksametazon 2A
	iksazomib + cyklofosfamid + deksametazon 2A
	lenalidomid + cyklofosfamid + deksametazon 2A
	pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon 2A
	(po 2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)
	<b>Użyteczne pod specjalnymi warunkami</b>
	bortezomib + deksametazon 1
	bortezomib + doksorubicyna liposomalna + deksametazon 1
	lenalidomid + deksametazon 1
	karfilzomib + cyklofosfamid + talidomid + deksametazon 2A
	karfilzomib (raz w tygodniu) + deksametazon 2A
	selineksor + karfilzomib + deksametazon 2A

Abecma  
(idekabtagen wikleuceł)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wytyczne	Kluczowe zalecenia	
	<b>selineksor + daratumumab + deksametazon</b>	2A
	<b>wenetoklaks + deksametazon ± daratumumab lub inhibitor proteasomów</b> wyłącznie dla pacjentów z mutacją t(11;14)	2A
	<b>pomalidomid + deksametazon</b> (po 2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)	1
	<b>selineksor + pomalidomid + deksametazon</b> (po 2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)	2A
	<b>deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd + cisplatyna</b> (w leczeniu progresywnego MM)	2A
	<b>deksametazon + talidomid + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd ± bortezomib</b> (w leczeniu progresywnego MM)	2A
	<b>daratumumab</b> (po ≥2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów lub z podwójną opornością na lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów)	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 ekspozycji, lub był ekspozycji 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> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 &gt; 6 miesiącach, schemat ten można zastosować ponownie.</li> </ul> <p>Schematy leczenia stosowane u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych wcześniej co najmniej trzema liniami terapii wg NCCN:</p>		
Schemat leczenia		Kategoria rekomendacji NCCN
<b>Leczenie preferowane</b>		
	<b>idekabtagen wikleucel</b>	2A
	<b>ciltakabtagen autoleucel</b>	2A
	<b>teklitamab-cqyv</b> (po ≥4 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący)	2A

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-  
wego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	<p><b>talkwetamab-tgvs</b> (po ≥4 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący) 2A</p>
	<p><b>elranatamab-bcmm</b> (po ≥4 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący) 2A</p>
	<p><b>Inne zalecane schematy</b></p>
	<p><b>bendamustyna</b> 2A</p>
	<p><b>bendamustyna + bortezomib + deksametazon</b> 2A</p>
	<p><b>bendamustyna + karfilzomib + deksametazon</b> 2A</p>
	<p><b>bendamustyna + lenalidomid + deksametazon</b> 2A</p>
	<p><b>cyklofosfamid w wysokich dawkach/frakcjonowany</b> 2A</p>
	<p><b>selineksor + deksametazon</b> [po ≥4 liniach terapii i z opornością na ≥ 2 inhibitory proteasomów, ≥ 2 leki immunomodulujące i przeciwciało monoklonalne anti-CD38 ] 2A</p>
	<p><b>Użyteczne pod specjalnymi warunkami</b></p>
	<p><b>belantamab mafodotin</b> (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</p>
<p>IMWG 2021 [IMWG 2021]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>W przypadku pierwszej wznowy szpiczaka, jeśli nie stwierdzono oporności na lenalidomid</u>, zalecanymi schematami terapii są <b>daratumumab + lenalidomid + deksametazon</b> lub <b>karfilzomib + lenalidomid + deksametazon</b> (1A). Jeśli choroba jest oporna na lenalidomid, rekomenduje się zastosowanie schematu <b>karfilzomib + daratumumab + deksametazon, pomalidomidu</b> w skojarzeniu z <b>bortezomibem i deksametazonem</b> lub <b>karfilzomib i deksametazon</b> w skojarzeniu z <b>izatuksymabem</b> (1A). U wybranych pacjentów, niezależnie od występowania oporności na lenalidomid, można także rozważyć ratunkowe autogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku.</li> <li>• 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 <b>daratumumab + karfilzomib + deksametazon, izatuksymab + pomalidomid + deksametazon, daratumumab + pomalidomid + deksametazon i izatuksymab + karfilzomib + deksametazon</b> (1A).</li> </ul> <p>Schematy leczenia zalecane w drugiej i dalszych liniach leczenia szpiczaka plazmocytoowego wg IMWG:</p>

Wytyczne	Kluczowe zalecenia	
	Preferowane schematy terapii	Inne opcje leczenia
	<b>Pierwsza wznowa<sup>^</sup></b>	
	<b>brak oporności na lenalidomid</b>	
	daratumumab + lenalidomid + deksametazon [1A]	daratumumab + bortezomib + deksametazon [1B]
	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon [1A]	karfilzomib + deksametazon [1B]
		daratumumab + karfilzomib + deksametazon [1B]
		izatuksymab + karfilzomib + deksametazon [1B]
		iksazomib + lenalidomid + deksametazon [1B]
		elotuzumab + lenalidomid + deksametazon [1B]
		pomalidomid + bortezomib + deksametazon [1B]
		selineksor + bortezomib + deksametazon [1B]
		<u>W przypadku niedostępności daratumumabu, izatuksymabu lub karfilzomibu:</u>
		lenalidomid + deksametazon
		bortezomib + deksametazon
		bortezomib + talidomid + deksametazon
		bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon
		bortezomib + melfalan + prednizon
	<b>choroba oporna na lenalidomid</b>	
	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]

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	iksazomib + pomalidomid + deksametazon [1C]
	<u>W przypadku niedostępności daratumumabu, izatuksymabu, karfilzomibu lub pomalidomidu:</u>
	bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon
	bortezomib + deksametazon
	bortezomib + melfalan + prednizon
	<b>Druga i następne wznowy</b>
jedna z opcji terapii pierwszej linii, która nie była wcześniej zastosowana	<u>Alternatywne terapie zarejestrowane:</u>
<b>izatuksymab + pomalidomid + deksametazon [1A]</b>	selineksor
<b>daratumumab + karfilzomib + deksametazon [1A]</b>	panobinostat + inhibitory proteasomów
<b>daratumumab + pomalidomid + deksametazon [1A]</b>	bortezomib + deksametazon + talidomid + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd (VDT-PACE)
<b>izatuksymab + karfilzomib + deksametazon [1A]</b>	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 – idekabtagen wikleucel)
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.
IMWG 2024 (IMWG 2024)	<ul style="list-style-type: none"> <li>W dokumencie zaprezentowano podsumowanie dot. możliwości leczenia przeciwciałami bispecyficznymi terapii angażujących limfocyty T tj. jedynie zestawienie wyników skuteczności klinicznej z badań nad nimi oraz rekomendacje dla związanych z nim zagadnień dotyczących bezpieczeństwa stosowania (zespołem uwalniania cytokin, neurotoksycznością związaną z ich stosowaniem, hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi, zapobieganiu zakażeniom).</li> </ul>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Wytyczne

## Kluczowe zalecenia

- W dokumencie zaprezentowano podsumowanie dot. możliwości leczenia terapiami CAR-T oraz rekomendacje dla związanych z nimi zagadnień dotyczących bezpieczeństwa stosowania (zespołem uwalniania cytokin [z ang. *cytokine release syndrome*; CRS], zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego [z ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*; ICANS]).

Zalecenia dotyczące wyboru pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T:

- Ocena zasadności kwalifikacji do terapii CAR-T powinna być przeprowadzona na wczesnym etapie, ze względu na ograniczony dostęp do miejsc produkcyjnych. Wczesne skierowanie może ułatwić omówienie terapii ratunkowej, aby optymalnie przygotować pacjenta do leukaferazy;
- Pacjenci kwalifikujący się zarówno do terapii CAR-T, jak i do terapii z wykorzystaniem terapii angażujących limfocyty T (z ang. *T-cell engagers*) powinni być w pierwszej kolejności rozważani pod kątem terapii CAR-T;
- Nie istnieje bezwzględna granica wieku przy kwalifikacji do terapii CAR-T, należy uwzględnić ogólną kondycję fizjologiczną pacjenta i poziom ich kruchości (*frailty*);
- Chociaż doświadczenie z pacjentami dializowanymi jest ograniczone, rosnąca liczba przypadków pacjentów z niewydolnością nerek wskazuje na możliwość przeprowadzenia terapii CAR-T z zastosowaniem fludarabiny w dawkach dostosowanych do stanu nerek;
- Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania leków limfotoksycznych w ramach terapii ratunkowej tuż przed leukaferazą;
- Wcześniejsze narażenie na inne terapie celujące w antygen dojrzewania komórek B (BCMA) może negatywnie wpływać na odpowiedź kliniczną na terapię CAR-T. Utrata ekspresji BCMA może stawać się bardziej powszechna ze względu na presję selekcyjną wywieraną przez zwiększoną dostępność terapii celujących BCMA. Z uwagi na brak dostępnego klinicznie testu na utratę BCMA, należy rozważyć terapię celującą w inny antygen przy pierwszym nawrocie, o ile jest to możliwe;

Zalecenia dotyczące prowadzenia leczenia przeciwszcikowego przed terapią CAR-T:

- Przed leukaferazą:
  - Należy ocenić okres półtrwania leków, ich wpływ na liczbę i kondycję limfocytów T oraz możliwy okres wymywania (*washout*), aby optymalizować zebrane limfocyty T do produkcji CAR-T;
  - Należy unikać zastosowania leków limfotoksycznych, takich jak bendamustyna i cyklofosfamid w wysokich dawkach, jeśli to możliwe;
  - Przy lekach chemioterapeutycznych, jeśli to możliwe, należy zastosować 14-dniowy okres wymywania w celu umożliwienia regeneracji liczby limfocytów T;
  - W przypadku radioterapii obejmującej mniej niż 5% szpiku kostnego okres wymywani” może nie być konieczny;
  - Przy kortykosteroidach i lekach immunomodulacyjnych o krótkim okresie półtrwania można skrócić okres „wymywania” do 7 dni;
- Po leukaferazie (terapii pomostowej):
  - Należy wziąć pod uwagę obciążenie chorobą oraz tempo progresji choroby, aby dobrać odpowiednią terapię pomostową;
  - W przypadku pacjentów z dużym obciążeniem chorobą lub szybko postępującą chorobą, zaleca się priorytetowe stosowanie schematu na który choroba pacjenta nie jest jeszcze oporna, aby ograniczyć ryzyko poważnych działań niepożądanych, takich jak CRS, ICANS), zespół podobny do HS (z ang. *immune effector cell associated haemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome*, IEC-HS) oraz późne objawy neurologiczne;
  - U pacjentów z małym obciążeniem chorobą, która nie postępuje szybko, należy rozważyć minimalną terapię niezbędną do ograniczenia progresji choroby podczas produkcji CAR-T, co może obejmować kontynuowanie tego samego schematu, który był stosowany przed leukaferazą;

IMWG 2024  
(IMWG 2024a)

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Dane przedkliniczne sugerują, że leki immunomodulacyjne oraz przeciwciała anti-CD38 mogą poprawiać funkcję limfocytów T i aktywność CAR-T; te leki można stosować z uwzględnieniem potrzebnego okresu „wymywania” w celu umożliwienia regeneracji liczby komórek przed chemioterapią limfodeplecyjną;</li> <li>o Ze względu na ryzyko niepowodzenia produkcji CAR-T w praktyce klinicznej, należy rozważyć unikanie leków limfotoksycznych (np. bendamustyna lub cyklofosfamid w wysokich dawkach), jeśli może być potrzebne ponowne zebranie limfocytów T w celu produkcji CAR-T;</li> <li>o Wpływ innych terapii celujących BCMA tuż przed terapią CAR-T jest na chwilę obecną nieznany; dlatego, z powodu możliwego ryzyka regulacji w dół ekspresji antygenu, nie są one zalecane, jeśli dostępne są inne opcje terapii;</li> </ul>

- U chorych po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku kostnego, po której zastosowano leczenie podtrzymujące lenalidomidem, u których wystąpiła pierwotna remisja o długości co najmniej 36 miesięcy można rozważyć **powtórny procedurę przeszczepienia komórek szpiku** (konsensus ekspertów).
- Pacjenci, którzy w pierwszej linii leczenia otrzymali schemat oparty na bortezomibie bez lenalidomidu lub daratumumabu powinni otrzymać leczenie zawierające **lenalidomid i deksametazon**, przykładowo w skojarzeniu z **karfilzomibem, daratumumabem** lub **elotuzumabem** [I, A]. W przypadku schematu z daratumumabem odnotowano najkorzystniejszy wpływ na PFS, choć jedynie schematy z karfilzomibem i elotuzumabem wydłużyły przeżycia całkowite w porównaniu z samym lenalidomidem i deksametazonem.
- Pacjenci oporni na lenalidomid mogą w drugiej linii otrzymać jeden ze schematów leczenia:
  - o **pomalidomid + bortezomib + deksametazon** [I, A] – najkorzystniejszy wpływ na PFS wśród terapii zatwierdzonych przez EMA;
  - o **daratumumab + karfilzomib + deksametazon** [I, A]- najkorzystniejszy wpływ na PFS;
  - o **izatuksymab + karfilzomib + deksametazon** [I, A];
  - o **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].

EHA-ESMO 2021  
(EHA-ESMO 2021,  
EHA-ESMO 2022)

Zalecane schematy drugiej linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym wg ESMO:

Schemat leczenia	Rekomendacja
<b>Leczenie drugiej linii po schemacie bortezomib + lenalidomid + deksametazon</b>	
<b>Choroba wrażliwa na lenalidomid</b>	
karfilzomib + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
daratumumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]
elotuzumab + lenalidomid + deksametazon	[I, A]

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	pomalidomid + bortezomib + deksametazon [I, A]
	izatuksymab + karfilzomib + deksametazon [I, A]
	iksazomib + lenalidomid + deksametazon [I, A]
	selineksor + bortezomib + deksametazon [I, A]
	<b>Choroba oporna na lenalidomid</b>
	pomalidomid + bortezomib + deksametazon [I, A]
	daratumumab + karfilzomib + deksametazon [I, A]
	izatuksymab + karfilzomib + deksametazon [I, A]
	selineksor + bortezomib + deksametazon [I, A]
	<b>Choroba wrażliwa na bortezomib</b>
	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 <sup>@</sup> [I, A]
	<b>Choroba oporna na lenalidomid i bortezomib</b>
	daratumumab + karfilzomib + deksametazon [I, A]
	izatuksymab + karfilzomib + deksametazon [I, A]

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wytyczne	Kluczowe zalecenia	
	<b>Leczenie drugiej linii po schemacie daratumumab + lenalidomid + deksametazon<sup>^</sup></b>	
	<b>Choroba wrażliwa na lenalidomid</b>	
	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 <sup>@</sup>	konsensus ekspertów
	<b>Choroba oporna na lenalidomid</b>	
	pomalidomid + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
	karfilzomib + deksametazon	konsensus ekspertów
	selineksor + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
	wenetoklaks + bortezomib + deksametazon	konsensus ekspertów
	<b>Leczenie drugiej linii po schemacie daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizolon<sup>^</sup> lub daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon<sup>^</sup></b>	
	<b>Choroba wrażliwa na bortezomib</b>	
	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

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Wytyczne

## Kluczowe zalecenia

wenetoklaks + bortezomib + deksametazon<sup>@</sup>

konsensus ekspertów

## Choroba oporna na bortezomib

elotuzumab + lenalidomid + deksametazon

konsensus ekspertów

<sup>@</sup> zalecane u pacjentów z t(11;14);<sup>^</sup> 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.Zalecane schematy trzeciej i dalszych linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym wg ESMO:

Schemat leczenia	Rekomendacja
<b>Choroba oporna na lenalidomid i bortezomib</b>	
daratumumab + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
izatuksymab + pomalidomid + deksametazon	[I, A]
elotuzumab + pomalidomid + deksametazon	[II, B]
izatuksymab + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
daratumumab + pomalidomid + deksametazon <sup>@</sup>	[II, B]
<b>Choroba oporna na lenalidomid i wrażliwa na bortezomib</b>	
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 <sup>#</sup>	[I, A]

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Wytyczne	Kluczowe zalecenia								
	<p style="text-align: center;"><b>Leczenie alternatywne (mniej preferowane)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon</td> <td style="text-align: center;">[II, B]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">daratumumab</td> <td style="text-align: center;">[I, A]</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;"><b>Choroba potrójnie oporna (na inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące i przeciwciała monoklonalne anti-CD38)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">selineksor + deksametazon</td> <td style="text-align: center;">[II, B]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">belantamab mafodotin</td> <td style="text-align: center;">[II, B]</td> </tr> </table> <p>® dla tego schematu leczenia dostępne są jedynie wyniki badań IB, a wyniki badań fazy III mają być opublikowane w 2021 r.;</p> <p># zalecane u pacjentów z t(11;14).</p>	pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon	[II, B]	daratumumab	[I, A]	selineksor + deksametazon	[II, B]	belantamab mafodotin	[II, B]
pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon	[II, B]								
daratumumab	[I, A]								
selineksor + deksametazon	[II, B]								
belantamab mafodotin	[II, B]								
SITC 2020 (SITC 2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku <b>daratumumabu</b> zalecenia dla pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym obejmują: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ schemat skojarzony z <b>bortezomibem i deksametazonem</b> lub z <b>lenalidomidem i deksametazonem</b> u chorych leczonych wcześniej jedną linią terapii;</li> <li>○ schemat skojarzony z <b>pomalidomidem i deksametazonem</b> u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 2 liniami terapii, w tym lenalidomidem i inhibitorem proteasomów;</li> <li>○ <b>w monoterapii</b> 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;</li> <li>○ schemat skojarzony z <b>karfilzomibem i deksametazonem</b> u pacjentów opornych na leki immunomodulujące i bortezomib – terapia do rozważenia na podstawie nowych danych z badań klinicznych.</li> </ul> </li> <li>• Zalecenia SITC obejmują także <b>elotuzumab</b> w skojarzeniu z <b>lenalidomidem i deksametazonem</b> (po 1-3 liniach wcześniejszej terapii) lub z <b>pomalidomidem i deksametazonem</b> (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 <b>izatuksymab</b> w skojarzeniu z <b>pomalidomidem i deksametazonem</b>. 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 <b>CAR T</b>.</li> </ul> <p>Na portalu SITC opublikowano informację o trwającej całościowej aktualizacji wytycznych SITC, których publikację zaplanowano na początek 2025 r.</p>								
SITC 2021/2022 (SITC 2021/2022)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualizacja 1.3 z 2022 r.. Powód aktualizacji: Zatwierdzenie przez FDA daratumumabu w połączeniu z karfilzomibem i deksametazonem do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim po 1-3 liniach wcześniejszego leczenia.</li> <li>• Aktualizacja 1.2 z 2021 r. Powód aktualizacji: Zatwierdzenie idekabtagenu wikleucelu dla dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim po co najmniej czterech wcześniejszych liniach terapii, w tym terapii z użyciem leku immunomodulującego, inhibitora proteasomu oraz przeciwciała monoklonalnego anti-CD38.</li> </ul>								

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualizacja 1.1. z 2020 r. Powód aktualizacji: W związku z zatwierdzeniem belantamab mafodotin-blmf do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim po co najmniej czterech wcześniejszych terapiach, w tym z użyciem przeciwciała anti-CD38, inhibitora proteasomu oraz leku immunomodulującego.</li> </ul> <p>Na portalu SITC opublikowano informację o trwającej całościowej aktualizacji wytycznych SITC, których publikację zaplanowano na początek 2025 r.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów, którzy w pierwszej linii leczenia nie byli poddani ASCT, lub u których po zastosowaniu auto-HSCT wystąpiła długotrwała remisja (<math>\geq 36</math> miesięcy, jeśli była zastosowana terapia podtrzymująca), należy rozważyć zastosowanie ratunkowego <b>auto-HSCT</b>.</li> </ul>
Panel ekspertów belgijjskich 2020 (Vekemans 2020)	<p>Terapie zalecane w leczeniu nawrotu szpiczaka plazmocytozy wg panelu ekspertów belgijjskich:</p>
	<p style="text-align: center;"><b>Zalecane terapie nawrotu szpiczaka mnogiego</b></p>
	<p style="text-align: center;"><b>Pierwszy nawrót</b></p>
	<p style="text-align: center;"><b>Terapie oparte na lenalidomidzie</b></p>
	<p style="text-align: center;">daratumumab + lenalidomid + deksametazon karfilzomib + lenalidomid + deksametazon iksazomib + lenalidomid + deksametazon elotuzumab + lenalidomid + deksametazon</p>
	<p style="text-align: center;"><b>Terapie oparte na inhibitorach proteasomów</b></p>
<p style="text-align: center;">daratumumab + bortezomib + deksametazon panobinostat + bortezomib + deksametazon bortezomib + pomalidomid + deksametazon</p>	
<p style="text-align: center;"><b>Drugi i kolejne nawroty</b></p>	
<p style="text-align: center;"><b>Terapie oparte na pomalidomidzie</b></p>	
<p style="text-align: center;">pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon bortezomib + pomalidomid + deksametazon elotuzumab + pomalidomid + deksametazon izatuksymab + pomalidomid + deksametazon daratumumab + pomalidomid + deksametazon</p>	
<p style="text-align: center;"><b>Terapie oparte na przeciwciałach monoklonalnych</b></p>	

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Wytyczne

## Kluczowe zalecenia

**daratumumab** w monoterapii

**karfilzomib + daratumumab + deksametazon**

## Terapie oparte na karfilzombie

**karfilzomib + deksametazon** (1 lub 2 razy w tygodniu)

**daratumumab + karfilzomib + deksametazon**

**Abecma**  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

### 2.9.3 Finansowanie leczenia

Leczenie szpiczaka plazmocytoowego w Polsce jest finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ), którego pełną treść przedstawiono w załączniku 10.5.

W ramach programu lekowego pacjentom z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym w 1 linii leczenia finansowane są schematy D-VTd (daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon) i DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon).

W leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym finansowaniem w ramach wspomnianego programu lekowego objęto schematy:

- trójlekowe:
  - DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon) – w 2, 3 i 4 linii leczenia;
  - DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) – w 2, 3 i 4 linii leczenia przy braku oporności na bortezomib;
  - EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon) – w  $\geq 2$  linii leczenia, po leczeniu schematami zawierającymi lenalidomid i inhibitor proteasomu;
  - IRd (iksazomib + lenalidomid i deksametazon) – w  $\geq 2$  linii leczenia przy braku oporności na lenalidomid, wyłącznie gdy stwierdza się obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka [del(17p), t(4;14) lub t(14;16)];
  - IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon) – w  $\geq 2$  linii leczenia, po leczeniu schematami zawierającymi lenalidomid i inhibitor proteasomu;
  - KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon) – w 2, 3 i 4 linii leczenia;
- dwulekowe:
  - Kd (karfilzomib + deksametazon) – w 2, 3 i 4 linii leczenia;
- teklistamab w monoterapii – w 4 linii leczenia, po leczeniu schematami zawierającymi lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38.

Wszystkie schematy leczenia dostępne w programie lekowym dedykowane są pacjentom dorosłym, z dobrym stanem sprawności (ECOG 0-2), z wyjątkiem teklistamabu, dla którego możliwe jest włączenie pacjentów z ECOG 0-1. W poniższej tabeli wyszczególniono schematy refundowane w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w ramach programu lekowego oraz podstawowe kryteria kwalifikacji do leczenia nimi.

Ponadto w ramach katalogu chemioterapii, listy aptecznej (MZ 18/12/2024) i/lub katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia) (NFZ 78/2024/DGL) do leczenia R/R MM dostępne są następujące schematy:

- BBD (bendamustyna + bortezomib + deksametazon) – w  $\geq 2$  linii leczenia;
- BTP (bendamustyna + talidomid + prednizon) – w  $\geq 2$  linii leczenia;
- BTd (bendamustyna + talidomid + deksametazon) – w  $\geq 2$  linii leczenia;
- BP (bendamustyna + prednizon) – w  $\geq 2$  linii leczenia;
- DCEP (deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd + cisplatyna) – bez określenia linii leczenia, lecz wg wytycznych NCCN stanowiący opcję leczenia progresywnego MM;
- DT PACE [talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd] – zalecany przez PGSz u młodych chorych z perspektywą konsolidacji odpowiedzi przy użyciu transplantacji autologicznej lub allogenicznej;
- PCd (pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon) – w  $\geq 2$  linii leczenia u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid;
- Pd (pomalidomid + deksametazon) – w  $\geq 2$  linii leczenia u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid oraz w  $\geq 3$  linii leczenia u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu oraz w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;
- PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon) – w  $\geq 2$  linii leczenia u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid;
- Vd (bortezomib + deksametazon) – w  $\geq 2$  linii leczenia.

Od 1 stycznia 2023 r. lenalidomid został przeniesiony do katalogu chemioterapii (załącznik C.84.a do Obwieszczenia) i nastąpiło rozszerzenie wskazań zgodnie z rejestracją co umożliwi stosowanie go m.in. w ramach schematu Rd u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia (czyli w  $\geq 2$  linii leczenia). Od 1 stycznia 2025 r. pomalidomid został przeniesiony do katalogu chemioterapii (załączniki C.101.a, C.101.b). z jednoczesnym rozszerzeniem wskazania refundacyjnego dla schematu PVd o leczenie od V linii, po wcześniejszym zastosowaniu leczenia zawierającego lenalidomid.

Tabela 21. Schematy leczenia szpiczaka plazmocytozowego refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 18/12/2024).

Schemat	Kryteria włączenia	
	wcześniejsze terapie	pozostałe kryteria
<b>Schematy refundowane w 1 linii leczenia</b>		
D-VTd	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytozowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń <i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG);</li> <li>kwalfikowanie się pacjenta do leczenia chemioterapią wysokodawkową z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;</li> <li>bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego);</li> </ul>
DRd	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytozowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń <i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG);</li> <li>niekwalfikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;</li> <li>bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego);</li> </ul>
<b>Schematy refundowane w <math>\geq 2</math> linii leczenia</b>		
DRd	<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego);</li> </ul>
DVd	<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego;</li> <li>nie stwierdzono oporności na leczenie bortezomibem;</li> </ul>	

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Schemat	Kryteria włączenia	
	wcześniejsze terapie	pozostałe kryteria
EloPd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu;</u></li> <li>• w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej);</li> </ul>
IRd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytoowego;</u></li> <li>• <u>brak oporności na leczenie lenalidomidem;</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka</u>, tj.: delecji w chromosomie 17 – del(17p), lub translokacji t(4;14), lub translokacji t(14;16);</li> <li>• bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 75 \times 10^9/l</math> lub <math>\geq 30 \times 10^9/l</math>, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne;</li> </ul>
IsaPd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu;</u></li> <li>• w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</li> <li>• <u>brak oporności na leczenie pomalidomidem;</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośrednio przed pierwszym podaniem izatuksymabu szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pow. ciała;</li> <li>• bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej);</li> </ul>
Kd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego;</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> lub <math>\geq 30 \times 10^9/l</math>, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne;</li> <li>• LVEF <math>\geq 40\%</math>;</li> <li>• brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA;</li> <li>• brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego;</li> <li>• brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym;</li> </ul>
KRd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego;</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> 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);</li> <li>• brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA;</li> <li>• brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego;</li> </ul>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Schemat	Kryteria włączenia	
	wcześniejsze terapie	pozostałe kryteria
Tec	<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38;</li> <li>w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym;</li> <li>bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby);</li> </ul>

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; Tec – teklistamab w monoterapii.

**Abecma**  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## 2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Mimo znaczącego postępu w leczeniu szpiczaka mnogiego i wydłużenia życia pacjentów, choroba ta nadal pozostaje nieuleczalna i charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem. Objawy powracają i są dotkliwie, obejmując m.in. schorzenia kostne, ból, przewlekłe zmęczenie oraz nawracające infekcje. Jak wynika z raportu „Szpiczak plazmocytowy. Doświadczenia i oczekiwania w stosunku do metod leczenia”, większość polskich pacjentów za kluczowy element skutecznej terapii uważała osiągnięcie trwałej remisji (34%), zahamowanie postępu choroby (22%) oraz dostęp do nowoczesnych leków (17%). Oprócz skuteczności terapii, pacjenci i ich opiekunowie zwracali uwagę na znaczenie bezpieczeństwa leczenia oraz poprawy komfortu życia (*Raport Takeda 2020*).

Trzy główne grupy leków stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego to inhibitory proteasomu, leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CD38. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi pacjenci otrzymują leki z tych grup w ramach dwóch pierwszych linii terapii, co sprawia, że pacjenci narażeni na działanie wszystkich trzech klas leków pojawiają się wcześniej na ścieżce leczenia, już od trzeciej linii. Co istotne odpowiedź na leczenie ulega skróceniu z każdym kolejnym nawrotem, a powtarzające się nawroty choroby stanowią istotne źródło obciążenia dla pacjentów. Również wyniki leczenia pacjentów narażonych na wszystkie trzy grupy leków są niekorzystne: mediana czasu wolnego od progresji choroby (PFS) wynosi 3–5 miesięcy, mediana całkowitego przeżycia (OS) 12–22 miesiące, a odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) kształtuje się na poziomie 15–32% (*Jagannath 2021, Lee 2023, Lee 2023a, Mateos 2022, Ramasamy 2023*).

Z tego względu istotną niezaspokojoną potrzebą kliniczną pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy byli narażeni na działanie wszystkich trzech głównych grup leków i wykazują oporność na ostatnie leczenie jest udostępnienie nowego podejścia terapeutycznego, które powinno zapewniać długotrwałą odpowiedź na leczenie, wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia.

### 3 Opis ocenianej interwencji – Abecma (idekabtagen wikleucel)

Abecma (idekabtagen wikleucel [ide-cel]; oznaczany wcześniej numerem bb2121) to zmodyfikowany genetycznie autologiczny produkt na bazie komórek zawierający limfocyty T transdukowane *ex vivo* przy użyciu niekompetentnego pod względem replikacji wektora lentiwirusowego (z ang. *lentiviral vector*, LVV), kodującego chimeryczny receptor antygeny (z ang. *chimeric antigen receptor*, CAR), który rozpoznaje antygen dojrzewania komórek B (z ang. *B cell maturation antigen*, BCMA), obejmujący pochodzący od myszy, jednołańcuchowy fragment zmienny (z ang. *single-chain variable fragment*, scFv) skierowany przeciwko ludzkiemu BCMA, połączony z domeną kostymulującą 4-1BB i domeną sygnalizacyjną CD3-zeta (*ChPL Abecma 2024*).

Worek infuzyjny produktu Abecma, każdy przeznaczony dla konkretnego pacjenta, zawiera idekabtagen wikleucel o zależnym od serii stężeniu autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie w taki sposób, aby wykazywały ekspresję chimerycznego receptora antygenowego (żywe limfocyty T z ekspresją receptora CAR) skierowanego przeciwko BCMA. Produkt leczniczy jest pakowany w jednym albo większej liczbie worków infuzyjnych łącznie zawierających dyspersję 260 do  $500 \times 10^6$  żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR, zawieszonych w roztworze kriokonserwującym. Każdy worek infuzyjny zawiera 10–30 ml, 30–70 ml lub 55–100 ml dyspersji do infuzji. Skład komórkowy i ostateczna liczba komórek różnią się pomiędzy seriami pochodzącymi od poszczególnych pacjentów. Oprócz limfocytów T mogą być obecne komórki naturalnej cytotoksyczności (z ang. *natural killer*, NK). Informacje ilościowe dotyczące produktu leczniczego, w tym liczba worków infuzyjnych, które należy podać, są przedstawione w certyfikacie dopuszczenia do infuzji (z ang. *release for infusion certificate*, RfIC) znajdującym się na wewnętrznej stronie pokrywy kriopojemnika używanego do transportu (*ChPL Abecma 2024*).

Terapia idekabtagenem wikleucel jest pierwszą zatwierdzoną terapią CAR-T skierowaną przeciwko BCMA do stosowania pacjentów z R/R MM eksponowanych na trzy klasy leków. Rejestrację oparto na wynikach badania III fazy (*KarMMa-3*) oraz wspierających danych z badania II fazy (*KarMMa*). Na terenie Unii Europejskiej produkt leczniczy Abecma został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu dnia 18 sierpnia 2021 r., zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego (*KE Abecma 2021*), we wskazaniu: do leczenia 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. Decyzją Komisji Europejskiej z dnia 19 marca 2024 r. uchylono warunkowe dopuszczenie do obrotu, jednocześnie przyznając rejestrację we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym

---

i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia (*KE Abecma 2024*). Lek ten posiada też nadany decyzją z 20 kwietnia 2017 r. status leku sierocego, ważny do 19 sierpnia 2031 r. (*KE Abecma 2024a*).

### 3.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Abecma z dnia 22 listopada 2024 r. (*ChPL Abecma 2024*).

Tabela 22. Opis ocenianej interwencji – Abecma (idekabtagen wikleucel).

Charakterystyka produktu leczniczego – Abecma (idekabtagen wikleucel)	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p><b>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b></p> <p>Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia</p>
	<p><b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b></p> <p>EU/1/21/1539/001</p>
	<p><b>Daty</b></p> <p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 18 sierpnia 2021 r. Data przedłużenia pozwolenia: 08 czerwca 2023 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 22 listopada 2024 r.</p>
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki przeciwnowotworowe
Kod ATC	L01XL07
Dostępne preparaty	Abecma, 260–500 × 10 <sup>6</sup> komórek, dyspersja do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><b><u>Mechanizm działania</u></b></p> <p>Produkt Abecma to preparat zawierający limfocyty T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (ang. <i>chimeric antigen receptor</i>, CAR) ukierunkowane na antygen dojrzewania limfocytów B (ang. <i>B-cell maturation antigen</i>, BCMA), który ulega ekspresji na powierzchni zdrowych i złośliwych komórek plazmatycznych. Składnik CAR zawiera domenę przeciwko BCMA ukierunkowaną na scFv w celu nadania swoistości wobec antygeny, domenę transbłonową, domenę CD3-zeta aktywującą limfocyty T oraz domenę ko-stymulującą 4-1BB. Aktywacja przez produkt Abecma limfocytów ukierunkowanych na określone antygeny powoduje namnażanie się limfocytów T z ekspresją receptora CAR, wydzielanie cytokin i, w rezultacie, aktywność cytolityczną niszczącą komórki z ekspresją BCMA.</p>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Charakterystyka produktu leczniczego – Abecma (idekabtagen wikleucel)

**Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu infuzji produktu Abecma dochodzi do namnażania i gwałtownej wielokrotnej ekspansji logarytmicznej limfocytów T z ekspresją receptora CAR, a następnie ich liczba zmniejsza się w sposób dwuwykładniczy. Mediana czasu maksymalnej ekspansji w krwi obwodowej (Tmax) wystąpiła 11 dni po podaniu infuzji.

Produkt Abecma może utrzymywać się w krwi obwodowej przez maksymalnie 1 rok po podaniu infuzji.

Poziomy ekspresji transgenu produktu Abecma wykazują dodatni związek z obiektywną odpowiedzią guza (odpowiedź częściowa albo lepsza). Spośród pacjentów, którzy otrzymali produkt Abecma w badaniu KarMMa-3, mediana wartości Cmax u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (N = 180) była około 5,4-krotnie większa w porównaniu z odpowiadającymi im wartościami u pacjentów, u których odpowiedź nie wystąpiła (N = 40). Mediana AUC0-28 dni u pacjentów odpowiadających na leczenie (N = 180) była około 5,5-krotnie większa niż u pacjentów, u których odpowiedź nie wystąpiła (N = 38). U pacjentów, którzy otrzymali produkt Abecma w badaniu KarMMa, mediana wartości Cmax u uczestników, u których wystąpiła odpowiedź (N = 93) była około 4,5-krotnie większa w porównaniu z odpowiadającymi im wartościami u uczestników, u których nie wystąpiła odpowiedź (N = 34). Mediana AUC0-28 dni u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (N = 93) była około 5,5-krotnie większa niż u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź (N = 32).

**Szczególne grupy pacjentów*****Zaburzenia czynności nerek i wątroby***

Nie prowadzono badań dotyczących produktu Abecma w zakresie zaburzenia czynności wątroby i nerek.

***Wpływ wieku, masy ciała, płci albo rasy***

Wiek (zakres: od 30 do 81 lat) nie miał wpływu na parametry dotyczące ekspansji produktu Abecma. Nie oceniano farmakokinetyki produktu Abecma u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Ekspansja komórek u pacjentów o mniejszej masie ciała była większa. Ze względu na duże zróżnicowanie w zakresie ekspansji farmakokinetycznej komórek ogólny wpływ masy ciała na parametry dotyczące ekspansji produktu Abecma nie został uznany za klinicznie istotny.

Płeć nie miała wpływu na parametry dotyczące ekspansji produktu Abecma.

Rasa i pochodzenie etniczne nie miały istotnego wpływu na parametry dotyczące ekspansji produktu Abecma

- Produkt Abecma jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

**Wskazanie**

Produkt Abecma należy podawać wyłącznie w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym.

**Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Abecma należy rozpocząć pod kierunkiem i prowadzić pod nadzorem pracownika służby zdrowia posiadającego doświadczenie w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego oraz przeszkolonego w zakresie podawania produktu Abecma i leczenia pacjentów z zastosowaniem tego produktu.

Przed rozpoczęciem infuzji produktu Abecma muszą być dostępne: co najmniej jedna dawka tocilizumabu do zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) oraz wyposażenie ratunkowe. Ośrodek leczniczy musi być w stanie uzyskać dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym wypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

### Charakterystyka produktu leczniczego – Abecma (idekabtagen wikleucel)

wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu muszą być dostępne przed rozpoczęciem infuzji.

#### **Dawkowanie**

Produkt leczniczy Abecma jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego (patrz punkt 4.4 ChPL).

Leczenie obejmuje infuzję jednej dawki dyspersji żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR zawartej w jednym albo większej liczbie worków infuzyjnych. Dawka docelowa wynosi  $420 \times 10^6$  żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR, przy czym zakres wynosi 260 do  $500 \times 10^6$  żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Dodatkowe informacje dotyczące dawki znajdują się w dołączonym do produktu certyfikacie dopuszczenia do infuzji (RfIC).

#### ***Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)***

Należy podawać przez 3 dni chemioterapię limfodeplecyjną złożoną z cyklofosfamidu w dawce  $300 \text{ mg/m}^2$  /dobę w podaniu dożylnym i fludarabiny w dawce  $30 \text{ mg/m}^2$  /dobę w podaniu dożylnym. Informacje dotyczące dostosowania dawki w przypadku zaburzenia czynności nerek znajdują się w Charakterystykach Produktów Leczniczych dotyczących cyklofosfamidu i fludarabiny.

Produkt Abecma należy podać po upływie 2 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej, najpóźniej po 9 dniach. Przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej należy potwierdzić dostępność produktu Abecma. W przypadku opóźnienia podania infuzji produktu Abecma o więcej niż 9 dni należy ponownie podać pacjenta chemioterapii limfodeplecyjnej po upływie co najmniej 4 tygodni od ostatniej chemioterapii limfodeplecyjnej przed podaniem produktu Abecma.

#### ***Premedykacja***

Zaleca się zastosować premedykację paracetamolem (500 do 1000 mg doustnie) i difenhydraminą (12,5 mg dożylnie albo 25 do 50 mg doustnie) albo innym lekiem przeciwhistaminowym H1 na około 30 do 60 minut przed rozpoczęciem infuzji produktu Abecma, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji na infuzję.

Należy unikać profilaktycznego stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, ponieważ mogą one wpływać na aktywność produktu Abecma. Należy unikać stosowania terapeutycznych dawek kortykosteroidów na 72 godziny przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej oraz po infuzji produktu Abecma, z wyjątkiem stosowania ich w celu leczenia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS), toksyczności neurologicznych oraz w innych zagrażających życiu stanach nagłych (patrz punkt 4.4 ChPL).

#### ***Ocena kliniczna przed podaniem infuzji***

W niektórych grupach pacjentów narażonych na ryzyko należy opóźnić leczenie produktem Abecma (patrz punkt 4.4 ChPL).

#### ***Monitorowanie po zakończeniu infuzji***

- Przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji pacjentów należy monitorować w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych.
- Po upływie pierwszych 10 dni od podania infuzji pacjenta należy monitorować zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Pacjentów należy poinformować, aby przez co najmniej 4 tygodnie po podaniu infuzji przebywali w pobliżu (w odległości maksymalnie 2 godzin podróży) wykwalifikowanego ośrodka leczniczego.

#### **Szczególne grupy pacjentów**

***Pacjenci zakażeni ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV)***

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

### Charakterystyka produktu leczniczego – Abecma (idekabtagen wikleucel)

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z czynnym zakażeniem HIV, HBV ani HCV. Przed pobraniem komórek w celu wytworzenia produktu leczniczego należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku zakażenia wirusem HBV, czynnego zakażenia wirusem HIV i czynnego zakażenia wirusem HCV. Materiał pobrany metodą leukaferazy od pacjentów z czynnym zakażeniem wirusem HIV albo czynnym zakażeniem wirusem HCV nie zostanie dopuszczony do wytwarzania produktu Abecma (patrz punkt 4.4 ChPL).

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.1 ChPL).

#### **Dzieci i młodzież**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Abecma u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### **Sposób podawania**

Produkt Abecma jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego.

#### **Podanie**

- NIE stosować filtra antyleukocytarnego.
- Przed rozpoczęciem infuzji i podczas rekonwalescencji należy zapewnić dostępność tocilizumabu lub – w wyjątkowym wypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków – odpowiednich alternatyw oraz wyposażenia ratunkowego.
- Na potrzeby infuzji produktu Abecma można wykorzystać centralny dostęp żylny, przy czym jest on zalecany u pacjentów z niedostatecznym dostępem obwodowym.
- Przed podaniem należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta jest zgodna z unikalnymi danymi pacjenta podanymi na worku infuzyjnym z produktem Abecma i dołączonej dokumentacji. Całkowitą liczbę worków infuzyjnych do podania należy także potwierdzić na podstawie konkretnych informacji dotyczących pacjenta zawartych w certyfikacie dopuszczenia do infuzji (ang. *Release for Infusion Certificate*, RfIC) (patrz punkt 4.4 ChPL).

Szczegółowa instrukcja dotycząca przygotowania, podawania, postępowania w przypadku przypadkowej ekspozycji i utylizacji produktu Abecma, patrz punkt 6.6 ChPL.

#### **Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej.

#### **Identyfikowalność**

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

Należy przestrzegać wymogów dotyczących identyfikowalności produktów leczniczych stosowanych w zaawansowanych terapiach komórkowych. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwę produktu, numer serii oraz imię i nazwisko pacjenta przyjmującego produkt musi być przechowywany przez 30 lat od upływu terminu ważności produktu.

#### **Zastosowanie autologiczne**

#### **Abecma (idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

### Charakterystyka produktu leczniczego – Abecma (idekabtagen wikleucl)

Produkt Abecma jest przeznaczony wyłącznie do zastosowania autologicznego i w żadnym wypadku nie może być podawany innym pacjentom. Nie wolno podawać produktu Abecma, jeżeli informacje na etykietach produktu i na certyfikacie dopuszczenia do infuzji (RfIC) nie są zgodne z danymi pacjenta, który ma otrzymać infuzję.

#### Choroba szybko postępująca

Przed kwalifikacją pacjentów do leczenia produktem Abecma lekarze powinni wziąć pod uwagę wpływ nieprawidłowości cytogenetycznych wysokiego ryzyka, stopnia 3. w zrewidowanej skali ISS (*Revised International Staging System, R-ISS*), obecność pozaszpikowej plazmocytozy lub dużą masę nowotworu, szczególnie u pacjentów z szybko postępującą chorobą, mogącą mieć wpływ na możliwość otrzymania infuzji limfocytów T z ekspresją CAR we właściwym czasie. U tych pacjentów szczególnie ważna może być optymalizacja terapii pomostowej. Niektórzy pacjenci mogą nie odnieść korzyści z leczenia produktem Abecma ze względu na potencjalne zwiększone ryzyko przedwczesnej śmierci (patrz punkt 5.1 ChPL).

#### Powody opóźnienia leczenia

Ze względu na ryzyko związane z leczeniem produktem Abecma należy opóźnić podanie infuzji o maksymalnie 7 dni w przypadku występowania u pacjenta któregokolwiek z poniższych stanów:

- nieustępujące ciężkie zdarzenia niepożądane (w szczególności zdarzenia dotyczące płuc, zdarzenia dotyczące serca albo niedociśnienie tętnicze), w tym ciężkie działania niepożądane występujące po uprzednim zastosowaniu chemioterapii;
- czynne zakażenia albo choroby zapalne (w tym zapalenie płuc, zapalenie mięśnia sercowego albo zapalenie wątroby);
- czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease, GVHD*).

#### Choroby współistniejące

Pacjenci z czynnym zaburzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) albo nieprawidłową czynnością nerek, wątroby, płuc albo serca są prawdopodobnie bardziej narażeni na następstwa opisanych poniżej działań niepożądanych i wymagają szczególnej uwagi.

#### Choroby ośrodkowego układu nerwowego

Brak doświadczenia w zakresie stosowania produktu Abecma u pacjentów z zajęciem OUN przez szpiczaka oraz innymi występującymi wcześniej, klinicznie istotnymi chorobami w obrębie OUN.

#### Przebyte w przeszłości allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych

Nie zaleca się podawania produktu Abecma pacjentom w ciągu 4 miesięcy po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. *stem cell transplant, SCT*) ze względu na potencjalne ryzyko zaostrzenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) przez produkt Abecma. Leukaferezę na potrzeby wytwarzania produktu Abecma należy przeprowadzić po upływie co najmniej 12 tygodni od allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

#### Wcześniejsze leczenie produktami skierowanymi przeciwko BCMA

Doświadczenie w zakresie stosowania produktu Abecma u pacjentów wcześniej leczonych produktami ukierunkowanymi na BCMA jest ograniczone.

Doświadczenie w zakresie ponownego leczenia pacjentów drugą dawką produktu Abecma jest ograniczone. Odpowiedzi po ponownym leczeniu produktem leczniczym Abecma były niezbyt częste i mniej trwałe niż w przypadku pierwszego leczenia. Ponadto u pacjentów poddawanych ponownemu leczeniu obserwowano zgony.

#### Zespół uwalniania cytokin

### Charakterystyka produktu leczniczego – Abecma (idekabtagen wikleucel)

Po podaniu infuzji produktu Abecma występowały przypadki zespołu uwalniania cytokin (CRS), w tym reakcje prowadzące do zgonu albo zagrażające życiu. U niemal wszystkich pacjentów wystąpił w pewnym stopniu CRS. W badaniach klinicznych mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 1 dzień (zakres: 1 do 17) (patrz punkt 4.8 ChPL).

#### Monitorowanie i postępowanie w przypadku CRS

CRS należy stwierdzić na podstawie obrazu klinicznego. Pacjentów należy poddać ocenie pod kątem innych przyczyn gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia tętniczego oraz zastosować odpowiednie leczenie. Zgłaszano, że CRS jest związany z objawami limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH)/zespołu aktywacji makrofagów (ang. *macrophage activation syndrome*, MAS), a przebieg obu tych zespołów może częściowo się pokrywać pod względem fizjologicznym. MAS jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu i należy uważnie monitorować pacjentów, czy nie występują u nich objawy MAS. Leczenie MAS należy prowadzić zgodnie z wytycznymi instytucji.

Przed rozpoczęciem infuzji produktu Abecma w ośrodku musi znajdować się i być dostępna jedna dawka tocilizumabu dla każdego pacjenta. Ośrodek leczniczy musi być w stanie uzyskać dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym wypadku, kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu braków Europejskiej Agencji Leków, ośrodek leczniczy musi mieć dostęp do odpowiednich alternatywnych środków zamiast tocilizumabu do leczenia CRS. Przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji produktu Abecma pacjentów należy monitorować w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS. Po upływie pierwszych 10 dni od podania infuzji pacjenta należy monitorować zgodnie z zaleceniami lekarza. Należy zalecić pacjentom, aby przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji przebywali w pobliżu (w odległości maksymalnie 2 godzin podróży) wykwalifikowanego ośrodka leczniczego i aby w razie wystąpienia w dowolnym momencie objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS natychmiast wezwali pomoc medyczną.

W momencie wystąpienia pierwszego objawu przedmiotowego CRS należy włączyć leczenie wspomagające, tocilizumab albo tocilizumab i kortykosteroidy, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 1. Produkt Abecma może w dalszym ciągu ulegać ekspansji i utrzymywać się po podaniu tocilizumabu i kortykosteroidów (patrz punkt 4.5 ChPL).

U pacjentów, u których wystąpił CRS, należy uważnie monitorować czynność serca i narządów do momentu ustąpienia objawów. W przypadku ciężkiego albo zagrażającego życiu CRS należy rozważyć monitorowanie na oddziale intensywnej terapii i leczenie wspomagające.

W razie podejrzenia wystąpienia równocześnie z CRS toksyczności neurologicznej należy leczyć toksyczność neurologiczną zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 2. i zastosować bardziej agresywną spośród interwencji określonych w Tabelach 1. i 2. w odniesieniu do tych dwóch reakcji.

U pacjentów z opornym na leczenie CRS, który wystąpił w ciągu 72 godzin po podaniu infuzji produktu Abecma, charakteryzującym się utrzymującą się gorączką, toksycznym działaniem na narządy końcowe (np. niedotlenienie, niedociśnienie tętnicze) i (lub) HLH/MAS, którego stopień nasilenia nie zmniejsza się w ciągu 12 godzin po zastosowaniu interwencji pierwszego rzutu, zaleca się wcześniejsze zwiększenie dawki (tj. podanie większej dawki kortykosteroidów, alternatywnych leków przeciwcytokinowych, leczenia skierowanego przeciwko limfocytom T).

Tabela 1. Wytyczne dotyczące oceny stopnia nasilenia i leczenia CRS

Stopień nasilenia CRS <sup>a</sup>	Tocilizumab	Kortykosteroidy
<b>Stopień 1</b> Objawy podmiotowe wymagają wyłącznie leczenia objawowego (np. gorączka, nudności,	W przypadku wystąpienia po upływie 72 godzin lub więcej od podania infuzji leczyć objawowo. W przypadku wystąpienia przed upływem 72 godzin od podania infuzji i niedostatecznej	-

## Charakterystyka produktu leczniczego – Abecma (idekabtagen wikleucel)

zmęczenie, ból głowy, ból mięśni, złe samopoczucie).	kontroli objawów przy zastosowaniu jedynie leczenia wspomagającego, rozważyć podanie tocilizumabu w dawce 8 mg/kg dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczać 800 mg).	
<b>Stopień 2</b> Objawy podmiotowe wymagają umiarkowanej interwencji i wykazują odpowiedź na nią. Zapotrzebowanie na tlen mniejsze niż 40% FiO <sub>2</sub> , niedociśnienie tętnicze wykazujące odpowiedź na podaż płynów albo małą dawkę jednego leku wazopresyjnego, albo toksyczność narządowa stopnia 2.	Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg dożylnie przez godzinę (nie przekraczać 800 mg).	Rozważyć podawanie deksametazonu w dawce 10 mg dożylnie co 12 do 24 godzin.
<b>Stopień 3</b> Objawy podmiotowe wymagają agresywnej interwencji i wykazują odpowiedź na nią. Gorączka, zapotrzebowanie na tlen większe lub równe 40% FiO <sub>2</sub> , niedociśnienie tętnicze wymagające zastosowania dużych dawek albo wielu leków wazopresyjnych, toksyczność narządowa stopnia 3 albo zwiększona aktywność aminotransferaz stopnia 4.	Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg dożylnie przez godzinę (nie przekraczać 800 mg).	Podawać deksametazon (np. 10 mg dożylnie co 12 godzin).
<b>Dotyczy stopni 2 i 3:</b> W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin albo gwałtownej progresji podać ponownie tocilizumab oraz zwiększyć dawkę i częstość podawania deksametazonu (20 mg dożylnie co 6 do 12 godzin). W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin albo dalszej gwałtownej progresji zmienić lek na metyloprednizolon w dawce 2 mg/kg, a następnie podawać dawkę 2 mg/kg podzieloną na 4 dawki na dobę. W przypadku włączenia steroidów kontynuować podawanie steroidów przez co najmniej 3 dawki i zmniejszać dawkę stopniowo przez maksymalnie 7 dni. Po podaniu 2 dawek tocilizumabu rozważyć podanie alternatywnych leków przeciwcytokinowych. Nie podawać więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin albo 4 dawek łącznie.		
<b>Stopień 4</b> Objawy podmiotowe zagrażające życiu. Konieczność wspomagania oddychania, zastosowania ciągłej żyłno-żylniej hemodializy (ang. <i>continuous veno-venous haemodialysis</i> , CVVHD) albo toksyczności narządowe stopnia 4	Podać tocilizumab w dawce 8 mg/kg dożylnie przez godzinę (nie przekraczać 800 mg).	Podawać deksametazon w dawce 20 mg dożylnie co 6 godzin.

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

### Charakterystyka produktu leczniczego – Abecma (idekabtagen wikleucel)

(z wyjątkiem zwiększonej aktywności aminotransferaz).

**Dotyczy stopnia 4:** Po podaniu 2 dawek tocilizumabu rozważyć podanie alternatywnych leków przeciwcytokinowych. Nie podawać więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin albo 4 dawek łącznie. W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin rozważyć stosowanie metyloprednizolonu (1 do 2 g, w razie potrzeby powtarzać podanie dawki co 24 godziny; zmniejszać dawkę stopniowo według wskazań klinicznych) albo leczenie skierowane przeciwko limfocytom T, na przykład cyklofosfamid w dawce 1,5 g/m<sup>2</sup> albo inne leki.

a Lee i wsp., 2014

#### Neurologiczne działania niepożądane

Po zastosowaniu leczenia produktem Abecma występowały działania neurotoksyczne, takie jak afazja, encefalopatia i zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), które mogą być ciężkie lub zagrażać życiu. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia neurotoksyczności wynosiła 3 dni (zakres: 1 do 317 dni; u jednego pacjenta w 317. dniu wystąpiła encefalopatia w wyniku nasilenia zapalenia płuc i zapalenia jelita grubego wywołanego przez *Clostridium difficile*). Zgłaszano również parkinsonizm stopnia 3., z opóźnionym początkiem. Działania neurotoksyczne mogą występować jednocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS albo w przypadku braku CRS (patrz punkt 4.8 ChPL).

#### Monitorowanie i leczenie działań neurotoksycznych

Przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji produktu Abecma pacjentów należy monitorować w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe neurotoksyczności. Po upływie pierwszych 10 dni od podania infuzji pacjenta należy monitorować zgodnie z zaleceniami lekarza. Należy zalecić pacjentom, aby przez co najmniej 4 tygodnie po podaniu infuzji przebywali w pobliżu (w odległości maksymalnie 2 godzin podróży) wykwalifikowanego ośrodka leczniczego i aby w razie wystąpienia w dowolnym momencie objawów przedmiotowych lub podmiotowych neurotoksyczności natychmiast wezwali pomoc medyczną.

W razie podejrzenia wystąpienia działania neurotoksycznego należy wdrożyć leczenie zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 2. Należy wykluczyć inne przyczyny wystąpienia objawów neurologicznych. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu objawów neurologicznych należy zastosować leczenie wspomagające w warunkach intensywnej opieki.

W razie podejrzenia wystąpienia CRS równocześnie z działaniem neurotoksycznym należy leczyć go zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 1. i zastosować bardziej agresywną spośród interwencji określonych w Tabelach 1. i 2. w odniesieniu do tych dwóch reakcji.

Tabela 2. Wytyczne dotyczące oceny stopnia nasilenia i leczenia działania neurotoksycznego, w tym ICANS

Stopień nasilenia działania neurotoksycznego, w tym występujące objawy <sup>a</sup>	Kortykosteroidy i leki przeciwpadaczkowe
Stopień 1* Łagodnie albo bezobjawowe	Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. W przypadku wystąpienia po upływie 72 godzin lub więcej od podania infuzji obserwować pacjenta. W przypadku wystąpienia przed upływem 72 godzin od podania infuzji i niedostatecznej kontroli objawów przy

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

### Charakterystyka produktu leczniczego – Abecma (idekabtagen wikleucel)

<p>Wynik ICE 7–9<sup>b</sup> lub obniżony poziom świadomości<sup>c</sup>: pacjent budzi się spontanicznie.</p>	<p>zastosowaniu jedynie leczenia wspomagającego rozważyć podawanie deksametazonu w dawce 10 mg dożylnie co 12 do 24 godzin przez 2 do 3 dni.</p>
<p><b>Stopień 2*</b> Umiarkowane</p> <p>Wynik ICE 3–6<sup>b</sup> lub obniżony poziom świadomości<sup>c</sup>: pacjent budzi się po usłyszeniu głosu.</p>	<p>Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. Rozpocząć podawanie deksametazonu w dawce 10 mg dożylnie co 12 godzin przez 2 do 3 dni albo dłużej w przypadku utrzymujących się objawów. W przypadku łącznej ekspozycji na steroidy dłuższej niż 3 dni rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki. Nie zaleca się stosowania steroidów w przypadku izolowanych bólów głowy stopnia 2. W przypadku braku poprawy po 24 godzinach albo zaostrzenia działania neurotoksycznego zwiększyć dawkę i (lub) częstość podawania deksametazonu do maksymalnie 20 mg dożylnie co 6 godzin.</p>
<p><b>Stopień 3*</b></p> <p>Ciężkie albo istotne z medycznego punktu widzenia, ale niezagrażające bezpośrednio życiu; wymagające hospitalizacji albo przedłużenia hospitalizacji; powodujące niepełnosprawność.</p> <p>Wynik ICE 0–2<sup>b</sup></p> <p>Jeśli wynik ICE wynosi 0, ale pacjent jest w stanie wybudzenia (np. obudzony z afazją całkowitą) i jest w stanie wykonać ocenę lub obniżony poziom świadomości<sup>c</sup>: pacjent budzi się tylko po zastosowaniu bodźca dotykowego, lub napady drgawkowe<sup>c</sup>, albo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakikolwiek kliniczny napad drgawkowy, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje, albo</li> <li>• napady niedrgawkowe widoczne w EEG, które ustępują po interwencji,</li> </ul> <p>lub zwiększone ICP<sup>c</sup>: ogniskowy/miejscowy obrzęk w badaniu neuroobrazowym</p>	<p>Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. Rozpocząć podawanie deksametazonu w dawce od 10 do 20 mg dożylnie co 8 do 12 godzin. Nie zaleca się stosowania steroidów w przypadku izolowanych bólów głowy stopnia 3. W przypadku braku poprawy po 24 godzinach albo zaostrzenia działania neurotoksycznego zmienić lek na metyloprednizolon (dawka nasycająca 2 mg/kg, a następnie dawka 2 mg/kg podzielona na 4 dawki na dobę; zmniejszać dawkę stopniowo w ciągu 7 dni). W razie podejrzenia obrzęku mózgu rozważyć hiperwentylację i leczenie z zastosowaniem leków hiperosmolarnych. Podać metyloprednizolon w dużej dawce (1 do 2 g, w razie potrzeby powtarzać podanie dawki co 24 godziny; zmniejszać dawkę stopniowo według wskazań klinicznych) i cyklofosfamid w dawce 1,5 g/m<sup>2</sup>.</p>
<p><b>Stopień 4*</b> Zagrażające życiu.</p> <p>Wynik ICEb 0 lub obniżony poziom świadomości<sup>c</sup>, albo:</p>	<p>Rozpocząć podawanie leków przeciwpadaczkowych niewykazujących działania uspokajającego (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki napadów drgawkowych. Rozpocząć podawanie deksametazonu w dawce 20 mg dożylnie co 6 godzin. W przypadku braku poprawy po 24 godzinach albo zaostrzenia działania neurotoksycznego zmienić lek na metyloprednizolon w dużej dawce (1</p>

#### Abecma (idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

### Charakterystyka produktu leczniczego – Abecma (idekabtagen wikleucel)

- pacjent nie reaguje na bodźce lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych, aby się obudzić, albo
- stupor lub śpiączka,  
lub napady drgawkowe <sup>c</sup>, albo:
- zagrażający życiu przedłużający się napad (>5 min), albo
- powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi,  
lub zaburzenia ruchowe <sup>c</sup>:
- głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak niedowład połowiczny lub niedowład kończyn dolnych,  
lub zwiększone ICP/obrzęk mózgu <sup>c</sup>, z objawami, takimi jak:
  - rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym lub
  - pozycja ciała w odmóżdzeniu lub odkorowaniu, lub
  - porażenie VI nerwu czaszkowego, lub
  - tarcza zastoinowa, lub
  - triada Cushinga

do 2 g, w razie potrzeby powtarzać podawanie dawki co 24 godziny; zmniejszać dawkę stopniowo według wskazań klinicznych). Rozważyć podanie cyklofosfamidu w dawce 1,5 g/m<sup>2</sup>. W razie podejrzenia obrzęku mózgu rozważyć hiperwentylację i leczenie z zastosowaniem leków hiperosmolarnych. Podać metyloprednizolon w dużej dawce (1 do 2 g, w razie potrzeby powtarzać podanie dawki co 24 godziny; zmniejszać dawkę stopniowo według wskazań klinicznych) i cyklofosfamid w dawce 1,5 g/m<sup>2</sup>.

EEG = elektroencefalogram; ICE = encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego; ICP = ciśnienie wewnątrzczaszkowe \* - Ocena stopnia nasilenia według skali NCI CTCAE i kryteriów ASTCT dla ICANS. Do oceny stopnia nasilenia działań neurotoksycznych użyto kryteriów z 2019 r. (*Lee i wsp., 2019*).

a – Postępowanie zależy od najcięższego zdarzenia, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

b – Jeśli pacjent jest wybudzony i jest w stanie wykonać ocenę ICE, należy wziąć pod uwagę: orientację (orientuje się co do roku, miesiąca, miasta, szpitala = 4 punkty); nazewnictwo (potrafi nazwać 3 przedmioty, np. wskazać na zegar, długopis, guzik = 3 punkty); wykonywanie poleceń (np. „pokaż mi 2 palce” lub „zamknij oczy i wystaw język” = 1 punkt); umiejętność pisania (umiejętność pisania standardowego zdania = 1 punkt) oraz uwagę (odlicza w dół od 100 co dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent jest nieprzytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (stopień 4 ICANS) = 0 punktów.

c – Nie można przypisać do żadnej innej przyczyny.

#### Utrzymujące się cytopenie

#### Abecma (idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

### Charakterystyka produktu leczniczego – Abecma (idekabtagen wikleucl)

Po chemioterapii limfodeplecyjnej i podaniu infuzji produktu Abecma u pacjentów mogą wystąpić utrzymujące się cytopenie (patrz punkt 4.8 ChPL). Przed podaniem i po podaniu infuzji produktu Abecma należy monitorować liczbę krwinek. Cytopenie należy leczyć z zastosowaniem mieloidalnego czynnika wzrostu i przetoczeń krwi zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce.

#### Zakażenia i gorączka neutropeniczna

Produktu Abecma nie należy podawać pacjentom z czynnymi zakażeniami ani chorobami zapalnymi. Po przyjęciu produktu Abecma u pacjentów występowały ciężkie zakażenia, w tym zakażenia zagrażające życiu albo prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL). Przed podaniem i po podaniu infuzji produktu Abecma należy monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia i wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy podawać leki przeciwdrobnoustrojowe w ramach profilaktyki, zapobiegania lub w celu leczenia zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce.

Po podaniu infuzji produktu Abecma u pacjentów obserwowano gorączkę neutropeniczną (patrz punkt 4.8 ChPL), która może występować jednocześnie z CRS. W razie wystąpienia gorączki neutropenicznej należy przeprowadzić ocenę zakażenia i zastosować leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania, płynoterapię oraz inne metody leczenia wspomagającego według wskazań medycznych.

#### Reaktywacja zakażenia wirusowego

Po podaniu produktu Abecma występowały przypadki zakażenia cytomegalowirusem (CMV) prowadzącego do zapalenia płuc i zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem zakażenia CMV i leczyć zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

U pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko komórkom plazmatycznym może wystąpić reaktywacja zakażenia wirusem HBV, prowadząca w niektórych przypadkach do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL).

Przed pobraniem komórek w celu wytworzenia produktu należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku zakażenia CMV, zakażenia HBV, czynnego zakażenia HIV i czynnego zakażenia HCV (patrz punkt 4.2 ChPL).

#### Hipogammaglobulinemia

U pacjentów leczonych produktem Abecma może wystąpić aplazja komórek plazmatycznych i hipogammaglobulinemia (patrz punkt 4.8 ChPL). Po zastosowaniu leczenia produktem Abecma należy kontrolować stężenie immunoglobulin i wdrożyć postępowanie zgodne z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce, w tym środki ostrożności w celu zapobiegania zakażeniom, profilaktykę antybiotykową albo przeciwwirusową i leczenie przetoczeniami immunoglobulin.

#### Wtórne nowotwory złośliwe, w tym pochodzące z limfocytów T

U pacjentów leczonych produktem Abecma mogą wystąpić wtórne nowotwory złośliwe. Po terapii hematologicznych nowotworów złośliwych z użyciem leków CAR T-cell ukierunkowanych na antygen BCMA lub CD19, w tym produktu Abecma, zgłaszano występowanie nowotworów złośliwych z limfocytów T. Nowotwory złośliwe z limfocytów T, w tym nowotwory CAR dodatnie, notowano w ciągu kilku tygodni do kilku lat po podaniu leków CAR T-cell ukierunkowanych na CD19 lub BCMA. Występowały przypadki śmiertelne. Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia nowotworów wtórnych przez całe życie. W razie wystąpienia nowotworu wtórnego z limfocytów T należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania instrukcji dotyczących pobrania próbek guza do badań.

#### Reakcje nadwrażliwości

Podczas infuzji produktu Abecma mogą wystąpić reakcje alergiczne. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, mogą być spowodowane dimetylosulfotlenkiem (DMSO), substancją pomocniczą obecną w produkcie Abecma. Należy uważnie obserwować pacjentów, którzy wcześniej nie byli narażeni na DMSO. Należy monitorować parametry życiowe (ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca i saturację) oraz występowanie wszelkich objawów przed rozpoczęciem infuzji, co około 10 minut w czasie infuzji oraz co godzinę przez 3 godziny po infuzji.

Abecma  
(idekabtagen wikleucl)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

### Charakterystyka produktu leczniczego – Abecma (idekabtagen wikleucl)

<b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b>	<b>Przeniesienie czynnika zakaźnego</b> Chociaż produkt Abecma jest badany pod kątem jałowości i obecności mykoplazmy, istnieje ryzyko przeniesienia czynników zakaźnych. Dlatego fachowy personel medyczny podający produkt Abecma musi po leczeniu monitorować pacjentów, czy nie występują u nich podmiotowe i przedmiotowe objawy zakażenia oraz w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie.
	<b>Wpływ na wyniki badań wirusologicznych</b> Ze względu na ograniczone i krótkie odcinki identycznej informacji genetycznej między wektorem lentiwirusowym użytym do wytworzenia produktu Abecma a wirusem HIV niektóre testy na bazie kwasu nukleinowego (ang. <i>nucleic acid tests</i> , NAT) na obecność wirusa HIV mogą dawać fałszywie dodatni wynik.
	<b>Krwiodawstwo, dawstwo narządów, tkanek i komórek</b> Pacjenci leczeni produktem Abecma nie mogą być dawcami krwi, narządów, tkanek ani komórek przeznaczonych do przeszczepienia.
	<b>Długoterminowa obserwacja</b> Przewidywane jest włączanie pacjentów do badania rejestrowego w celu uzyskania dodatkowych informacji na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Abecma.
	<b>Substancje pomocnicze</b> Produkt leczniczy zawiera do 33 mmole (752 mg) sodu na dawkę, co odpowiada 37,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Produkt leczniczy zawiera do 7 mmoli (274 mg) potasu na dawkę, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.
	Produkt Abecma należy podawać wyłącznie w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym. Leczenie produktem Abecma należy rozpocząć pod kierunkiem i prowadzić pod nadzorem pracownika służby zdrowia posiadającego doświadczenie w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego oraz przeszkolonego w zakresie podawania produktu Abecma i leczenia pacjentów z zastosowaniem tego produktu.

## 3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Abecma nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 18/12/2024).

Abecma  
(idekabtagen wikleucl)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## 4 Wybór populacji docelowej

Produkt leczniczy Abecma został zarejestrowany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia (*ChPL Abecma 2024*).

Wnioskowany program zakłada leczenie chorych, którzy spełniają łącznie następujące kryteria kwalifikacji (pełną treść programu zamieszczono w załączniku 10.6):

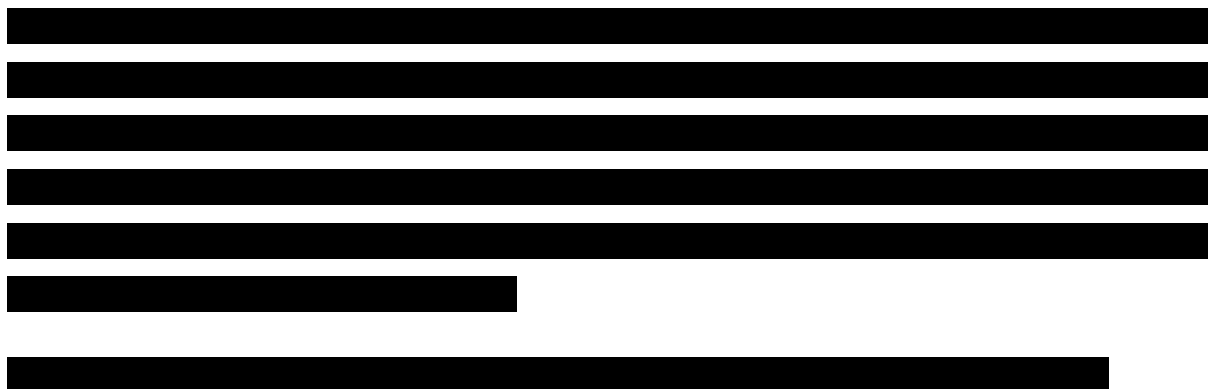
1. wiek 18 lat i powyżej;
2. stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T;
3. rozpoznanie szpiczaka plazmocytowego;
4. stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytowego, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.

*Uwaga: terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych i terapia konsolidująca/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia.*

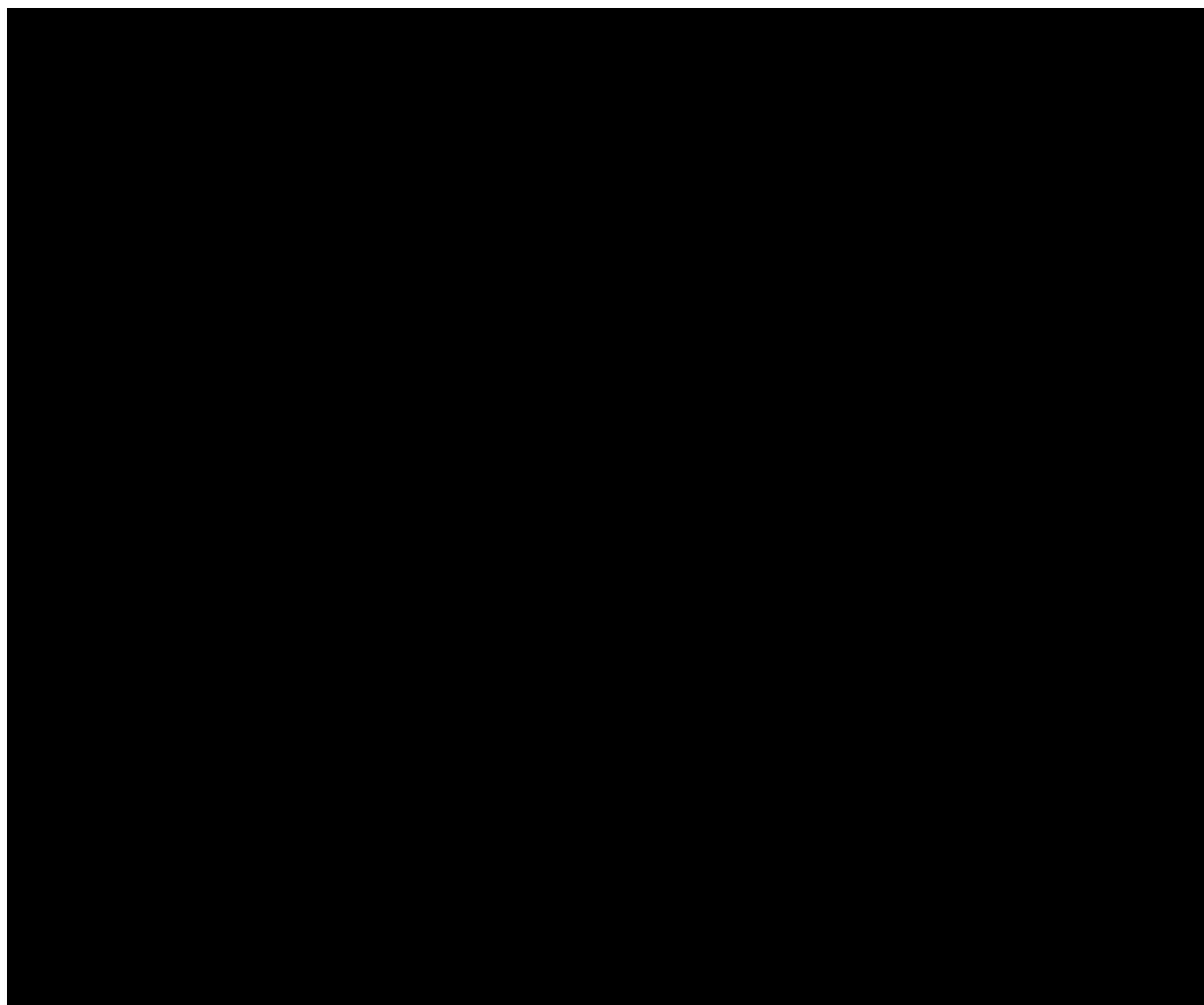
5. czynność szpiku kostnego pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;
6. czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;
7. możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji idekabetagenu wikleucelu.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zakresem wskazania rejestracyjnego.

## 5 Liczebność populacji docelowej



Wykres 9. [Redacted]



Chorzy z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym



Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 6 Rekomendacji agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Abecma podlegał ocenie przed AOTMiT na podstawie art. 40a ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) zmienianej w art. 36 z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym (Dz.U. z 2020 r., poz. 1875 z późn. zm.), dotyczącego opracowania i opublikowania Wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI). Ocenę prowadzono 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. W tabeli poniżej zaprezentowano wynik oceny dla terapii CAR-T idekabtagenem wikleucel w opisanym wyżej wskazaniu (*AOTMiT Abecma 2022*). Na podstawie przeprowadzonej oceny (*AOTMiT Abecma 2022*) Rada Przejrzystości zarekomendowała uwzględnienie w wykazie TLI produktu leczniczego Abecma w trzeciej kolejności (kategoria B) (*ORP Abecma 2022*).

Tabela 23. Podsumowanie kluczowych informacji z raportu z oceny AOTMiT dla produktu leczniczego Abecma w ramach TLI (AOTMiT Abecma 2022).

Element oceny	Kluczowe informacje
Przedmiot analizy	<p>Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Abecma (idekabtagen wikleucel) zarejestrowany 18.08.2021 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotnym 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 podczas ostatnio stosowanego leczenia.</p> <p>Decyzją wykonawczą KE z 20.04.2017 r. nadano status leku sierocego.</p> <p>Produkt Abecma dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Zostało to przyznane w interesie zdrowia publicznego, ponieważ lek jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne, korzyści z natychmiastowej dostępności przewyższają ryzyko wynikające z mniej wyczerpujących danych niż zwykle wymagane. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającemu dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.</p> <p>Lek ma postać dyspersja do infuzji o dawce 260–500 x 10<sup>6</sup> komórek. Produkt leczniczy Abecma podaje się w jednorazowej infuzji dożylniej.</p>
Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	<p>Szpiczak mnogi (plazmocytowy) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się niekontrolowaną, wielogniskową proliferacją monoklonalnych plazmocytów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe.</p> <p>Szpiczak plazmocytowy stanowi ~1% wszystkich nowotworów złośliwych i ~14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5-6/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). 20-30% chorych ma &gt;80 lat, ~5% chorych &lt;60 lat, a &lt;2% ma mniej niż 40 lat. Ryzyko zachorowania u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest 3,7-krotnie większe.</p> <p>Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotnego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytoowego nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Ogólnie wytyczne zalecają udział w badaniach klinicznych, w tym badaniach klinicznych z użyciem technologii CAR-T. Wszystkie wytyczne wskazują, iż wybór sposobu leczenia uwarunkowany jest szeregiem czynników i wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta. Wytyczne europejskie jako jedyne precyzują rekomendowane postępowanie w przypadku potrójnej oporności (na lek immunomodulujący, PI oraz p/ciało anti-CD38) wskazując na dwie opcje: Sd (selineksor, deksametazon) lub belantamab mafadotin w monoterapii. W wytycznych nie odnaleziono informacji o ocenianym leku, jednak należy wspomnieć, że wytyczne europejskie zostały opublikowane przed zatwierdzeniem Abecma przez Komisję Europejską. Odnaleziono także wytyczne Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (IMWG 2021), które jako alternatywne formy leczenia w 4 linii zalecają: selineksor w monoterapii, panobinostat z IP, schemat VdR-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) oraz belantamab mafodotin. Podobnie jak w przypadku wytycznych EHA-ESMO, wytyczne międzynarodowe zostały wydane przed dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego Abecma. Rekomendacje amerykańskie wymieniają wiele schematów w przypadku nawrotu po 1 – 3 linii leczenia, zalecając zastosowanie daratumumabu w monoterapii w przypadku niepowodzenia po 3 liniach leczenia, w tym IP i IMiD lub podwójnej oporności na IP i IMiD. Według amerykańskich wytycznych, oceniany lek na równi z belantamab mafodotin jest wymieniony jako opcja po 4 liniach leczenia, w przypadku wcześniejszego leczenia p/ciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym.</p> <p>Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 są różne schematy stosowane w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotnego szpiczaka plazmocytoowego” m.in. Rd, Pd, DVd, Kd, KRd, IRd. Żaden z wymienionych wytycznych w ocenianym wskazaniu schemat nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. Pacjenci mogą wziąć udział w badaniach klinicznych.</p>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotnego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Element oceny	Kluczowe informacje
	<p>Zgodnie z dokumentem EPAR, istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna większej liczby opcji leczenia umożliwiających osiągnięcie głębokich i trwałych odpowiedzi, które dają możliwość odstępów czasowych bez leczenia i poprawy jakości życia (QoL) u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie MM, którzy otrzymali ≥ 3 wcześniejsze terapie, w tym środek immunomodulujący, PI i przeciwciało anti-CD38.</p>
Ocena populacji docelowej	<p>Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na 80 (min 72; max 88) pacjentów w skali roku. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować lek Abecma. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię, ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.</p> <p>Należy mieć na uwadze niepewność powyższej liczby, ze względu na korzystanie ze schematu Dvd, również przez pacjentów w I linii leczenia (obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i gdy celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia) oraz możliwość korzystania w II i III linii leczenia, nie tylko w IV. Również odsetek pacjentów, którzy prawdopodobnie otrzymają IV linię leczenia, zaczerpnięty z EPAR, należy uznać za ograniczenie, ponieważ został oparty na danych z krajów Europy Zachodniej, nie odnaleziono danych dot. takich pacjentów w Polsce. W związku z brakiem bardziej adekwatnych danych epidemiologicznych, oszacowania te przyjęto jako możliwe do zastosowania dla aktualnie ocenianego wskazania.</p>
Ocena jakości dowodów naukowych	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Abecma u dorosłych chorych z opornym, nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 oceniano w otwartym, jednoramiennym, wieloośrodkowym, wielokohortowym badaniu fazy II (KarMMa).</p> <p>Badanie składało się z trzech etapów: leczenie wstępne (badanie przesiewowe, leukaferaza i jeśli wskazane, terapia pomostowa); leczenie (chemioterapia limfodeplecyjna i infuzja ide-cel); okres po zakończeniu leczenia (badanie w toku).</p> <p>Spośród 140 pacjentów włączonych do badania (tj. pacjentów poddanych leukaferazie), infuzję produktu Abecma podano 128 pacjentom. Pacjenci, którzy otrzymali infuzję ide-cel (populacja mITT) zostało zdefiniowanych przez Wnioskodawcę jako populacja podstawowa do oceny skuteczności. Jednak jak zaznacza w raporcie, EMA swoją ocenę analizy oparła na wynikach populacji ITT (140 pacjentów włączonych do badania), które uznaje za główne wyniki analizy skuteczności.</p> <p>Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), natomiast przeżycie całkowite, jakość życia, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź całkowita były oceniane jako drugorzędowe punkty końcowe.</p> <p>Jak wskazano w EPAR „Assessment Report”, populacja docelowa w badaniu nie jest reprezentatywna dla „populacji ostatniej linii”, dla której dopuszczalne byłoby przeprowadzenie badania bez grupy kontrolnej. Zaznaczono, że w obecnym wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, brak alternatywnych terapii nie został uzasadniony. Niemniej jednak, w świetle 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> <p>Jednakże pomimo dobrej oceny jakości badania wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych, należy mieć na uwadze występujące ograniczenia, takie jak brak grupy kontrolnej, badanie metodą otwartej próby, niewielka populacja, krótki okres obserwacji, wysoce dobrana populacja pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, która może nie być reprezentatywna. Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania oraz odnoszenie wyników badania do praktyki klinicznej.</p>

Element oceny	Kluczowe informacje
Ocena siły interwencji	<p>Skuteczność produktu leczniczego Abecma u dorosłych pacjentów z opornym / nawrotowym szpiczakiem mnogim oceniano w otwartym, jednoramiennym, wielośrodkiem, niekontrolowanym badaniu fazy II – KarMMA. Pacjenci kwalifikujący się do udziału w badaniu byli w stanie progresji choroby po ostatnim leczeniu lub wykazali oporność na ostatek leczenia.</p> <p>Do badania włączono łącznie 140 pacjentów, którzy następnie przeszli leukaferzę. Infuzję idekabtagen wikleucel otrzymało 128 pacjentów. Populacja ITT została określona jako wszyscy pacjenci, których poddano leukaferzie.</p> <p>W trakcie badania oceniano przeżycie całkowite, jakość życia, przeżycie wolne od progresji choroby, odsetek całkowitych odpowiedzi, czas do odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, minimalną chorobę resztkową oraz ogólny wskaźnik odpowiedzi, który stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy badania.</p> <p>Dla populacji ITT, przy dacie odcięcia danych 07.04.2020 r. oraz medianie czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli wynoszącą 17,0 miesięcy, zgłoszona mediana OS w populacji włączonej do badania wyniosła 21,4 miesiąca (95% CI: 19,3; NE).</p> <p>Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. Patient-reported outcomes) oceniano w badaniu za pomocą instrumentów EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L i EORTC QLQ-MY20. Przeanalizowano pięć domen z EORTC QLQ-C30 (Zmęczenie, Ból, Funkcjonowanie Fizyczne, Funkcjonowanie Poznawcze i Globalne Zdrowie/QoL) oraz dwie podskale EORTC QLQ-MY20 (Objawy Choroby i Skutki Uboczne). Wyniki były zgłaszane do 15. miesiąca, w skali EORTC-QLQ-C30 w domenach Zmęczenie, Ból (w obu do 9. miesiąca), Funkcjonowanie Fizyczne oraz Zdrowie Globalne/QoL wykazano klinicznie znaczącą poprawę średnich wyników względem wartości początkowej. W domenie Funkcjonowanie Poznawcze wykazano stabilną wartość do 9. miesiąca i później, przy średnich wynikach wyjściowych zbliżonych do wyników w populacji ogólnej. Natomiast, w skali EORTC QLQ-MY20 w domenie Objawy Choroby wykazano niewielkie klinicznie znaczącą poprawę od wartości początkowej od 4. Do 15. miesiąca po leczeniu, a w domenie Skutki Uboczne nie wykazano klinicznie i statystycznej różnicy średnich wyników od wartości wyjściowych.</p> <p>W populacji ITT czas przeżycia wolny od progresji choroby obliczono na podstawie daty włączenia (tj. daty leukaferzy). Przy dacie odcięcia danych 07.04.2020 r. mediana obserwacji wyniosła 15,1 miesiąca, a mediana PFS wyniosła 8,3 miesiąca (95%CI: 6,7; 12,0).</p> <p>Odsetek obiektywnych odpowiedzi w populacji włączonej do badania (ITT) wyniósł 67,1% (95% CI: 59,4, 74,9) i był to wynik istotny statystycznie (patrz hipoteza badania). W późniejszym punkcie odcięcia danych, tj. 7 kwietnia 2020 r., nie było zmian w ORR w populacji włączonej w stosunku do punktu odcięcia danych 16 października 2019 r. 42 pacjentów ze 140 (30%) poddanych leukaferzie, przy dacie odcięcia danych 07.04.2020 r. wykazało całkowitą odpowiedź lub lepszą. Czas trwania odpowiedzi (mediana) w populacji ITT wyniósł 10,6 miesiąca (95%CI: 8,0; 11,4).</p> <p>W badaniu KarMMA zdarzenia niepożądane zgłoszono u wszystkich 128 (100%) pacjentów leczonych ide-cell. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były hematologiczne działania toksyczne, w tym neutropenia u 117 pacjentów (91,4%), zespół uwalniania cytokin (CRS) u 107 pacjentów (83,6%), niedokrwistość u 89 pacjentów (69,5%) i małopłytkowość u 81 pacjentów (63,3) %. Łącznie 86 (67,2%) pacjentów miało co najmniej 1 poważne AE. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (≥ 5% pacjentów) były CRS u 22 pacjentów (17,2%), ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego u 13 (10,2%) pacjentów, zapalenie płuc u 11 (8,6%) pacjentów i gorączka neutropeniczna u 9 (7,0%) pacjentów.</p> <p>Ogólna ocena bezpieczeństwa w raporcie EMA oparto na danych dot. 184 osób, a większość z nich to osoby w wieku &lt; 65 lat. Na podstawie liczby narażonych osób wykryto tylko typowe dla terapii CAR T zdarzenia niepożądane. Ponadto badanie jednoramienne wprowadza niepewność w ocenie bezpieczeństwa i nie pozwala na oddzielenie działań niepożądanych przypisywanych ide-cel od np. chemioterapii limfatycznej (LDC), którą przeprowadza się przed infuzją leku Abecma. Krótki czas obserwacji (15,5 miesiąca na analizę zbiorczą badania głównego i badania pomocniczego) oznacza, że nie można ocenić długoterminowego bezpieczeństwa, a zatem potrzeba więcej danych z obserwacji długoterminowej z innych badań, aby móc do oceny długoterminowego bezpieczeństwa produktu. Szczególnymi obawami w tym zakresie są wtórne nowotwory złośliwe i długoterminowe neurologiczne AE, z których wiele nadal trwało w dniu odcięcia danych.</p>

Element oceny	Kluczowe informacje
	<p>W raporcie EMA przedstawiono także wyniki porównania pośredniego pomiędzy wynikami badania KarMMA a retrospektywnym badaniem Real World (NDS-MM-003), z którego analizowano dane od 190 pacjentów o cechach podobnych do populacji badania rejestracyjnego Abecma. Wyniki porównania wykazały klinicznie istotną i statystycznie istotną korzyść ide-cel we wszystkich predefiniowanych punktach końcowych skuteczności, z ORR wynoszącym 69,4% (95% CI: 60,3; 80,0) dla ide-cel vs 32,0% (95% CI: 24,1, 42,5) dla kohorty kwalifikującej się do RW. Współczynnik ryzyka dla PFS (0,43 (95% CI: 0,30, 0,62, <math>p &lt; 0,0001</math>) również przemawiał na korzyść ide-cel. Dodatkowo przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą MAIC (ang. Matchingadjusted indirect comparison) przeprowadzone przy użyciu danych z badania KarMMA (idekabtagen wikleucel) i zagregowanych danych podsumowanych z badań STORM 2 (selineksor) oraz DREAMM-2 (belantamab mafo-dotin). W przypadku włączonej populacji, efektywna wielkość próby (ang. effective sample size, ESS) została zmniejszona o odpowiednio 56,3% i 57,7% dla porównań z selineksor i belantamab.</p> <p>W przypadku obu porównań badane populacje były ogólnie bardziej intensywnie leczone wstępnie i bardziej odporne niż w badaniu KarMMA, co prowadziło do znacznego zmniejszenia efektywnej wielkości próbki (blisko 60%). Jak wskazała EMA, pomimo ograniczeń pośrednich porównań schematów leczenia, wyniki wskazują, że leczenie ide-cel wiąże się z częstościami odpowiedzi, które znacznie przewyższają te zgłaszane przy obecnym standardzie opieki. Trwałość odpowiedzi została potwierdzona, a utrzymujące się odpowiedzi zaobserwowano u 29 z 94 respondentów (30,9%) przy ostatnim odcięciu danych. Wyniki PFS i OS również wydają się przekonujące w kontekście dostarczonych danych zewnętrznych, co stanowi dalsze wsparcie dla trwałych korzyści płynących z ide-cel.</p>
Ocena ekonomiczna	<p>W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.</p> <p>Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt terapii idekabtagenem wikleucel dla jednego pacjenta wynosi ok. 1,83 mln PLN. Zgodnie z ChPL Abecma, przed rozpoczęciem leczenia ide-cel, niezbędnym etapem jest przeprowadzenie przez 3 dni chemioterapii limfodeplecyjnej złożonej z cyklofosfamidu w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> w podaniu dożylnym i fludarabiny w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w podaniu dożylnym. Oszacowany koszt schematu chemioterapii limfodeplecyjnej jest nieznaczny w porównaniu do oszacowanego kosztu terapii idekabtagenem wikleucel.</p>
Ocena niepewności wnioskowania	<p>Niepewność wnioskowania dotyczy głównie ograniczeń analizy klinicznej przedstawionych w ramach oceny jakości dowodów naukowych.</p>

**Abecma**  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Abecma w leczeniu dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania terapii CAR-T idekabtagenem wikleucelu odnaleziono na stronach: AWMSG/AWTTTC (AWMSG 2022), CADTH (CADTH 2021), HAS (HAS 2021, HAS 2022, HAS 2023, HAS 2023a, HAS 2024, HAS 2024a, HAS 2024b, HAS 2024c), IQWiG (IQWiG 2022, IQWiG 2024, IQWiG 2024a, IQWiG 2024b), NICE (NICE 2023, NICE 2024). Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2024 r.

Tabela 24. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Abecma w ocenianym wskazaniu.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	2022	<b>brak rekomendacji</b>	<u>Brak konieczności wydania rekomendacji z uwagi na ocenę prowadzoną zgodnie z § 35a ust. 1 w 11 SGB V, zgodnie z którym dodatkową korzyść medyczną tzw. leków sierocych uznaje się za udowodnioną poprzez zezwolenie na dopuszczenie do obrotu. Ekspertki IQWiG oceniali jedynie informacje dotyczące liczby pacjentów i kosztów zawarte w dokumentacji Wnioskodawcy.</u>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2024	<b>zawieszenie decyzji (wczesny dostęp)</b>	<p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu R/R MM u dorosłych chorych po zastosowaniu, którzy otrzymali wcześniej <math>\geq 2</math> rodzaje leczenia obejmujące lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i których choroba uległa progresji podczas ostatniego leczenia.</p> <p><u>Zawieszenie decyzji o wczesnym dostępie do leczenia.</u></p>
		2024	<b>pozytywna</b>	<p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu R/R MM u dorosłych chorych po zastosowaniu, którzy otrzymali wcześniej <math>\geq 2</math> rodzaje leczenia obejmujące lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i których choroba uległa progresji podczas ostatniego leczenia.</p> <p><u>Określenie SMR i ASMR na podstawie wyników badania <i>KarMMA-3</i>.</u></p>
		2024	<b>pozytywna (wczesny dostęp)</b>	<p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu R/R MM u dorosłych chorych po zastosowaniu, którzy otrzymali wcześniej <math>\geq 2</math> rodzaje leczenia obejmujące lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i których choroba uległa progresji podczas ostatniego leczenia.</p> <p><u>Wydanie decyzji na wczesny dostęp do leczenia.</u></p>
		2024	<b>zawieszenie decyzji (wczesny dostęp)</b>	<p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu R/R MM u dorosłych chorych po zastosowaniu <math>\geq 3</math> metod leczenia, w tym lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu i przeciwciałem anti-CD38, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</p> <p><u>Zawieszenie decyzji o wczesnym dostępie do leczenia.</u></p>
		2023	<b>pozytywna</b>	<p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu R/R MM u dorosłych chorych po zastosowaniu <math>\geq 3</math> metod leczenia, w tym lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu i przeciwciałem anti-CD38, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</p> <p><u>Zmiana stopnia ASMR w związku z opublikowaniem wyników badania <i>KarMMA-3</i>.</u></p>
		2023	<b>pozytywna (wczesny dostęp)</b>	<p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu R/R MM u dorosłych chorych po zastosowaniu <math>\geq 3</math> metod leczenia, w tym lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu i przeciwciałem anti-CD38, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</p> <p><u>Odnowienie decyzji na wczesny dostęp do leczenia.</u></p>
		2022	<b>pozytywna</b>	<p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu R/R MM u dorosłych chorych po zastosowaniu <math>\geq 3</math> metod leczenia, w tym lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu i przeciwciałem anti-CD38, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</p> <p><u>Określenie SMR i ASMR na podstawie wyników badania <i>KarMMA</i>.</u></p>
		2021	<b>pozytywna (wczesny dostęp)</b>	<p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu R/R MM u dorosłych chorych po zastosowaniu <math>\geq 3</math> metod leczenia, w tym lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu i przeciwciałem anti-CD38, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</p>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
				<u>Wydanie decyzji na wczesny dostęp do leczenia.</u>
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2021	negatywna	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu R/R MM u dorosłych chorych po zastosowaniu $\geq 3$ metod leczenia, w tym lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu i przeciwciałem anti-CD38, z opornością na ostatnie zastosowane leczenie.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2024	ocena w toku	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu R/R MM u chorych po zastosowaniu 2 do 4 metod leczenia.
		2023	ocena zawieszona	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu R/R MM u chorych po zastosowaniu $\geq 3$ metod leczenia.
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)	2022	ocena zawieszona	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu R/R MM u chorych po zastosowaniu $\geq 3$ metod leczenia.
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	–	–	–
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	–	–	–
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	–	–	–
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	–	–	–

W 2022 r. na portalu IQWiG opublikowano raport z oceny produktu leczniczego Abecma prowadzony zgodnie z § 35a ust. 1 w 11 SGB V prawodawstwa niemieckiego, zgodnie z którym dodatkową korzyść medyczną tzw. leków sierocych uznaje się za udowodnioną poprzez zezwolenie na dopuszczenie do obrotu, w związku z czym brak jest konieczności wydania rekomendacji. Eksperti IQWiG oceniali jedynie informacje dotyczące liczby pacjentów i kosztów zawarte w dokumentacji Wnioskodawcy (IQWiG 2022). W 2024 r. przeprowadzono ocenę terapii CAR-T idekabtagenem wikleucelu, co było wynikiem przekroczenia przez wysokość obrotu lekiem w ramach publicznego ubezpieczenia zdrowotnego w poprzednich 12 miesiącach kalendarzowych kwoty 30 milionów euro. Początkowo ocena ta planowana była we wskazaniu do leczenia chorych na R/R MM po  $\geq 3$  wcześniejszych terapiach (IQWiG 2024), jednak zlecenie to wycofano, na skutek rozszerzenia wskazań rejestracyjnych, jednocześnie zmieniając wskazanie podlegające ocenie na do leczenia chorych na R/R MM po  $\geq 2$  wcześniejszych terapiach obejmujących lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i których choroba uległa progresji

**Abecma**  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

podczas ostatniego leczenia (*IQWiG 2024a, IQWiG 2024b*). W ocenie wydzielono dwie grupy pacjentów: stosujących uprzednio 2-3 oraz  $\geq 4$  terapie, dla których w oparciu o wyniki badania *KarMMa-3* nie wykazano dodatkowych korzyści klinicznych (*IQWiG 2024a*). W odpowiedzi na tą rekomendację Wnioskodawca przekazał dodatkowe informacje (wyniki dla podgrup z uwzględnieniem liczby wcześniejszych terapii przeciwko MM, wyniki analiz czasu do zdarzenia określonych w planie analizy statystycznej dla punktów końcowych raportowanych przez pacjentów, wyniki dodatkowych analiz czasu do zdarzenia dotyczących tolerancji terapii oraz dodatkowe analizy dla zdarzeń niepożądanych), jednak również w oparciu o te dane podtrzymano opinię o braku dodatkowych korzyści klinicznych (*IQWiG 2024b*).

W 2021 r. francuska agencja HAS wydała pozwolenie na wczesny dostęp do leczenia produktem leczniczym Abecma w leczeniu R/R MM u dorosłych chorych po zastosowaniu  $\geq 3$  metod leczenia, w tym lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu i przeciwciałem anti-CD38, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby (*HAS 2021*). Decyzję tą odnowiono w 2023 r. (*HAS 2023*), które następnie w listopadzie 2024 r. zawieszono (*HAS 2024a*). Z kolei w 2024 r. przyznano pozwolenie na wczesny dostęp do leczenia produktem leczniczym Abecma we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z R/R MM, którzy otrzymali wcześniej  $\geq 2$  rodzaje leczenia obejmujące lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i których choroba uległa progresji podczas ostatniego leczenia (*HAS 2024*), które cofnięto w październiku 2024 r. (*HAS 2024c*). Rozpatrując pełne oceny HTA przed tą agencją należy wskazać, że w 2022 r. agencja HAS wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania produktu leczniczego Abecma we wskazaniu w leczeniu R/R MM u dorosłych chorych po zastosowaniu  $\geq 3$  metod leczenia, w tym lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu i przeciwciałem anti-CD38, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. W ocenie SMR wskazano, że rzeczywiste korzyści ze stosowania terapii CAR-T idekabtagenem wikleucelu są znaczące w ocenianym wskazaniu. W ocenie ASMR przyznano V stopień, wskazując, że terapia ta nie przynosi żadnej poprawy w zakresie świadczenia usług medycznych względem komparatorów, co wynikało bezpośrednio ze złożonych danych (z badania II fazy *KarMMa*) i oczekiwania na wyniki randomizowanego badania III fazy *KarMMa-3* (*HAS 2022*). W 2023 r. dokonano ponownej oceny ASMR, w oparciu o wyniki próby *KarMMa-3*, co doprowadziło do zmiany przyznanego stopnia na IV oznaczającego niewielką poprawę rzeczywistych korzyści (*HAS 2023a*). W 2024 r. wydano pozytywną decyzję w sprawie finansowania produktu leczniczego Abecma we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z R/R MM, którzy otrzymali wcześniej  $\geq 2$  rodzaje leczenia obejmujące lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i których choroba uległa progresji podczas ostatniego leczenia. W ocenie SMR wskazano, że rzeczywiste korzyści ze stosowania terapii CAR-T idekabtagenem wikleucelu są znaczące

w ocenianym wskazaniu, a w ocenie ASMR IV stopień oznaczający niewielką poprawę rzeczywistych korzyści względem komparatorów (*HAS 2024b*).

Kanadyjska agencja CADTH wydała rekomendację negatywną dla finansowania produktu leczniczego Abecma we wskazaniu w leczeniu R/R MM u dorosłych chorych po zastosowaniu  $\geq 3$  metod leczenia, w tym lekiem immunomodulującym, inhibitorem proteasomu i przeciwciałem anti-CD38, z opornością na ostatnie zastosowane leczenie. Rekomendację tą wydano w oparciu o wyniki badania *KarMMa*. W opinii ekspertów tej agencji, chociaż wyniki badania *KarMMa* wskazywały, że leczenie idekabtagenem wikleucelu mogło wiązać się z poprawą ORR i CR u pacjentów z R/R MM badanie to charakteryzowało się poważnymi ograniczeniami tj. była to próba jednoramienna, bez grupy kontrolnej, które podważają pewność co do zaobserwowanych korzyści w porównaniu z innymi terapiami i prowadzą do znacznej niepewności co do wyników. Wyniki porównania pośredniego z danymi rzeczywistymi sugerują, że leczenie idekabtagenem wikleucelu może wiązać się z poprawą wyników przeżycia, odsetka ORR oraz czasu trwania odpowiedzi DOR, niemniej jednak, wyniki te należy interpretować w kontekście ograniczeń metodologicznych, takich jak ryzyko błędu wynikającego z różnic w projektach badawczych, których nie można statystycznie skorygować, potencjalny wpływ niezidentyfikowanych i nieuwzględnionych czynników prognostycznych oraz modyfikatorów efektu w modelach, a także ograniczona możliwość uogólnienia wyników z powodu włączenia nieodpowiednich porównań (*CADTH 2021*).

Na portalu NICE zamieszczono informację o rozpoczęciu oceny produktu leczniczego Abecma we wskazaniu w leczeniu R/R MM u chorych po zastosowaniu 2 do 4 metod leczenia (*NICE 2024*). Wcześniejsza ocena, we wskazaniu w leczeniu R/R MM u chorych po zastosowaniu  $\geq 3$  metod leczenia, zakończona została bez wydania rekomendacji co w opinii ekspertów NICE spowodowane było nieprzedłożeniem niezbędnej dokumentacji przez Wnioskodawcę (*NICE 2023*). Wcześniej walijska agencja AWMSG/AW TTC odstąpiła od przeprowadzenia oceny w tym wskazaniu z uwagi na ocenę NICE (*AWMSG 2022*).

## 7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Ocenianą interwencją jest zastosowanie terapii CAR-T idekabtagenem wikleucelu w ramach programu lekowego do leczenia dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytowego, w stanie sprawności 0-1 według skali ECOG (stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T), u których stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytowego, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Rozpatrywany problem decyzyjny dotyczy więc sytuacji, gdy pacjenci otrzymają ocenianą terapię CAR-T w 3 lub kolejnych liniach leczenia.

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych, w tym w polskich, terapią zalecaną u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym są przede wszystkim terapie CAR-T lub schematy trójlekowe uwzględniające nowoczesne leki (inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne) (szczegółowo odnalezione dokumenty opisano w rozdziale 2.9.2). Należy jednak podkreślić, że najnowsze z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, w których wprost wyrażono rekomendacje dla leczenia chorych na R/R MM, którzy otrzymali już 2 lub więcej linii leczenia to zalecenia północnoamerykańskie *NCCN 1.2025* i wytyczne polskie *PGSz 2022/2023*. W związku z tym dobór komparatorów przeprowadzono w oparciu o te dokumenty, odnosząc je jednocześnie do polskiej sytuacji refundacyjnej (omówionej szczegółowo w rozdziale 2.9.3). W poniższej tabeli zestawiono terapie rekomendowane wytycznymi *PGSz 2022/2023* i *NCCN 1.2025* (opcje preferowane) z ich statusem refundacyjnym. W pierwszej kolejności wymieniono terapie wskazywane w obu dokumentach i jednocześnie refundowane.

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Tabela 25. Zestawiono terapie rekomendowane wytycznymi do zastosowania w 3. i kolejnych liniach leczenia R/R MM (PGSz 2022/2023 i NCCN 1.2025) z ich statusem refundacyjnym (MZ 18/12/2024).

Terapia	PGSz 2022/2023	NCCN 2024	Refundacja w Polsce
idekabtagen wikleucel	✓ po 3 liniach terapii	✓ po 2 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący; po 3 liniach terapii	
teklistamab	✓ po 3 liniach terapii	✓ po ≥4 liniach terapii, w tym przeciwciało anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący	✓ w 4 linii leczenia, po leczeniu schematami zawierającymi lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38
daratumumab + bortezomib + deksametazon	✓	✓ po 1-3 liniach leczenia w przypadku choroby odpornej na lenalidomid	✓ w 2, 3 i 4 linii leczenia przy braku oporności na bortezomib
elotuzumab + pomalidomid + deksametazon	✓	✓ po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów	✓ w ≥2 linii leczenia, po leczeniu schematami zawierającymi lenalidomid i inhibitor proteasomu
izatuksymab + pomalidomid + deksametazon	✓	✓ po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów	✓ w ≥2 linii leczenia, po leczeniu schematami zawierającymi lenalidomid i inhibitor proteasomu
daratumumab + lenalidomid + deksametazon		✓ (po 1-3 liniach leczenia w przypadku choroby odpornej na bortezomib)	✓ w 2, 3 i 4 linii leczenia
karfilzomib + lenalidomid + deksametazon		✓ (po 1-3 liniach leczenia w przypadku choroby odpornej na bortezomib lub odpornej na anti-CD38)	✓ w 2, 3 i 4 linii leczenia
pomalidomid + bortezomib + deksametazon		✓ po 1-3 liniach leczenia w przypadku choroby odpornej na lenalidomid	✓ w 2, 3 i 4 linii leczenia, po leczeniu schematami zawierającymi lenalidomid
karfilzomib + deksametazon	✓		✓ w 2, 3 i 4 linii leczenia

**Abecma**  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Terapia	PGSz 2022/2023	NCCN 2024	Refundacja w Polsce
pomalidomid + deksametazon	✓		✓ w 2, 3 i 4 linii leczenia, po leczeniu schematami zawierającymi lenalidomid i inhibitor proteasomu
bendamustyna w ramach schematów z: talidomidem + deksametazon lub talidomidem + prednizon lub bortezomibem + deksametazon	✓		✓ w ≥2 linii leczenia
DT-PACE	✓		✓
iksazomib + lenalidomid i deksametazon			✓ w ≥2 linii leczenia przy braku oporności na lenalidomid, wyłącznie gdy stwierdza się obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka [del(17p), t(4;14) lub t(14;16)]
izatuksymab + karfilzomib + deksametazon	✓	✓ po 2 liniach terapii obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomów; po 1-3 liniach leczenia w przypadku choroby odpornej na bortezomib lub lenalidomid	
ciltakabtagen autoleucel	✓ po 3 liniach terapii	✓ po 3 liniach terapii	
karfilzomib + deksametazon + daratumumab	✓	✓ (po 1-3 liniach leczenia w przypadku choroby odpornej na bortezomib lub lenalidomid)	
iksazomib + pomalidomid + deksametazon		✓ (po 2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)	
elranatamab		✓ (po ≥4 liniach terapii, w tym przeciwciało anty-	

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Terapia	PGSz 2022/2023	NCCN 2024	Refundacja w Polsce
		CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący)	
talkwetamab		✓ (po ≥4 liniach terapii, w tym przeciwciała anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący)	
daratumumab + pomalidomid + deksametazon		✓ (po 1-3 liniach leczenia w przypadku choroby odpornej na lenalidomid)	
karfilzomib + pomalidomid + deksametazon		✓ po 1-3 liniach leczenia w przypadku choroby odpornej na bortezomib lub odpornej na anti-CD38	
bortezomib + deksametazon	✓		
daratumumab w monoterapii	✓		

Uwaga: W tabeli uwzględniono tylko schematy oznaczone w NCCN jako "preferowane leczenie" (kategoria 1). Schematy oznaczone jako 2A lub 2B nie zostały dodane.

**Abecma**  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Według omawianych wytycznych stosowanie produktu leczniczego Abecma jest rekomendowane w 3 i kolejnych liniach leczenia (PGSz 2022/2023 od 4 linii leczenia; NCCN 1.2025 od 3 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. Biorąc pod uwagę kryteria refundacyjne w proponowanym i obowiązującym programie lekowym oraz wytyczne kliniczne **wśród komparatorów należy wskazać przede wszystkim terapie będące standardowym leczeniem przeciwszpiczakowym (SoC) stosowanymi w Polsce począwszy od trzeciej linii leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego (komparatory główne), tj.:**

- **daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd)**, który w Polsce finansowany jest w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych bez oporności na bortezomib;
- **daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd)**, który jest refundowany w drugiej do czwartej linii leczenia;
- **elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EloPd)**, 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;
- **iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd)**, który jest refundowany od drugiej do czwartej linii leczenia u pacjentów z brakiem oporności na lenalidomid, wyłącznie gdy stwierdza się obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka [del(17p), t(4;14) lub t(14;16)];
- **izatuzumab + pomalidomid + deksametazon (IsaPd)**, który jest finansowany począwszy od trzeciej linii leczenia po leczeniu schematami zawierającymi lenalidomid i inhibitor proteasomu;
- **schemat karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd)**, który jest finansowany jest w warunkach polskich w 2-4 linii terapii;
- **karfilzomib + deksametazon (Kd)**, który jest refundowany od drugiej do czwartej linii leczenia;

**a także refundowane od niedawna przeciwciała bispecyficzne:**

- **teklitamab (tecli)**, który jest finansowany począwszy od czwartej linii leczenia, u pacjentów u których stosowano lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38 i w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby.

Jako komparatory dodatkowe można rozważyć leki i schematy przeciwszpiczakowe refundowane w ramach katalogu chemioterapii, katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia) i/lub listy aptecznej.

## 8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych 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).

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*). Z tego względu ocenie poddaje się również takie punkty końcowe jak: czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. *duration of response*), czas do drugiej progresji choroby (PFS2, z ang. *2<sup>nd</sup> progression-free survival*), czas do następnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT, z ang. *time to next treatment*), czas przeżycia wolny od zdarzenia (EFS, z ang. *event-free survival*).

Surogatywnym 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. (*PGSz 2022/2023*). Celem leczenia indukującego jest uzyskanie maksymalnie głębokiej odpowiedzi przed etapem mobilizacji komórek krwiotwórczych, optymalnie co najmniej bardzo dobrej częściowej remisji (VGPR; *PTOK 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 (*PGSz 2022/2023*).

**Mając na uwadze przytoczone wyżej cele leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego oraz zalecenia EMA, FDA i *International Myeloma Workshop*, jako główne punkty końcowe planowanego przeglądu systematycznego przyjęto następujące wyniki: OS, PFS, PFS2, TTNT, EFS, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR), 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), DOR, 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 tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (*Atkins 2004*).

Tabela 26. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>PMC w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych</li> </ul>
Przeżycie bez progresji choroby (PFS), przeżycie wolne od choroby (DFS), czas do drugiej progresji choroby (PFS2), czas do następnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT), czas przeżycia wolny od zdarzenia (EFS)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpośredni związek z głównym celem leczenia;</li> <li>związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji po kolejnych liniach leczenia oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub postępowania paliatywnego;</li> <li>związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.</li> </ul>
Odpowiedź na leczenie (sCR, CR, VGPR, PR, SD i PD), czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz kontrola choroby, negatywizacja MRD	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – ocena stabilizacji choroby lub wystąpienia odpowiedzi na leczenie</li> <li>Ocenie należy poddać: odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami IMWG</li> </ul>
Jakość życia (HRQoL)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>PMC jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub paliatywnego. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.</li> </ul>
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.</li> </ul>

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).

## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania terapii CAR-T idekabtagenem wikleucelu (produkt leczniczy Abecma) w leczeniu dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia, 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 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

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 27. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P, z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i powyżej</li> <li>rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego</li> <li>zastosowano uprzednio co najmniej dwie linie (metody/schematy) leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.</li> <li>ECOG 0-1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci i młodzież (&lt; 18 lat)</li> <li>chorzy uprzednio nieleczeni (nowo rozpoznany szpiczak plazmocytoowy)</li> <li>przeciwwskazania do stosowania leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I, z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>terapia CAR-T idekabtagenem wikleucelu stosowana zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego Abecma [ide-cel]</li> </ul>	-
<b>Komparatory</b> (C, z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>standardowe leczenie przeciwszpiczakowe (SoC)</li> </ul>	-

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• teklistamab (tecli) [od 4 linii leczenia]</li> </ul>	
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>• przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)</li> <li>• odpowiedź na leczenie (ORR), czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas trwania odpowiedzi (DOR)</li> <li>• minimalna choroba resztkowa (MRD)</li> <li>• przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2), czas do kolejnej terapii przeciwszpiczakowej (TTNT)</li> <li>• jakość życia (QoL)</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie</li> </ul>
Rodzaj włączonych badań (S, z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ide-cel: badania z randomizacją, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo</li> <li>• standardowe leczenie przeciwszpiczakowe i teklistamab: skorygowane porównania pośrednie vs zdefiniowane komparatory i porównawcze badania RWE opublikowane w formie pełnotekstowej, a w przypadku ich braku także opublikowane jedynie jako doniesienia konferencyjne lub materiały niepublikowane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków i analizy ekonomiczne;</li> <li>• abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej (nie dotyczy skorygowanych porównań pośrednich i porównawczych badań RWE w przypadku braku publikacji pełnotekstowych)</li> </ul>

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

## 9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Abecma 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)

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

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 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Abecma 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 24/10/2023). 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 24 października 2023 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 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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 Abecma. 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 opornego/nawrotowego 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 zależeć 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.

## 10 Załączniki

### 10.1 Szczegółowe dane ZUS dotyczące szpiczaka plazmocytoowego

Tabela 28. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 (ZUS 2024).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2023	57 987	2924
2022	53 532	2 605
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

Tabela 29. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C90 (ZUS 2024).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2023	142	86	56	-	69	39	30	-
2022	150	103	44	3	76	44	32	-
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	-

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Tabela 30. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych wydane dla osób z rozpoznaniem C90 (ZUS 2024).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
<b>Ogółem</b>								
2023	167	111	52	4	347	231	112	4
2022	148	82	66	0	371	221	148	2
2021	148	84	60	4	355	236	114	5
2020	162	110	47	5	379	249	124	6
2019	136	78	58	-	312	208	101	3
2018	164	120	43	1	399	251	147	1
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
<b>Niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>								
2023	33	23	9	1	108	73	31	4
2022	33	24	9	-	112	70	41	1
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
<b>Całkowita niezdolność do pracy</b>								
2023	122	80	39	3	187	121	66	-
2022	106	54	52	-	197	118	78	1
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	-

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
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
<b>Częściowa niezdolność do pracy</b>								
2023	12	8	4	-	52	37	15	-
2022	9	4	5	-	62	33	29	-
2021	13	8	5	-	53	31	22	-
2020	10	5	5	-	58	32	26	-
2019	10	5	5	-	36	27	9	-
2018	12	8	4	-	44	22	22	-
2017	9	3	6	-	36	21	15	-
2016	7	4	3	-	38	23	15	-
2015	5	4	1	-	46	28	18	-
2014	14	8	6	-	38	28	10	-
2013	5	2	3	-	37	20	17	-

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## 10.2 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określano w poszczególnych wytycznych według kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej. Towarzystwa naukowe / panele eksperckie nieujęte w poniższej tabeli nie zdefiniowały kategorii dowodów naukowych ani rekomendacji w cytowanych dokumentach.

Tabela 31. Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Klasyfikacja siły zaleceń	
<b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)</b>	
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	
<b>Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)</b>	
Konsensus zdefiniowano jako zgodność $\geq 75\%$ członków panelu eksperckiego.	
<b>International Myeloma Working Group (IMWG)</b>	
Poziom dowodów	Siła rekomendacji
I – Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) 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.)
<b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</b>	
<b>Kategorie dowodów naukowych i konsensusu (NCCN Categories of Evidence and Consensus)</b>	
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

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Klasyfikacja siły zaleceń	
<b>Kategorie preferencji (NCCN Categories of Preference)</b>	
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	
<b>European Society of Medical Oncology (ESMO)</b>	
<b>Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. Level of Evidence)</b>	<b>Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. Grade of Recommendation)</b>
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

## 10.3 Opis komparatora

### 10.3.1 Dawkowanie komparatorów przyjęte w analizie

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie schematów/terapii wskazanych jako komparatory dla terapii CAR-T ide-cel, 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. Przedstawiono również dawkowanie przykładowych schematów z bendamustyną (BBD, BTP), określone wg wytycznych *PGSz 2022/2023*.

Tabela 32. 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 <sup>2</sup>	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	
	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	

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-  
wego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Schemat	Substancja	Dawka	Droga podania	Dni podania	Długość cyklu
				deksametazonu to 8 mg dostnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu 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	
IRd	iksazomib	4 mg	p.o.	1, 8, 15,	28 dni, do progresji
	lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21	
	deksametazon	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	
IsaPd	izatuksymab	10 mg/kg	i.v.	1, 8, 15, 22 1, 15 od 2 cyklu	28 dni, do progresji
	pomalidomid	4 mg	p.o.	1-21	
	deksametazon	40 mg 20 mg >75 r.ż.	p.o. lub i.v.	1, 8, 15, 22	
Kd <sup>1</sup>	karfilzomib	20 mg/m <sup>2</sup> dzień 1 cyklu 1 70 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> pc. dzień 1. i 2. cyklu 1 27 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup>	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)	
Tec	teklistamab	1,5 mg/ kg po 2 dawkach <i>step up</i>	s.c.	co 7 dni	28 dni, do progresji
BBD	bendamustyna	70 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 8	28 dni, do 4 cykli
	bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11	
	deksametazon	20 mg	p.o.	1-4, 8-11	
BTP	bendamustyna	70 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 2	28 dni, do 10 cykli
	talidomid	100 mg	p.o.	stosowanie ciągłe	
	prednizon	100 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

- 1 zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m<sup>2</sup> pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 123 mg). Karfilzomib jest podawany w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-2 cyklu 1 i dawce 56 mg/m<sup>2</sup> 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.

### 10.3.2 Charakterystyki produktów leczniczych

W poniższych podrozdziałach zamieszczono Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających substancje czynne będące składowymi schematów wskazanych jako potencjalne komparatory dla terapii CAR-T ide-cel: DRd, DVd, EloPd, IRd, IsaPd, Kd, KRd, Pd, PVd oraz terapii Tec. W opisie posłużono się ChPL leków, które są refundowane ze środków publicznych w ramach wspomnianych schematów w aktualnie obowiązującym programie lekowym.

### 10.3.2.1 Opis komparatora – schemat DRd i DVd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Darzalex z dnia 21 października 2024 r. (*ChPL Darzalex 2024*), w której przedstawiono dawkowanie dla schematu DRd i DVd.

Tabela 33. Opis komparatora –schemat DRd i DVd.

Opis komparatora –schemat DRd i DVd	
Zagadnienia rejestracyjne	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia</p>
	<p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p> <p>EU/1/16/1101/001 EU/1/16/1101/002 EU/1/16/1101/003</p>
	<p>EU/1/16/1101/004</p>
Daty	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2016 r.</p> <p>Data przedłużenia pozwolenia: 6 stycznia 2022 r.</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 21 października 2024 r.</p>
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	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>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.</p> <p>Daratumumab wykazał w warunkach <i>in vivo</i> silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań <i>in vitro</i> 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</p>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat DRd i DVd

przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszała liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+T<sub>regs</sub>) i komórek B (CD38+B<sub>regs</sub>). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną.

Daratumumab indukował apoptozę w warunkach *in vitro* po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto, daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cykazy 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<sup>dim</sup>) w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Jednakże, wyjściowa liczba komórek NK nie korelowała z odpowiedzią kliniczną.

Immunogenność

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

**Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne (PK) daratumumabu po podaniu dożylnym w monoterapii oceniano u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, w dawkach od 0,1 mg/kg mc. do 24 mg/kg mc.

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

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

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

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

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat DRd i DVd

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów*Wiek i płeć*

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

Płeć nie wpływała istotnie klinicznie na ekspozycję na daratumumab w populacyjnych analizach PK.

*Zaburzenia czynności nerek*

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

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono formalnych badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jest mało prawdopodobne, by zmiany czynności wątroby miały wpływ na eliminację daratumumabu, gdyż cząsteczki IgG1, takie jak daratumumab, nie podlegają metabolizmowi wątrobowemu.

Wykonano cztery niezależne populacyjne analizy PK u pacjentów otrzymujących daratumumab w monoterapii lub różne terapie skojarzone (analizy 1-4) i objęły one w sumie 1 404 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (bilirubina całkowita [TB] i AspAT ≤ GGN), 189 z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (TB 1,0 x do 1,5 x GGN lub AspAT > GGN) i 8 pacjentów z umiarkowanymi (TB > 1,5 x do 3,0 x GGN; n=7) lub ciężkimi (TB > 3,0 x GGN; n=1) zaburzeniami czynności wątroby. Nie wykazano istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na daratumumab pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności wątroby, a pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

*Rasa*

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

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,

## Wskazanie

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat DRd i DVd

- 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 <sup>a</sup>	co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby <sup>b</sup>	co 4 tygodnie

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

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)

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 <sup>a</sup>	co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby <sup>b</sup>	co 4 tygodnie

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

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 następczej 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)
Tygodnie: 9. do 24 <sup>a</sup>	co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby <sup>b</sup>	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.

## Dawkowanie i sposób podawania

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat DRd i DVd

Deksametazon należy podawać w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. pierwszych 8 cykli leczenia bortezomibem lub w dawce zmniejszonej do 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat, z niedowagą (BMI< 18,5), źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.

*Szybkości infuzji*

Po rozcieńczeniu, produkt leczniczy DARZALEX należy podać w infuzji dożylniej 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 zalecona 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 34. Szybkość infuzji produktu leczniczego Darzalex (16 mg/kg mc.).

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

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 <sup>a</sup>	co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby <sup>b</sup>	co 4 tygodnie

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

Deksametazon należy podawać w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. pierwszych 8 cykli leczenia bortezomibem lub w dawce zmniejszonej do 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat, z niedowagą (BMI< 18,5), źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.

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.

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.

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat DRd i DVd

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..
- 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  $\geq 3$  stopnia, należy trwale odstawić produkt leczniczy DARZALEX.
- Stopień 4 (zagrożający życiu): Należy trwale odstawić produkt leczniczy DARZALEX.

Pominięcie dawki

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

Modyfikacje dawki

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. W razie toksyczności hematologicznej 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:

o 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 ( $\leq 20$  mg) lub odpowiednika dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX. Jednakże, jeśli dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX podawany jest kortykosteroid wchodzący w skład schematu podstawowego (np. deksametazon, prednizon), podawanie dodatkowych produktów leczniczych po infuzji może nie być konieczne.

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.

## Opis komparatora –schemat DRd i DVd

- 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 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 ( $\leq 20$  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*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*

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 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.

Opis komparatora –schemat DRd i DVd	
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>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.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki, nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</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><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</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</p>
	<p>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.</p> <p>Podczas terapii produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie należy podawać innych produktów leczniczych do stosowania podskórnego w to samo miejsce, co DARZALEX.</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</p>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat DRd i DVd

IRR o jakimkolwiek nasileniu i w razie potrzeby należy wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne/leczenie wspomagające w celu zminimalizowania IRR. U pacjentów z IRR stopnia 1., 2. lub 3. szybkość infuzji należy zmniejszyć przy jej wznowieniu. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji związanej z infuzją (stopnia 4.), należy natychmiast rozpocząć odpowiednią akcję resuscytacyjną. Należy natychmiast i trwale przerwać leczenie produktem leczniczym DARZALEX.

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 skринing 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 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)

wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji (stopnia 4.), należy natychmiast wdrożyć odpowiednie działania. Należy natychmiast i trwale przerwać leczenie produktem leczniczym DARZALEX.

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 skринing 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

## Opis komparatora –schemat DRd i DVd

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.

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.

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

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

### 10.3.2.1.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 2.9.3 oraz w załącznikach 10.4 i 10.5.

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

### 10.3.2.2 Opis komparatora – schemat EloPd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Empliciti z dnia 29 lutego 2024 r. (*ChPL Empliciti 2024*), w której przedstawiono dawkowanie dla schematu EloPd.

Tabela 35. Opis komparatora –schemat EloPd.

Opis komparatora –schemat EloPd	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p><b>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b></p> <p>Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia</p>
	<p><b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EU/1/16/1088/001-002</li> </ul>
	<p><b>Daty</b></p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maja 2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 grudnia 2020 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 29 lutego 2024 r.</p>
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami
<b>Kod ATC</b>	L01FX08
<b>Dostępne preparaty</b>	Empliciti 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Empliciti 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></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 plazmatycznych i innych komórkach układu odpornościowego, w tym w niektórych podgrupach limfocytów T, monocytach, limfocytach B, makrofagach i pDC (plazmocytoidalne komórki dendrytyczne), lecz nie jest wykrywana w prawidłowych tkankach mięszkowych ani krwiotwórczych komórkach macierzystych.</p>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat EloPd

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 zmniejszają 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 szczyłkową niewydolnością nerek z konieczną dializą (CrCl < 30 ml/min; N = 9). Nie stwierdzono klinicznie 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 ≤ GGN i aktywność AspAT > GGN, bądź stężenie TB < 1 do 1,5 × GGN i dowolna aktywność AspAT; N = 33). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Opis komparatora –schemat EloPd																			
<b>Wskazanie</b>	<p>w zakresie klirensu produktu Emlipiciti między pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano produktu Emlipiciti u pacjentów z umiarkowanymi (stężenie TB &gt; 1,5 do 3 × GGN oraz dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie TB &gt; 3 × GGN oraz dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt leczniczy Emlipiciti w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię</li> <li>• Produkt leczniczy Emlipiciti 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.</li> </ul> <p><u>Premedykacja w celu zapobiegania reakcjom związanym z podaniem wlewu (ang. infusion related reaction, IRR)</u></p> <p>U pacjentów należy zastosować następującą premedykację na 45–90 minut przed podaniem wlewu produktu Emlipiciti (patrz punkt 4.4 ChPL):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deksametazon 8 mg dożylnie</li> <li>• Antagonista receptora H1: difenhydramina (25–50 mg doustnie lub dożylnie) bądź równoważną ilość innego antagonisty receptora H1.</li> <li>• Antagonista receptora H2: ranitydyna (50 mg dożylnie lub 150 mg doustnie) bądź równoważną ilość innego antagonisty receptora H2.</li> <li>• Paracetamol (650–1 000 mg doustnie).</li> </ul> <p><u>Postępowanie w przypadku IRR</u></p> <p>W przypadku wystąpienia IRR stopnia ≥ 2. podczas podawania produktu Emlipiciti wlew należy przerwać. Po zmniejszeniu nasilenia reakcji do stopnia ≤ 1. wlew produktu Emlipiciti 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).</p> <p>U pacjentów, u których wystąpiła IRR, należy monitorować parametry życiowe co 30 minut przez 2 godziny po zakończeniu wlewu produktu Emlipiciti. W przypadku ponownego wystąpienia IRR, wlew produktu Emlipiciti należy przerwać i nie wznowiać już tego dnia (patrz punkt 4.4). Bardzo ciężkie IRR (stopnia ≥ 3.) mogą wymagać całkowitego zakończenia terapii produktem Emlipiciti i zastosowania leczenia doraźnego.</p> <p><u>Dawkowanie w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem</u></p> <p>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 Emlipiciti 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 Emlipiciti, gdy podawane są w tym samym dniu.</p> <p><u>Podawanie deksametazonu u dorosłych w wieku ≤ 75 lat i w wieku &gt; 75 lat</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W dniach, w których podawany jest produkt Emlipiciti, pacjentom w wieku ≤ 75 lat należy podać deksametazon w dawce 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu produktu Emlipiciti oraz w dawce 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu produktu Emlipiciti, a w przypadku pacjentów w wieku &gt; 75 lat należy podać deksametazon w dawce 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu produktu Emlipiciti oraz w dawce 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu produktu Emlipiciti.</li> <li>• W dni, w które produkt Emlipiciti nie jest podawany, natomiast zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu (8., 15. i 22. dzień cyklu 3. i wszystkich kolejnych cykli), deksametazon należy podawać w dawce 40 mg doustnie pacjentom w wieku ≤ 75 lat i w dawce 20 mg doustnie pacjentom w wieku &gt; 75 lat.</li> </ul>																		
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cykl</th> <th colspan="4">28-dniowe cykle 1. i 2.</th> <th colspan="4">28-dniowe cykle 3. i kolejne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dzień cyklu</td> <td>1.</td> <td>8.</td> <td>15.</td> <td>22.</td> <td>1.</td> <td>8.</td> <td>15.</td> <td>22.</td> </tr> </tbody> </table>	Cykl	28-dniowe cykle 1. i 2.				28-dniowe cykle 3. i kolejne				Dzień cyklu	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.
Cykl	28-dniowe cykle 1. i 2.				28-dniowe cykle 3. i kolejne														
Dzień cyklu	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.											

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Opis komparatora –schemat EloPd								
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) ≤ od górnej granicy normy (GGN) i aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) > GGN, bądź stężenie TB < 1 do 1,5 × GGN i dowolna aktywność AspAT]. Nie badano produktu Empliciti u pacjentów z umiarkowanymi (stężenie TB > 1,5 do 3 × GGN oraz dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie TB > 3 × GGN oraz dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 5.2 ChPL).

*Dzieci i młodzież*

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.

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

		Opis komparatora –schemat EloPd				
	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	5 ml/min*		
		≥ 30 min	4 ml/min			
	* Taką prędkość podawania należy utrzymać do zakończenia wlewu.					
Przeciwwskazania	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					
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<u>Identyfikowalność</u>					
	W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.					
	<u>IRR</u>					
	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 większa u pacjentów, u których nie stosowano premedykacji. Jeśli nasilenie któregośkolwiek 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).					
<u>Warunki stosowania produktów leczniczych stosowanych z produktem Empliciti</u>						

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat EloPd

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.

### 10.3.2.2.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 2.9.3 oraz w załącznikach 10.4 i 10.5.

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

### 10.3.2.3 Opis komparatora – schemat IRd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Ninlaro z dnia 16 sierpnia 2024 r. (*ChPL Ninlaro 2024*), w której przedstawiono dawkowanie dla schematu IRd.

Tabela 36. Opis komparatora –schemat IRd.

Opis komparatora –schemat IRd	
<b>Zagadnienia rejestracyjne</b>	Takeda Pharma A/S Delta Park 45 2665 Vallensbaek Strand Dania
<b>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	
<b>Numerы pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/16/1094/001</li> <li>• EU/1/16/1094/002</li> <li>• EU/1/16/1094/003</li> </ul>
<b>Daty</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 listopada 2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 września 2023 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 16 sierpnia 2024 r.
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
<b>Kod ATC</b>	L01XG03
<b>Dostępne preparaty</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NINLARO 2,3 mg kapsułki twarde</li> <li>• NINLARO 3 mg kapsułki twarde</li> <li>• NINLARO 4 mg kapsułki twarde</li> </ul>
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><b>Mechanizm działania</b></p> <p>Prekursor leku, cytrynian iksazomibu, to substancja ulegająca w warunkach fizjologicznych szybkiej hydrolizie do swojej biologicznie czynnej formy iksazomibu. Iksazomib jest dostrnym, wysoce selektywnym i odwracalnym inhibitorem proteasomów. Iksazomib wiąże się preferencyjnie z chymotrypsynopodobną aktywnością podjednostki beta 5 proteasomu 20S. Badanie in vitro wykazało, że iksazomib pobudza aktywność szeregu komórek nowotworowych do apoptozy. Badanie in vitro wykazało właściwości cytotoksyczne iksazomibu w stosunku do komórek szpiczakowych u pacjentów, u których doszło do nawrotu po uprzednim zastosowaniu kilku schematów leczenia, w tym po zastosowaniu leczenia bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem. Skojarzone leczenie iksazomibem i lenalidomidem wykazało synergiczne działanie cytotoksyczne w liniach komórkowych szpiczaka</p>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat IRd

mnożnego. Badanie in vivo wykazało działanie przeciwnowotworowe iksazomibu w różnych modelach nowotworowych ksenograftu, w tym w modelach szpiczaka mnożnego. Badanie in vitro wykazało, że iksazomib wpływa na aktywność komórek znajdujących się w mikrośrodowisku szpiku kostnego, w tym komórek śródbłonna naczyniowego, osteoklastów i osteoblastów.

**Właściwości farmakokinetyczne****Wchłanianie**

Maksymalne stężenie iksazomibu w osoczu jest osiągane po około godzinie po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność iksazomibu po podaniu doustnym wynosi 58%. Wartość AUC iksazomibu zwiększa się proporcjonalnie do dawki po przekroczeniu wielkości dawki 0,2-10,6 mg. Podanie leku w trakcie posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu powodowało zmniejszenie wartości AUC dla iksazomibu o 28% w porównaniu z podaniem leku na czczo (patrz punkt 4.2 ChPL).

**Dystrybucja**

Iksazomib wiąże się w 99% z białkami osocza i przenika do czerwonych krwinek, przy czym stosunek wartości AUC we krwi do wartości AUC w osoczu wynosi 10. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 543 L.

**Metabolizm**

Po doustnym podaniu dawki znakowanej izotopem, 70% wszystkich substancji związanych z lekami w osoczu dotyczyło iksazomibu. Metabolizm przez różne enzymy CYP i białka inne niż CYP stanowi główny mechanizm klirensu w przypadku iksazomibu. W istotnych klinicznie stężeniach iksazomibu badania in vitro, których przedmiotem były ludzkie izoenzymy cytochromu P450 z ekspresją cDNA, wykazały, że żaden konkretny izoenzym CYP nie dominuje w procesie metabolizowania iksazomibu, a białka inne niż CYP uczestniczą w ogólnym metabolizmie. W stężeniach przekraczających stężenia obserwowane w warunkach klinicznych iksazomib był metabolizowany przez różne izoenzymy CYP z szacunkowymi względnymi udziałami 3A4 (42,3%), 1A2 (26,1%), 2B6 (16,0%), 2C8 (6,0%), 2D6 (4,8%), 2C19 (4,8%) i 2C9 (< 1%).

**Eliminacja**

Iksazomib wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki w populacji klirens ogólnoustrojowy (CL) wyniósł około 1,86 L/godz. przy zmienności międzypersonicznej na poziomie 44%. Końcowy okres półtrwania (t<sub>1/2</sub>) iksazomibu wyniósł 9,5 dnia. W trakcie podania doustnego raz w tygodniu zaobserwowano około dwukrotną kumulację wartości AUC w 15. dniu cyklu leczenia.

**Wydalanie**

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki iksazomibu 14C pięciu pacjentom z zaawansowaną chorobą nowotworową 62% podanej dawki radioaktywnej zostało wydalone z moczem, a 22% z kałem. Iksazomib w niezmięnionej postaci stanowi mniej niż 3,5% podanej dawki stwierdzonej w moczu.

**Szczególne grupy pacjentów**

**Zaburzenia czynności wątroby** Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że iksazomib wykazuje podobne właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita ≤ GGN i wartość AspAT > GGN lub bilirubina całkowita > 11,5 x GGN i dowolna wartość AspAT). Analizę właściwości farmakokinetycznych iksazomibu przeprowadzono u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w dawce 4 mg (N = 12), u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w dawce 2,3 mg (bilirubina całkowita > 1,5 do 3 x GGN, N = 13) i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w dawce 1,5 mg (bilirubina całkowita > 3 x GGN, N = 18). Niezwiązana wartość AUC znormalizowanej dawki była o 27% wyższa u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2 ChPL).

**Zaburzenia czynności nerek** Zgodnie z wynikami analizy farmakokinetyki populacyjnej iksazomib wykazuje podobne właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min). Analizę właściwości farmakokinetycznych iksazomibu przeprowadzono u pacjentów z prawidłową czynnością nerek w dawce 3 mg (klirens kreatyniny ≥ 90 ml/min, N = 18), u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min, N = 14) i u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializy (N = 6). Niezwiązana wartość AUC była o 38% wyższa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializy w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Stężenia iksazomibu przed i po dializie mierzone podczas sesji hemodializy były podobne, co wskazuje na to, że iksazomib nie jest usuwany podczas dializy (patrz punkt 4.2 ChPL).

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat IRd

## Wskazanie

**Wiek, płeć, rasa** Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku (23-91 lat), płci, powierzchni ciała (1,2-2,7 m<sup>2</sup>) lub rasy na klirens icksazomibu. Średnia AUC była o 35% wyższa u pacjentów rasy azjatyckiej; niemniej jednak, wartości AUC icksazomibu w grupie pacjentów rasy białej i azjatyckiej nakładały się na siebie.

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

Leczenie icksazomibem powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu szpiczaka mnogiego.

**Dawkowanie**

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

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

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

Schemat dawkowania: Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem:

**28-dniowy cykl (4-tygodniowy cykl)**

	Tydzień 1		Tydzień 2		Tydzień 3		Tydzień 4	
	Dzień 1	Dni 2-7	Dzień 8	Dni 9-14	Dzień 15	Dni 16-21	Dzień 22	Dni 23-28
Iksazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomid	✓	✓ raz na dobę	✓	✓ raz na dobę	✓	✓ raz na dobę		
Deksametazon	✓		✓		✓		✓	

## Dawkowanie i sposób podawania

✓ podanie produktu leczniczego

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

Przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia:

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

Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności. Podstawą leczenia icksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłuższego niż 24 cykle powinna być indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności leku po upływie 24 cykli leczenia są ograniczone (patrz punkt 5.1 ChPL).

**Opóźnione podanie lub pominięcie dawki**

W przypadku opóźnionego podania lub pominięcia dawki icksazomibu pacjent może zażyć tę dawkę, jeżeli do kolejnej planowanej dawki pozostają co najmniej 72 godziny. Nie należy uzupełniać pominiętej dawki, jeżeli do kolejnej planowanej dawki pozostaje mniej niż 72 godziny. Nie należy zażywać podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeżeli po zażyciu dawki u pacjenta wystąpią wymioty, nie należy powtarzać dawki, lecz wznowić dawkowanie w terminie kolejnej planowanej dawki.

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat IRd

Dostosowanie dawki Schemat zmniejszania dawki iksazomibu przedstawiono w Tabeli 1, zaś wytyczne dotyczące dostosowania dawki tego produktu leczniczego opisano w Tabeli 2.

Tabela 1: Schemat zmniejszania dawki iksazomibu

Zalecana dawka początkowa*	Pierwsze zmniejszenie dawki do	Drugie zmniejszenie dawki do	Zakończenie leczenia
4 mg	3 mg	2,3 mg	

\*W przypadku występowania umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby, ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializy zalecana zmniejszona dawka wynosi 3 mg.

W przypadku współwystępujących objawów toksyczności w postaci trombocytopenii, neutropenii i wysypki zaleca się stosowanie schematu naprzemiennego dostosowywania dawek iksazomibu i lenalidomidu. W przypadku wystąpienia wymienionych wyżej objawów toksyczności pierwszym krokiem do zmiany dawki jest ograniczenie lub przerwanie stosowania lenalidomidu. Schemat zmniejszania dawki lenalidomidu w przypadku wystąpienia wymienionych wyżej objawów toksyczności- patrz punkt 4.2 ChPL lenalidomidu.

Tabela 2: Zalecane dostosowanie dawki iksazomibu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Objawy toksyczności hematologicznej	Zalecane postępowanie
<b>Trombocytopenia (liczba płytek krwi)</b>	
Liczba płytek krwi < 30 000/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy wstrzymać leczenie iksazomibem i lenalidomidem dopóki liczba płytek krwi nie powróci do <math>\geq 30\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie lenalidomidem w kolejnej mniejszej dawce podanej w ChPL tego produktu oraz wznowić leczenie iksazomibem w dawce ostatnio stosowanej.</li> <li>W przypadku ponownego zmniejszenia liczby płytek krwi &lt; 30 000/mm<sup>3</sup> należy wstrzymać leczenie iksazomibem i lenalidomidem dopóki liczba płytek krwi nie powróci do <math>\geq 30\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie iksazomibem w kolejnej mniejszej dawce oraz wznowić leczenie lenalidomidem w dawce ostatnio stosowanej.*</li> </ul>
<b>Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilii)</b>	
Bezwzględna liczba neutrofilii < 500/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy wstrzymać leczenie iksazomibem i lenalidomidem dopóki bezwzględna liczba neutrofilii nie powróci do poziomu <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>. Należy rozważyć uzupełnienie leczenia o czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) zgodnie z wytycznymi klinicznymi.</li> <li>W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie lenalidomidem w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z informacjami dotyczącymi stosowania tego produktu i wznowić leczenie iksazomibem w dawce ostatnio stosowanej.</li> <li>W przypadku ponownego spadku bezwzględnej liczby neutrofilii do poziomu &lt; 500/mm<sup>3</sup> należy wstrzymać leczeniem iksazomibem i lenalidomidem dopóki bezwzględna liczba neutrofilii nie powróci do poziomu <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>.</li> <li>W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie iksazomibem w kolejnej mniejszej dawce oraz wznowić leczenie lenalidomidem w dawce ostatnio stosowanej.*</li> </ul>
<b>Wysypka</b>	
Stopień † 2. lub 3.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy wstrzymać leczenie lenalidomidem dopóki nasilenie wysypki nie zmniejszy się co najmniej do stopnia 1.</li> </ul>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Opis komparatora –schemat IRd	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po uzyskaniu poprawy należy wznowić leczenie lenalidomidem w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z ChPL tego produktu.</li> <li>W przypadku powtórnego wystąpienia wysypki w stopniu 2. lub 3. należy wstrzymać leczenie iksazomibem i lenalidomidem dopóki nasilenie wysypki nie zmniejszy się co najmniej do stopnia 1.</li> <li>W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie iksazomibem w kolejnej mniejszej dawce oraz wznowić leczenie lenalidomidem w dawce ostatnio stosowanej.*</li> </ul>
Stopień †4.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy przerwać leczenie.</li> </ul>
Neuropatia obwodowa	
Neuropatia obwodowa stopnia 1. ze współwystępującym bólem lub neuropatia obwodowa stopnia 2.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy wstrzymać leczenie iksazomibem dopóki nasilenie neuropatii obwodowej nie zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. bez współwystępującego bólu lub stan pacjenta nie powróci do stanu początkowego.</li> <li>W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie iksazomibem w dawce ostatnio stosowanej.</li> </ul>
Neuropatia obwodowa stopnia 2. ze współwystępującym bólem lub neuropatia obwodowa stopnia 3.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy wstrzymać leczenie iksazomibem. Należy wznowić leczenie iksazomibem dopiero wtedy, gdy nasilenie objawów toksyczności zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. lub stan pacjenta powróci do stanu początkowego, według oceny lekarza.</li> <li>W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie iksazomibem w kolejnej mniejszej dawce.</li> </ul>
Neuropatia obwodowa stopnia 4.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy przerwać leczenie.</li> </ul>
Inne objawy toksyczności niehematologicznej	
Inne objawy toksyczności niehematologicznej stopnia 3. lub 4.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy wstrzymać leczenie iksazomibem. Należy wznowić leczenie iksazomibem dopiero wtedy, gdy nasilenie objawów toksyczności zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. lub stan pacjenta powróci do stanu początkowego, według uznania lekarza.</li> <li>Jeżeli objawy mają związek z iksazomibem, w przypadku oceny poprawy należy wznowić leczenie tym produktem w kolejnej mniejszej dawce.</li> </ul>
*W przypadku wystąpienia dodatkowych objawów należy zastosować schemat naprzemiennego dostosowania dawki lenalidomidu i iksazomibu.	
† Nasilenie objawów oceniane na podstawie wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych instytutu <i>National Cancer Institute</i> (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , CTCAE) w wersji 4.03.	
<b>Jednocześnie stosowane produkty lecznicze</b>	
U pacjentów leczonych iksazomibem należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w celu zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa wywołującego półpaśca. U pacjentów włączonych do badań klinicznych iksazomibem, u których zastosowano profilaktykę przeciwwirusową, częstość występowania zakażeń wirusem półpaśca była niższa w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano leczenia profilaktycznego.	
U pacjentów leczonych iksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej, a decyzję w tej kwestii należy podjąć na podstawie oceny czynników ryzyka występujących u pacjenta i jego stanu klinicznego.	
W razie konieczności jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych, należy zapoznać się z informacjami podanymi w aktualnych wersjach ChPL lenalidomidu i deksametazonu.	
<b>Szczególne grupy pacjentów</b>	

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat IRd

**Pacjenci w podeszłym wieku** U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne dostosowywanie dawki iksazomibu. W grupie pacjentów w wieku powyżej 75 lat przerwanie leczenia zgłoszono u 13 pacjentów (28%) otrzymujących iksazomib i u 10 pacjentów (16%) otrzymujących placebo. W grupie pacjentów w wieku powyżej 75 lat zaburzenia rytmu serca zaobserwowano u 10 pacjentów (21%) otrzymujących iksazomib i u 9 pacjentów (15%) otrzymujących placebo.

**Zaburzenia czynności wątroby** U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita  $\leq$  górna granica normy [GGN] i aminotransferaza asparaginowa [AspAT]  $>$  GGN lub bilirubina całkowita  $>$  1-1,5 x GGN i dowolna wartość AspAT) nie jest konieczne dostosowanie dawki iksazomibu. U pacjentów z umiarkowanymi (bilirubina całkowita  $>$  1,53 x GGN) lub ciężkimi (bilirubina całkowita  $>$  3 x GGN) zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki wynoszącej 3 mg (patrz punkt 5.2 ChPL).

**Zaburzenia czynności nerek** U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq$  30 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawki iksazomibu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<$  30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializy zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki wynoszącej 3 mg. Iksazomib nie jest usuwany w procesie dializy, dlatego może być stosowany niezależnie od harmonogramu dializ (patrz punkt 5.2 ChPL). Zalecenia dotyczące dawkowania lenalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek opisano w ChPL lenalidomidu.

**Dzieci i młodzież** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iksazomibu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

**Sposób podawania**

Iksazomib jest przeznaczony do podawania doustnego.

Iksazomib należy zażywać mniej więcej o tej samej porze w 1., 8. i 15. dniu każdego cyklu leczenia, co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub co najmniej 2 godziny po posiłku (patrz punkt 5.2 ChPL). Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Nie należy jej łamać, rozgryzać ani otwierać (patrz punkt 6.6 ChPL).

**Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Ponieważ iksazomib jest stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami wymienionymi w ChPL tych produktów leczniczych.

Ponieważ iksazomib jest stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, należy zapoznać się z dodatkowymi specjalnymi ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącym stosowania wymienionymi w ChPL tych produktów leczniczych.

**Małopłytkowość**

U pacjentów leczonych iksazomibem zgłaszano małopłytkowość (patrz punkt 4.8), przy czym liczba płytek krwi była zwykle najmniejsza między 14. a 21. dniem każdego 28-dniowego cyklu leczenia, a przed rozpoczęciem kolejnego cyklu zwiększała się ponownie do wartości początkowej (patrz punkt 4.8 ChPL). W trakcie leczenia iksazomibem należy monitorować liczbę płytek krwi co najmniej raz w miesiącu. Częstsze monitorowanie liczby płytek krwi należy rozważyć w pierwszych trzech cyklach zgodnie z ChPL lenalidomidu. Małopłytkowość można kontrolować przez dostosowywanie dawkowania (patrz punkt 4.2 ChPL) i przetoczenia płytek krwi zgodnie ze standardowymi wskazaniami medycznymi.

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania****Objawy toksyczności ze strony układu pokarmowego**

U pacjentów leczonych iksazomibem obserwowano biegunkę, zaparcie, nudności i wymioty, które sporadycznie wymagały zastosowania leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych oraz leczenia podtrzymującego (patrz punkt 4.8). W przypadku występowania ciężkich objawów toksyczności (stopnia 3. lub 4.) należy odpowiednio dostosować dawkę (patrz punkt 4.2 ChPL). W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

**Neuropatia obwodowa**

U pacjentów leczonych iksazomibem obserwowano objawy neuropatii obwodowej (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjenta w celu wykrycia objawów neuropatii obwodowej. U pacjentów, u których doszło do wystąpienia lub nasilenia objawów neuropatii obwodowej, może być konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2 ChPL).

**Obrzęk obwodowy**

U pacjentów leczonych iksazomibem obserwowano objawy obrzęku obwodowego (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować stan pacjenta w celu wykrycia przyczyn i, w razie konieczności, zastosować leczenie objawowe. Należy dostosować dawkę deksametazonu zgodnie z informacjami dotyczącymi stosowania lub według dawki iksazomibu zalecanej w przypadku występowania objawów stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.2 ChPL).

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat IRd

**Reakcje skórne**

U pacjentów leczonych icksazomibem obserwowano występowanie wysypki (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy wówczas zastosować leczenie objawowe lub zmodyfikować dawkę w przypadku wystąpienia objawów stopnia 2. lub wyższego (patrz punkt 4.2 ChPL). W związku z leczeniem z zastosowaniem icksazomibu rzadko zgłaszano również ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), w tym toksyczną martwicę rozplywną naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) i zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), które mogą zagrażać życiu lub powodować zgon (patrz punkt 4.8 ChPL). W czasie przepisywania leczenia należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle monitorować ich w celu wykrycia reakcji skórnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących te reakcje, należy natychmiast odstawić icksazomib i rozważyć alternatywne leczenie (stosownie do potrzeb). Jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS lub TEN, związana ze stosowaniem icksazomibu, nie można ponownie rozpoczynać leczenia icksazomibem u tego pacjenta w żadnym momencie.

**Mikroangiopatia zakrzepowa**

Zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA), w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) u pacjentów otrzymujących icksazomib. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Należy monitorować pacjenta w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów TMA. W razie podejrzenia takiego rozpoznania należy wstrzymać podawanie icksazomibu i ocenić pacjenta w celu wykluczenia TMA. W razie wykluczenia rozpoznania TMA można wznowić leczenie icksazomibem. Nie określono bezpieczeństwa wznowienia leczenia icksazomibem u pacjentów z przebytą TMA.

**Hepatotoksyczność**

U pacjentów leczonych icksazomibem rzadko obserwowano uszkodzenie wątroby wywołane lekami, uszkodzenie komórek wątroby, stłuszczenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby i hepatotoksyczność (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy regularnie monitorować enzymy wątrobowe i dostosować dawkę w przypadku wystąpienia objawów stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.2 ChPL).

**Ciąża**

Należy unikać zajścia w ciążę podczas leczenia icksazomibem. Jeżeli icksazomib stosowany jest u kobiety w ciąży lub jeżeli podczas jego stosowania pacjentka zajdzie w ciążę, należy poinformować ją o możliwym zagrożeniu dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia icksazomibem i w okresie 90 dni po zakończeniu leczenia (patrz punkty 4.5 i 4.6 ChPL). W przypadku stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy dodatkowo stosować mechaniczne metody antykoncepcji.

**Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii**

U pacjentów otrzymujących icksazomib wystąpiły przypadki zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Zespół PRES jest rzadkim, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, który może objawiać się napadami drgawkowymi, nadciśnieniem, bólami głowy, zaburzeniami świadomości i zaburzeniami widzenia. Rozpoznanie zespołu PRES należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, najlepiej techniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. U pacjentów, u których doszło do wystąpienia PRES, należy przerwać stosowanie icksazomibu.

**Silne induktory CYP3A**

Silne induktory mogą zmniejszać skuteczność icksazomibu, dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania produktu z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) (patrz punkty 4.5 i 5.2 ChPL). Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania icksazomibu w skojarzeniu z silnym induktorem CYP3A, należy ściśle monitorować stan pacjenta w celu kontrolowania objawów choroby.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie icksazomibem powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

### 10.3.2.3.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 2.9.3 oraz w załącznikach 10.4 i 10.5.

### 10.3.2.4 Opis komparatora – schemat IsaPd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Sarclisa z dnia 24 lipca 2024 r. (*ChPL Sarclisa 2024*), w której przedstawiono dawkowanie dla schematu IsaPd.

Tabela 37. Opis komparatora –schemat IsaPd.

Opis komparatora –schemat IsaPd	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	Daty
Grupa farmakoterapeutyczna	
Kod ATC	
Dostępne preparaty	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat IsaPd

komórek nowotworowych w wyniku indukcji apoptozy w mechanizmie niezależnym od fragmentu Fc. W warunkach in vitro izatuksymab blokuje aktywność enzymatyczną białka CD38, które katalizuje syntezę i hydrolizę cyklicznej ADP-rybozy (cADPR), związku mobilizującego wapń. Izatuksymab hamuje produkcję cADPR z zewnątrzkomórkowego dwunukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD) w komórkach szpiczaka mnogiego. W warunkach in vitro izatuksymab może aktywować komórki NK bez obecności docelowych komórek guza z ekspresją białka CD38. W warunkach in vivo we krwi obwodowej pacjentów leczonych izatuksymabem w monoterapii obserwowano zmniejszenie bezwzględnych liczb komórek NK CD16+ i CD56+, limfocytów B CD19+, limfocytów T CD4+ i limfocytów TREG (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-). U pacjentów ze szpiczakiem mnogim stosowanie produktu leczniczego SARCLISA w monoterapii prowadziło do indukcji klonalności w obrębie receptora limfocytów T, co wskazuje na rozwój adaptacyjnej reakcji immunologicznej. W warunkach in vitro zastosowanie izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem powoduje zwiększenie lizy komórek szpiczaka mnogiego z ekspresją białka CD38 przez komórki efektorowe (ADCC) oraz w wyniku bezpośredniego uśmiercania komórek nowotworowych, w porównaniu z zastosowaniem samego izatuksymabu. W warunkach in vivo w doświadczeniach na zwierzętach z użyciem modelu ksenoprzeszczepu ludzkiego szpiczaka mnogiego u myszy wykazano, że skojarzenie izatuksymabu z pomalidomidem powoduje zwiększenie aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z aktywnością izatuksymabu lub pomalidomidu w monoterapii.

**Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetykę izatuksymabu oceniano u 476 pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem podawanym we wlewie dożylnym w monoterapii lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, w dawkach od 1 do 20 mg/kg mc. podawanych raz na tydzień; co 2 tygodnie; co 2 tygodnie przez 8 tygodni, a następnie co 4 tygodnie; bądź też co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie. Izatuksymab wykazuje nieliniową farmakokinetykę z dystrybucją zależną od cząsteczek docelowych, z powodu wiązania się leku z receptorem CD38. Ekspozycja na izatuksymab (pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu, ang. *area under the curve*, AUC) ulega zwiększeniu w sposób więcej niż proporcjonalny do dawki w przypadku zwiększenia dawki z 1 do 20 mg/kg mc. w ramach schematu podawania co 2 tygodnie, zaś nie obserwuje się odchylenia od proporcjonalności do dawki w przypadku zwiększenia dawki z 5 do 20 mg/kg mc. w ramach schematu podawania leku co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie. Wynika to z wysokiego udziału nieliniowego klirensu zależnego od cząsteczek docelowych w klirensie całkowitym w przypadku dawek poniżej 5 mg/kg mc., który staje się pomijalny w przypadku większych dawek. Po podawaniu izatuksymabu w dawce 10 mg/kg mc. co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie mediana czasu do osiągnięcia stanu stacjonarnego wynosiła 18 tygodni, z 3,1-krotną akumulacją. W badaniu klinicznym ICARIA-MM, przeprowadzonym u pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, średnie (CV%) przewidywane maksymalne stężenie w osoczu C<sub>max</sub> i AUC w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 351 µg/ml (36,0%) i 72600 µg·h/ml (51,7%). Pomimo zmiany z metody podawania wlewu izatuksymabu w zależności od masy ciała na metodę podawania wlewu o stałej objętości, która spowodowała zmiany t<sub>max</sub>, zmiana metody miała ograniczony wpływ na ekspozycję farmakokinetyczną, przy porównywalnej wartości symulowanego C<sub>max</sub> w stanie stacjonarnym (283 µg/ml w porównaniu z 284 µg/ml) i C<sub>min</sub> po 4 tygodniach (119 µg/ml w porównaniu z 119 µg/ml) dla pacjentów o średniej masie ciała (76 kg). C<sub>max</sub> i C<sub>min</sub> dla pacjentów z innych grup masy ciała były również porównywalne. W badaniu klinicznym IKEMA, przeprowadzonym u pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem, średnie (CV%) przewidywane maksymalne stężenie w osoczu C<sub>max</sub> i AUC w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 637 µg/ml (30,9%) i 152000 µg·h/ml (37,8%). Równoczesne podawanie izatuksymabu z pomalidomidem lub izatuksymab z karfilzomibem nie miało wpływu na farmakokinetykę tych leków.

**Dystrybucja**

Oszacowana całkowita objętość dystrybucji izatuksymabu wynosi 8,75 l.

**Metabolizm**

Ponieważ izatuksymab jest dużym białkiem, powinien być metabolizowany w wyniku nieulegających wysyceniu procesów katabolizmu proteolitycznego.

**Eliminacja**

Izatuksymab jest eliminowany w dwóch równoległych szlakach, tj. w nieliniowym szlaku zależnym od cząsteczek docelowych dominującym w przypadku jego małych stężeń oraz w nieswoistym szlaku liniowym dominującym w przypadku większych stężeń. W zakresie stężeń terapeutycznych w osoczu dominuje szlak liniowy i stężenie leku zmniejsza się z czasem o 50% do wartości w stanie stacjonarnym wynoszącej 9,55 ml/h (0,229 l/dobę). W rezultacie końcowy okres półtrwania leku wynosi 28 dni.

**Szczególne grupy pacjentów**

**Wiek** Analiza farmakokinetyczna populacji obejmująca 476 pacjentów w wieku od 36 do 85 lat wykazała ekspozycję na izatuksymab u pacjentów w wieku < 75 lat (n=406) porównywalną do obserwowanej u pacjentów w wieku ≥75 lat (n=70).

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat IsaPd

**Płeć** Analiza farmakokinetyczna populacji obejmująca 207 pacjentek (43,5%) i 269 pacjentów (56,5%) nie wykazała istotnego klinicznie wpływu płci na farmakokinetykę izatuksymabu.

**Rasa** Analiza farmakokinetyczna populacji obejmująca 377 pacjentów rasy białej (79%), 25 pacjentów rasy żółtej (5%), 18 pacjentów rasy czarnej (4%) i 33 pacjentów innych ras (7%) nie wykazała istotnego klinicznie wpływu rasy na farmakokinetykę izatuksymabu.

**Masa ciała** Na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji z wykorzystaniem danych od 476 pacjentów, klirens izatuksymabu zwiększył się wraz ze zwiększaniem się masy ciała, co potwierdza słuszność dawkowania opartego o masę ciała pacjenta.

**Zaburzenia czynności wątroby** Nie przeprowadzono formalnych badań nad stosowaniem izatuksymabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Spośród 476 pacjentów objętych analizami farmakokinetycznymi populacji, u 65 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby [stężenie bilirubiny całkowitej od >1 do 1,5 razy górna granica normy (GGN) lub aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) > GGN] i u 1 pacjenta występowały umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >1,5 do 3 razy GGN i dowolna wartość aktywności AST). Łagodne zaburzenia czynności wątroby nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę izatuksymabu. Wpływ umiarkowanych (stężenie bilirubiny całkowitej >1,5 do 3 razy GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) i ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >3 razy GGN i dowolna wartość aktywności AspAT) na farmakokinetykę izatuksymabu nie jest znany. Jednak ponieważ izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym, nie powinien być usuwany z organizmu drogą metabolizmu zależnego od enzymów wątrobowych, w związku z czym zmienność czynności wątroby nie powinna wpływać na jego eliminację (patrz punkt 4.2 ChPL).

**Zaburzenia czynności nerek** Nie przeprowadzono formalnych badań nad stosowaniem izatuksymabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizach farmakokinetycznych populacji obejmujących 476 pacjentów uwzględniono 192 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ( $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pow. ciała} \leq \text{szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (e-GFR)} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pow. ciała}$ ), 163 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ( $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pow. ciała} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pow. ciała}$ ) i 12 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $\text{e-GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pow. ciała}$ ). Analizy nie wskazywały na istotny klinicznie wpływ zaburzeń czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego na farmakokinetykę izatuksymabu w porównaniu z prawidłową czynnością nerek. Analiza farmakokinetyczna populacji obejmującej 22 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD – *End-Stage Renal Disease*) uwzględniając pacjentów dializowanych ( $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nie wykazała klinicznie istotnego wpływu ESRD na farmakokinetykę izatuksymabu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

**Dzieci i młodzież** W populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 17 miesięcy do 17 lat), po pierwszym podaniu izatuksymabu, w 3 kohortach, średnie  $C_{max}$  wynosiło od 322 do 433  $\mu\text{g/ml}$ , średnie  $AUC_{1\text{tydzień}}$  wynosiło od 28592 do 31703  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , a po wielokrotnym podawaniu izatuksymabu przez 3 tygodnie skumulowana średnia  $AUC$  wynosiła od 130862 do 148397  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Dane farmakokinetyczne zgłaszane u dzieci i młodzieży z AML i ALL odpowiadały danym uzyskanym u dorosłych z ALL i MM otrzymujących tę samą dawkę izatuksymabu.

Produkt leczniczy SARCLISA jest wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.
- w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia (patrz punkt 5.1 ChPL).

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

**Premedykacja**

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

- deksametazon w dawce 40 mg, doustnie lub dożylnie (lub w dawce 20 mg doustnie lub dożylnie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat): kiedy jest podawany w skojarzeniu z izatuksymabem i pomalidomidem.
- deksametazon w dawce 20 mg (dożylnie w dniach wykonywania wlewów izatuksymabu i (lub) karfilzomibu oraz doustnie w pozostałe dni): kiedy jest podawany w skojarzeniu z izatuksymabem i karfilzomibem.

## Wskazanie

## Dawkowanie i sposób podawania

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat IsaPd

- paracetamol w dawce od 650 mg do 1000 mg, doustnie (lub równoważny lek).
- difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg, dożylnie lub doustnie [lub równoważny lek (np. cetyryzyna, prometazyna, dekschlorfeniramina)]. Podczas co najmniej pierwszych 4 wlewów preferowana jest droga dożylna.

Zalecana powyżej dawka deksametazonu (doustna lub dożylna) odpowiada dawce całkowitej, którą należy podać jednorazowo przed wlewem w ramach premedykacji i leczenia podstawowego, przed podaniem izatuksymabu i pomalidomidu oraz izatuksymabu i karfilzomibu.

Leki zalecane w premedykacji należy podać 15-60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego SARCLISA. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpi reakcja związana z wlewem po pierwszych 4 podaniach produktu leczniczego SARCLISA, można rozważyć, czy stosowanie kolejnych premedykacji jest rzeczywiście konieczne.

**Postępowanie w przypadku neutropenii**

Należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (np. G-CSF), aby ograniczyć ryzyko rozwoju neutropenii. W przypadku wystąpienia neutropenii stopnia 4 podawanie produktu leczniczego SARCLISA należy odroczyć do chwili, gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych ulegnie poprawie do co najmniej  $1,0 \times 10^9/l$  (patrz punkt 4.4 ChPL).

**Zapobieganie zakażeniom**

W trakcie leczenia można rozważyć zastosowanie profilaktyki antybakteryjnej i przeciwwirusowej (takiej jak profilaktyka półpaśca) (patrz punkt 4.4 ChPL).

**Dawkowanie**

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego SARCLISA wynosi 10 mg/kg masy ciała, podawane we wlewie dożylnym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat leczenia Isa-Pd) lub w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (schemat leczenia Isa-Kd), zgodnie ze schematem w Tabeli 1.

Tabela 1: Schemat dawkowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem

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

Każdy cykl leczenia jest okresem 28 dni. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku innych produktów leczniczych podawanych łącznie z produktem leczniczym SARCLISA, patrz punkt 5.1 oraz należy zapoznać się z treścią odpowiedniej aktualnej charakterystyki produktu leczniczego. Należy ściśle przestrzegać schematu dawkowania. W przypadku pominięcia podania zaplanowanej dawki produktu leczniczego SARCLISA należy ją podać jak najszybciej i odpowiednio dostosować schemat dawkowania, z zachowaniem przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami.

**Dostosowanie dawki**

Nie jest zalecane obniżanie dawki produktu leczniczego SARCLISA. 4 Dostosowanie podawania produktu leczniczego jest konieczne, gdy u pacjentów wystąpią reakcje związane z wlewem (patrz „Sposób podawania” w ChPL). W przypadku innych produktów leczniczych podawanych łącznie z produktem leczniczym SARCLISA należy uwzględnić zalecenia odpowiedniej, aktualnej charakterystyki produktu leczniczego.

**Szczególne grupy pacjentów**

**Pacjenci w podeszłym wieku** Z analizy farmakokinetycznej populacji wynika, że nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

**Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek** Z analizy farmakokinetycznej populacji i danych klinicznych wynika, że nie jest zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego, w tym ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).

## Opis komparatora –schemat IsaPd

**Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby** Z analizy farmakokinetycznej populacji wynika, że nie jest zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone (patrz punkt 5.2 ChPL), jednak nic nie wskazuje na to, aby było u nich konieczne dostosowanie dawkowania.

**Dzieci i młodzież** Poza zatwierdzonymi wskazaniami produkt leczniczy SARCLISA badano u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do poniżej 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną lub szpikową, ale skuteczność nie została ustalona. Aktualnie dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 oraz 5.2 ChPL.

**Sposób podawania**

Produkt leczniczy SARCLISA jest przeznaczony do podawania dożylnego. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.

**Szybkość wlewu**

Po rozcieńczeniu wlew produktu SARCLISA należy podawać dożylnie z szybkością przedstawioną w Tabeli 2 poniżej (patrz punkt 5.1 ChPL). Stopniowe zwiększanie szybkości wlewu należy rozważyć tylko pod warunkiem, że u pacjenta nie wystąpi reakcja związana z wlewem (patrz punkt 4.8 ChPL).

Tabela 2: Szybkości wlewu produktu leczniczego SARCLISA

	Objętość rozcieńczenia	Szybkość początkowa	Brak reakcji związanej z wlewem	Stopień zwiększenia szybkości wlewu	Maksymalna szybkość
Pierwszy wlew	250 ml	25 ml/godz.	W czasie 60 minut	25 ml/godz. co 30 minut	150 ml/godz.
Drugi wlew	250 ml	50 ml/godz.	W czasie 30 minut	50 ml/godz. przez 30 minut, a następnie zwiększanie o 100 ml/godz.	200 ml/godz.
Kolejne wlewy	250 ml	200 ml/godz.			200 ml/godz.

Dostosowanie podawania produktu leczniczego jest konieczne, gdy u pacjentów wystąpią reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.4 ChPL).

- U pacjentów wymagających interwencji (stopień 2, umiarkowane reakcje związane z wlewem), należy rozważyć tymczasowe przerwanie wlewu i można podać dodatkowe produkty lecznicze o działaniu objawowym. Po wystąpieniu poprawy objawów do stopnia  $\leq 1$  (reakcja łagodna) wlew produktu leczniczego SARCLISA można wznowić z szybkością odpowiadającą połowie szybkości początkowej, ze ścisłą obserwacją pacjenta i stosowaniem leczenia wspomagającego, odpowiednio do potrzeb. Jeżeli objawy nie nawrócą po 30 minutach, szybkość wlewu można zwiększyć do szybkości początkowej, a następnie można ją zwiększać stopniowo w sposób przedstawiony w Tabeli 2.
- Jeżeli objawy szybko nie ustąpią lub nie ulegną poprawie do stopnia  $\leq 1$  po przerwaniu wlewu produktu leczniczego SARCLISA, utrzymują się lub pogarszają pomimo zastosowania odpowiednich produktów leczniczych lub będą wymagać hospitalizacji, bądź będą miały charakter zagrażający życiu, leczenie produktem leczniczym SARCLISA należy przerwać na stałe i zastosować dodatkowe leczenie wspomagające, odpowiednio do potrzeb.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

**Przeciwwskazania****Identyfikowalność**

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

**Reakcje związane z wlewem**

Reakcje związane z wlewem, w większości łagodne lub umiarkowane, obserwowano u 38,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym SARCLISA w badaniu ICARIA-MM oraz u 45,8% pacjentów leczonych Isa-Kd w badaniu IKEMA (patrz punkt 4.8 ChPL). W badaniu ICARIA-MM wszystkie reakcje związane z wlewem rozpoczęły się w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego SARCLISA i ustąpiły w tym samym dniu w przypadku 98% wlewów. Do najczęstszych objawów reakcji związanych z wlewem należały duszność, kaszel, dreszcze

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat IsaPd

i nudności. Najczęstsze ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały nadciśnienie, duszność i skurcz oskrzeli. W badaniu IKEMA, reakcje na wlew wystąpiły w dniu wlewu w 99,2% przypadków. W przypadku pacjentów leczonych Isa-Kd, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem, u 94,4% reakcje wystąpiły w pierwszym cyklu leczenia. Wszystkie reakcje związane z wlewem ustąpiły. Do najczęstszych objawów reakcji związanych z wlewem należał kaszel, duszność, przekrwienie błony śluzowej nosa, wymioty i nudności. Najczęstsze ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały nadciśnienie i duszność (patrz punkt 4.8 ChPL). Jednak po podaniu produktu leczniczego SARCLISA obserwowano również ciężkie reakcje związane z wlewem, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji związanych z wlewem, u pacjentów należy zastosować przed wlewem produktu leczniczego SARCLISA premedykację z użyciem paracetamolu, difenhydraminy lub równoważnych produktów leczniczych; deksametazon należy stosować zarówno w ramach premedykacji, jak i leczenia szpiczaka (patrz punkt 4.2 ChPL). Przez cały czas podawania wlewu produktu leczniczego SARCLISA należy często monitorować podstawowe parametry życiowe. W razie potrzeby należy przerwać wlew produktu leczniczego SARCLISA i zapewnić odpowiednie środki medyczne i wspomagające (patrz punkt 4.2 ChPL). W przypadku, gdy objawy nie ulegną poprawie do stopnia  $\leq 1$  po przerwaniu wlewu produktu leczniczego SARCLISA, utrzymują się lub pogarszają pomimo zastosowania odpowiednich produktów leczniczych lub będą wymagać hospitalizacji, bądź będą miały charakter zagrażający życiu, leczenie produktem leczniczym SARCLISA należy przerwać na stałe i wdrożyć właściwe leczenie.

**Neutropenia**

W przypadku pacjentów leczonych Isa-Pd występowała neutropenia stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 96,1% pacjentów i jako działanie niepożądane(1) u 46,7% pacjentów, w tym neutropenia stopnia 3-4 stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 84,9% pacjentów i jako działanie niepożądane u 45,4% pacjentów. Powikłania neutropeniczne obserwowano u 30,3% pacjentów, w tym u 11,8% wystąpiła gorączka neutropeniczna, a u 25,0% neutropeniczne zakażenie. W przypadku pacjentów leczonych Isa-Kd występowała neutropenia stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 54,8% pacjentów i jako działanie niepożądane(1) u 4,5% pacjentów, w tym neutropenia stopnia 3- 4 stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 19,2% pacjentów (w tym u 17,5% stopnia 3 i 1,7 stopnia 4) i jako działanie niepożądane u 4,0% pacjentów. Powikłania neutropeniczne obserwowano u 2,8% pacjentów, w tym u 1,1% wystąpiła gorączka neutropeniczna, a u 1,7% neutropeniczne zakażenie (patrz punkt 4.8 ChPL). W trakcie leczenia należy okresowo wykonywać badania morfologii krwi. Pacjentów z neutropenią należy obserwować w celu wykrycia objawów zakażenia. Nie jest zalecane zmniejszanie dawki produktu leczniczego SARCLISA. Należy rozważyć opóźnienie podawania kolejnych dawek produktu leczniczego SARCLISA i zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (np. G-CSF), aby ograniczyć ryzyko rozwoju neutropenii (patrz punkt 4.2 ChPL). (1) Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych zgłaszano jako działania niepożądane tylko wtedy, gdy prowadziły do przerwania leczenia i (lub) modyfikacji dawki i (lub) spełniły kryterium ciężkich działań niepożądanych.

**Zakażenia**

Podczas stosowania produktu leczniczego SARCLISA stwierdzano zwiększoną częstość występowania zakażeń, w tym stopnia  $\geq 3$ , głównie zapalenia płuc, zakażeń górnych dróg oddechowych i zapalenia oskrzeli (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy SARCLISA należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów zakażenia i w razie jego wystąpienia zastosować u nich odpowiednie, standardowe leczenie. W trakcie leczenia można rozważyć zastosowanie profilaktyki antybakteryjnej i przeciwwirusowej (takiej jak profilaktyka półpaśca) (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

**Wtórne nowotwory złośliwe**

W badaniu ICARIA-MM, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 52,44 miesiąca, opisano wystąpienie wtórnych nowotworów złośliwych (ang. *second primary malignancies*, SPM) u 10 pacjentów (6,6%) leczonych Isa-Pd i u 3 pacjentów (2%) leczonych Pd. SPM był rakiem skóry u 6 pacjentów leczonych Isa-Pd i u 3 pacjentów leczonych Pd, nowotworem litym innym niż rak skóry u 3 pacjentów leczonych Isa-Pd (u jednego pacjenta stwierdzono również raka skóry) oraz nowotworem złośliwym układu krwiotwórczego (zespół mielodysplastyczny) u 1 pacjenta leczonego Isa-Pd (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjenci kontynuowali leczenie po resekcji nowego nowotworu złośliwego, z wyjątkiem dwóch pacjentów leczonych Isa-Pd. U jednego pacjenta rozwinął się czerniak z przerzutami, a u drugiego zespół mielodysplastyczny. W badaniu IKEMA, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 56,61 miesiąca, opisano wystąpienie SPM u 18 pacjentów (10,2%) leczonych Isa-Kd i u 10 pacjentów (8,2%) leczonych Kd. SPM był rakiem skóry u 13 pacjentów (7,3%) leczonych Isa-Kd i u 4 pacjentów (3,3%) leczonych Kd, nowotworem litym innym niż rak skóry u 7 pacjentów (4,0%) leczonych Isa-Kd i u 6 pacjentów (4,9%) leczonych Kd oraz nowotworem złośliwym układu krwiotwórczego (ostra białaczka szpikowa) u 1 pacjenta (0,8%) w grupie leczonej Kd. U jednego pacjenta (0,6%) w grupie leczonej Isa-Kd, etiologia SPM była nieznana. Dwóch pacjentów (1,1%) w grupie pacjentów leczonych Isa-Kd i jeden pacjent (0,8%) w grupie Kd miał zarówno raka skóry, jak i nowotwory lite inne niż rak skóry (patrz punkt 4.8). Pacjenci z rakiem skóry kontynuowali leczenie po resekcji raka skóry. Guzy lite inne niż rak skóry rozpoznano w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia u 3 pacjentów (1,7%) leczonych Isa-Kd i u 2 pacjentów (1,6%) leczonych Kd. Ogólna częstość występowania SPM u wszystkich pacjentów otrzymujących produkt leczniczy SARCLISA wynosi 4,3%.

## Opis komparatora –schemat IsaPd

Lekarze powinni dokładnie ocenić pacjentów przed leczeniem i w trakcie leczenia, zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*, IMWG) dotyczącymi rozwoju SPM i rozpocząć leczenie, jak wskazano.

**Zespół rozpadu guza**

U pacjentów, którzy otrzymywali izatuksymab, zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS). Pacjentów należy ściśle obserwować i podjąć odpowiednie środki ostrożności.

**Wpływ na wyniki badań serologicznych (pośredniego testu antyglobulinowego)**

Izatuksymab wiąże się z białkiem CD38 na powierzchni erytrocytów i może powodować fałszywie dodatnie wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (pośredniego odczynu Coombsa). Wpływ na wynik pośredni odczynu Coombsa może utrzymywać się przez co najmniej 6 miesięcy po ostatnim wlewie produktu leczniczego SARCLISA. Aby uniknąć możliwych problemów z przetaczaniem erytrocytów, u pacjentów leczonych produktem leczniczym SARCLISA należy wykonać oznaczenia grupy krwi i badania przesiewowe przed pierwszym wlewem. Można rozważyć wykonanie badań fenotypu przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym SARCLISA, zgodnie z lokalnie obowiązującymi zasadami. Jeżeli leczenie produktem leczniczym SARCLISA zostało już rozpoczęte, należy o tym poinformować bank krwi. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia teoretycznego ryzyka hemolizy. W razie konieczności przetoczenia krwi w trybie pilnym, można podać bez próby krzyżowej erytrocyty zgodne w układzie ABO i Rh, zgodnie z zasadami obowiązującymi w miejscowym banku krwi (patrz punkt 4.5 ChPL).

**Wpływ na ocenę odpowiedzi całkowitej**

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG typu kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE), jak i immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), stosowanym w monitorowaniu klinicznym endogennego białka M (patrz punkt 4.5). To może wpływać na dokładność oceny odpowiedzi całkowitej u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym klasy IgG typu kappa. W celu wykrycia tego wpływu oceniano 22 pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, którzy spełniali kryteria bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (ang. *Very Good Partial Response*, VGPR), z jedynie resztkowym dodatnim wynikiem w badaniu metodą immunofiksacji. Próbkę surowicy pobrane od tych pacjentów oceniano metodą spektrometrii masowej w celu oddzielenia sygnału izatuksymabu od sygnału białka M szpiczaka. W grupie pacjentów leczonych Isa-Kd, spośród 27 pacjentów, u których stwierdzono potencjalny wpływ leczenia i zbadanych za pomocą spektrometrii masowej na poziomie czułości testu immunofiksacji (25 mg/dl), u 15 pacjentów bez całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *non-Complete Response*, non-CR) zgodnie z oceną Niezależnej Komisji (ang. *Independent Review Committee*, IRC) nie stwierdzono wykrywalnego resztkowego białka M szpiczaka. Spośród tych 15 pacjentów, 11 pacjentów miało komórki plazmatyczne w szpiku kostnym.

**Pacjenci w podeszłym wieku**

Dane dotyczące populacji pacjentów w podeszłym wieku  $\geq 85$  lat są ograniczone (patrz punkt 4.2 ChPL).

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

### 10.3.2.4.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 2.9.3 oraz w załącznikach 10.4 i 10.5.

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

### 10.3.2.5 Opis komparatora – schemat Kd i KRd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Kyprolis z dnia 12 grudnia 2024 r. (*ChPL Kyprolis 2024*), w której przedstawiono dawkowanie dla schematów Kd i KRd.

Tabela 38. Opis komparatora – schemat Kd i KRd.

Opis komparatora –schemat Kd i KRd	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	Daty
Grupa farmakoterapeutyczna	
Kod ATC	
Dostępne preparaty	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Kd i KRd

W przypadku zwiększonej dawki, wynoszącej 56 mg/m<sup>2</sup> pc. miało miejsce nie tylko większe zahamowanie podjednostek CT-L (≥ 90%), w porównaniu z dawkami od 15 do 20 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> pc. w porównaniu z dawkami od 15 do 20 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> pc.), dla których było testowane.

**Właściwości farmakokinetyczne**Wchłanianie

Wartości C<sub>max</sub> i AUC po podaniu dawki 27 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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<sub>max</sub> w porównaniu z 2- do 10-minutową infuzją takiej samej dawki. Po 30-minutowej infuzji dawki wynoszącej 56 mg/m<sup>2</sup> pc. wartość AUC (948 ng•godz./ml) była około 2,5-razy większa od wartości zaobserwowanej dla dawki 27 mg/m<sup>2</sup> pc., natomiast wartość C<sub>max</sub> (2 079 ng/ml) była mniejsza w porównaniu z wartością dla dawki 27 mg/m<sup>2</sup> pc. podanej w postaci 2 do 10-minutowej infuzji.

Dystrybucja

Po podaniu karfilzomibu w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> 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. Mechanizm, 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/m<sup>2</sup> pc. karfilzomib był szybko usuwany z krążenia ogólnego, przy czym jego okres półtrwania w 1. dniu cyklu 1. wyniósł ≤ 1 godzinę. Klirens ustrojowy wahał się w zakresie od 151 do 263 l/godz. i przekraczał wartość wątrobowego przepływu krwi. W związku z tym uważa się, że karfilzomib jest w znacznym stopniu usuwany z organizmu w mechanizmie pozawątrobowym. W procesie eliminacji karfilzomib podlega głównie przemianom metabolicznym, a powstałe w ten sposób metabolity wydalane są z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu farmakokinetycznym oceniono 33 pacjentów z nawrotową lub postępującą zaawansowaną chorobą (guzy lite; n = 31 lub nowotwory hematologiczne; n = 2) oraz z prawidłową czynnością wątroby (bilirubina ≤ górna granica normy [GGN]; aminotransferaza asparaginianowa [AspAT] ≤ GGN, n = 10), z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina > 1–1,5 × GGN lub AspAT > GGN, ale bilirubina ≤ GGN, n = 14) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina > 1,5–3 × GGN, dowolna wartość AspAT, n = 9). Farmakokinetyka karfilzomibu nie była badana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina > 3 × GGN oraz dowolna wartość AspAT). Kyprolis w monoterapii był podawany dożylnie przez 30 minut w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniach 1. i 2. oraz w dawce 27 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniach 8., 9., 15. i 16. cyklu 1. Jeśli był dobrze tolerowany, pacjenci, począwszy od cyklu 2. otrzymywali dawkę 56 mg/m<sup>2</sup> pc. Stan czynności wątroby na początku leczenia nie miał istotnego wpływu na całkowitą ekspozycję organizmu (AUC<sub>last</sub>) na karfilzomib po pojedynczym lub wielokrotnym podaniu (stosunek średniej geometrycznej w AUC<sub>last</sub> dla dawki 27 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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,

Abecma  
(idecabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Kd i KRd

	<p>stwierdzono większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, zdarzeń niepożądanych <math>\geq 3</math>. stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Farmakokinetyka karfilzomibu była badana w dwóch badaniach poświęconych pacjentom z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Pierwsze badanie przeprowadzono w grupie 50 pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego z prawidłową czynnością nerek (CrCL &gt; 80 ml/min., n = 12); łagodnymi (CrCL 50-80 ml/min., n = 12), umiarkowanymi (CrCL 30-49 ml/min., n = 10) i ciężkimi (CrCL &lt; 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/m<sup>2</sup> pc. Dane farmakokinetyczne były zbierane od pacjentów po podaniu dawki 15 mg/m<sup>2</sup> pc. w cyklu 1. oraz dawki 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w cyklu 2. Drugie badanie zostało przeprowadzone w grupie 23 pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim, z klirensiem kreatyniny <math>\geq 75</math> ml/min. (n = 13) oraz u pacjentów w końcowym stadium choroby nerek (ang. <i>End Stage Renal Disease</i>, ESRD) poddawanych dializom (n = 10). Dane farmakokinetyczne były zbierane od pacjentów po podaniu dawki 27 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci 30-minutowej infuzji w dniu 16. cyklu 1. oraz dawki 56 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniu 1. cyklu 2.</p> <p>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<sub>last</sub> dla dawki 15 mg/m<sup>2</sup> 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<sub>last</sub> dla dawki 27 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniu 16. cyklu 1. oraz dla dawki 56 mg/m<sup>2</sup> 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<sub>last</sub>). 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.</p>
Wskazanie	<p>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.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Pacjenci, u których pc. jest większe niż 2,2 m<sup>2</sup> powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla pc. wynoszącego 2,2 m<sup>2</sup>. Zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki.</p> <p><u>Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</u></p> <p>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.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m<sup>2</sup> 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 pominać.</p> <p>Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Kd i KRd

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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> pc.]	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Deksametazon [mg]	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
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 <sup>2</sup> pc.]	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Deksametazon [mg]	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg na dobę										

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Kd i KRd

@ 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/m<sup>2</sup> pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m<sup>2</sup> 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.

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 <sup>2</sup> pc.]	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
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 <sup>2</sup> 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.

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego 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.

Dotatkowe 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.

Zmiany dawki w trakcie leczenia produktem Kyprolis.

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

**Abecma**  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Kd i KRd

- 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<sup>a</sup>.

## 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<sup>a</sup>.
  - 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<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> schemat zmniejszania dawki przedstawiono w tabeli poniżej.

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 <sup>2</sup> pc.]	56	45	36	27

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

Szczególne grupy pacjentówZaburzenia 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 klirens 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

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Kd i KRd

zdarzeń niepożądanych z powodu ostrej niewydolności nerek była wyższa u pacjentów z niższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia niż wśród pacjentów z wyższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia.

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki produktu Kyprolis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych modyfikacja dawki początkowej nie jest zalecana u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednakże większa częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . 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  $\geq 75$  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/m<sup>2</sup> pc. jest podawana przez 10 minut. Dawka 20/56 mg/m<sup>2</sup> 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.

**Przeciwwskazania**

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

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

Zaburzenia serca

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Kd i KRd

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

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

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

Ryzyko wystąpienia niewydolności serca jest zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat). Ryzyko wystąpienia niewydolności serca jest również zwiększone u pacjentów pochodzenia azjatyckiego.

Przed rozpoczęciem leczenia zalecana jest dokładna ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do udziału w badaniach klinicznych nie kwalifikowano pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA (ang. *New York Heart Association*), po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego i z niekontrolowanymi farmakologicznie nieprawidłowymi zmianami przewodzenia impulsów w sercu. U tych pacjentów ryzyko rozwoju powikłań kardiologicznych jest zwiększone. U pacjentów z przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami niewydolności serca stopnia III lub IV wg klasyfikacji NYHA, po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego (w ciągu poprzednich 4 miesięcy) i z niekontrolowaną dławicą piersiową lub zaburzeniami rytmu serca, przed rozpoczęciem leczenia produktem Kyprolis należy przeprowadzić wszechstronną ocenę kardiologiczną pacjenta. Ocena ta powinna być skoncentrowana na optymalizacji stanu pacjenta, a w szczególności kontrolowaniu ciśnienia krwi i przywróceniu równowagi płynów. Następnie należy zachować ostrożność w trakcie leczenia pacjentów i objąć ich ścisłym nadzorem.

#### Zmiany w zapisie elektrokardiograficznym

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

#### Toksyczny wpływ na układ oddechowy

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

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Kd i KRd

przełomu nadciśnieniowego należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu na początku leczenia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Ostra niewydolność nerek

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

Zespół rozpadu guza

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

Reakcje na wlew

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

Krwotok i małopłytkowość

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

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

Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

U pacjentów otrzymujących Kyprolis zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, obejmujących zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej zakończony zgonem.

Należy ściśle monitorować pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka występowania choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków, które mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy (np. leki pobudzające 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

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Kd i KRd

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.

*Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji*

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Kd i KRd

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

*Kyprolis 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji*

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

Zawartość cyklodekstryny

*Kyprolis 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji*

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

*Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji*

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.

*Kyprolis 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji*

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.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie produktem Kyprolis powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

### 10.3.2.5.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 2.9.3 oraz w załącznikach 10.4 i 10.5.

### 10.3.2.6 Opis komparatora – schemat Pd i PVd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Imnovid z dnia 18 grudnia 2024 r. (*ChPL Imnovid 2024*), w której przedstawiono dawkowanie dla schematów Pd i PVd.

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Tabela 39. Opis komparatora –schemat Pd i PVD.

Opis komparatora –schemat Pd i PVD	
<b>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia
<b>Zagadnienia rejestracyjnej</b>	Produkt leczniczy Imnovid 1 mg kapsułki twarde <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/13/850/001</li> <li>• EU/1/13/850/005</li> </ul> Produkt leczniczy Imnovid 2 mg kapsułki twarde <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/13/850/002</li> <li>• EU/1/13/850/006</li> </ul> Produkt leczniczy Imnovid 3 mg kapsułki twarde <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/13/850/003</li> <li>• EU/1/13/850/007</li> </ul> Produkt leczniczy Imnovid 4 mg kapsułki twarde <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/13/850/004</li> <li>• EU/1/13/850/008</li> </ul>
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	
<b>Daty</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 sierpnia 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 sierpnia 2018 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 18 grudnia 2024 r.
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne
<b>Kod ATC</b>	L04AX06
<b>Dostępne preparaty</b>	Imnovid 1 mg kapsułki twarde Imnovid 2 mg kapsułki twarde Imnovid 3 mg kapsułki twarde Imnovid 4 mg kapsułki twarde
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

Mechanizm działania

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

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.

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

**Właściwości farmakokinetyczne**Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

Pozorna objętości dystrybucji (V<sub>d</sub>/F) pomalidomidu w stanie stacjonarnym wynosi od 62 do 138 l. Po 4 dniach podawania pomalidomidu w dawce 2 mg raz na dobę, jest on dystrybuowany do nasienia zdrowych osób, osiągając po 4 godzinach od podania dawki (przybliżone T<sub>max</sub>) 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

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

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 hydrolityczne- 25%. Wydalony pomalidomid stanowił 10% całkowitej wydalanej radioaktywności (2% w moczu i 8% w kale).

Farmakokinetyka populacyjna

W oparciu o analizę populacyjną parametrów farmakokinetycznych z wykorzystaniem modelu dwukompartamentowego 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

Pod podaniem 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/m<sup>2</sup> pc. Tendencja w przypadku AUC0-24 i AUC0-inf była podobna: dla dwóch mniejszych dawek łączna ekspozycja wahała się w zakresie od około 700 do 800 h ng/ml, a dla większej dawki wynosiła około 1200 h ng/ml. Dane szacunkowe dotyczące okresu półtrwania wahały się w zakresie od około 5 do 7 godzin. W przypadku maksymalnej dawki tolerowanej nie występowały wyraźne tendencje, które można by powiązać ze stratyfikacją według wieku i stosowaniem steroidów. Z danych wynika, że wartość AUC zwiększyła się w sposób niemal proporcjonalny do zwiększenia dawki pomalidomidu, a zwiększenie Cmax było zasadniczo mniejsze niż proporcjonalne.

Farmakokinetykę pomalidomidu po podaniu doustnym w dawce od 1,9 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę do 3,4 mg/m<sup>2</sup> 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 jednokompartamentowego modelu farmakokinetycznego wchłaniania i eliminacji pierwszego rzędu. Farmakokinetyka pomalidomidu miała charakterystykę liniową i niezależną od czasu oraz umiarkowaną zmienność. Typowe wartości CL/F, Vc/F, Ka i czasu opóźnienia wchłaniania pomalidomidu wynosiły odpowiednio 3,94 l/h, 43,0 l, 1,45 h<sup>-1</sup> 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).

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

**Zaburzenia czynności nerek**

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że parametry farmakokinetyczne pomalidomidu nie są istotnie zmienione u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (określonym za pomocą klirensu kreatyniny lub szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej [ang. eGFR]), w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny  $\geq 60$  ml/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (eGFR  $\geq 30$  do  $\leq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 m<sup>2</sup>), 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

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/m<sup>2</sup> 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
		<b>Cykle 1–8</b>																				
Pomalidomid (4 mg)		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x							

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Opis komparatora –schemat Pd i Pvd															
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	x			x				x			x				
Deksametazon (20 mg)*	x	x		x	x			x	x		x	x			
<b>Cykl 9 i kolejne</b>															
Pomalidomid (4 mg)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	x							x							
Deksametazon (20 mg)*	x	x						x	x						
* W przypadku pacjentów w wieku > 75 lat, patrz punkt „Szczególne grupy pacjentów”															
<u>Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia</u>															
Warunkiem rozpoczęcia nowego cyklu leczenia pomalidomidem jest liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9 / l$ oraz liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9 / l$ . Wytyczne dotyczące przerywania leczenia lub zmniejszania dawki pomalidomidu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 2 ChPL, natomiast poziomy dawek określono w Tabeli 3 ChPL.															
Jeśli działania niepożądane występują po zmniejszeniu dawki do 1 mg, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego.															
<u>Silne inhibitory CYP1A2</u>															
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).															
<u>Dostosowanie dawki bortezomibu lub przerwanie leczenia</u>															
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.															
<u>Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia</u>															
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 $\leq 75$ 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.															
<u>Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem</u>															
Zalecana dawka początkowa to 4 mg pomalidomidu doustnie raz na dobę w dniach od 1 do 21, w każdym 28-dniowym cyklu.															

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

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  $\leq 75$  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.

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem: Nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu. U osób w wieku  $> 75$  lat dawka początkowa deksametazonu wynosi:

- 20 mg raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu.

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci, u których całkowite stężenie bilirubiny w osoczu krwi  $> 1,5 \times$  GGN (górną granicę normy) byli wyłączeni z badań klinicznych. Zaburzenia czynności wątroby mają nieznaczny wpływ na farmakokinetykę pomalidomidu (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (zgodnie z klasyfikacją Childa-Pugha), nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej pomalidomidu. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy jednak starannie monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie pomalidomidem.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu. W dniu, w którym pacjent jest poddawany hemodializie, pomalidomid należy przyjąć po hemodializie.

Dzieci i młodzież

Oprócz dopuszczonych wskazań badano zastosowanie pomalidomidu u dzieci w wieku od 4 do 18 lat, u których doszło do nawrotu albo progresji guza mózgu, jednak wyniki tych badań nie pozwoliły stwierdzić, że korzyści takiego zastosowania przeważają nad zagrożeniami. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL. Brak wskazań do stosowania pomalidomidu u dzieci w wieku 0-17 lat w szpiczaku mnogim.

**Sposób podawania**

Podanie doustne. Kapsułki twarde Imnovid należy przyjmować doustnie o tej samej porze każdego dnia. Kapsulek 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.

**Przeciwwskazania**

- Cięża.

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

- Kobiety mogące zajść w ciążę, chyba, że spełnione są wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6 ChPL).
- Pacjenci płci męskiej niezdolni do przestrzegania metod antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami (patrz punkt 4.4 ChPL).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

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

Teratogenność

W okresie ciąży stosowanie pomalidomid jest przeciwwskazane, ponieważ można spodziewać się działania teratogennego pomalidomidu. Pomalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Stwierdzono, że pomalidomid stosowany w okresie głównej organogenezy wykazuje działanie teratogenne u szczurów i królików (patrz punkt 5.3 ChPL).

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

Kryteria określające, że kobieta jest niezdolna do zajścia w ciążę

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

- wiek  $\geq 50$  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

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.

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

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

Zrozumieć spodziewane ryzyko teratogenności leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę.

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

Antykoncepcja

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

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.

## Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

Przed rozpoczęciem leczenia

Konieczne jest wykonanie testu ciążowego pod nadzorem lekarza w trakcie wizyty, podczas której został przepisany pomalidomid, lub w ciągu 3 dni poprzedzających wizytę u lekarza przepisującego lek, jeśli pacjentka stosowała skuteczną antykoncepcję co najmniej przez ostatnie 4 tygodnie. Test musi potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży w trakcie rozpoczynania leczenia pomalidomidem.

Obserwacja kontrolna i zakończenie leczenia

Test ciążowy wykonywany pod nadzorem lekarza musi być powtarzany nie rzadziej niż co 4 tygodnie, w tym co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów. Testy ciążowe powinny być wykonywane w dniu wizyty, podczas której został przepisany lek, lub w ciągu 3 dni poprzedzających wizytę u lekarza przepisującego lek.

Dodatkowe środki ostrożności

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

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

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki (patrz punkt 6.6 ChPL).

Materiały edukacyjne, ograniczenia w zakresie przepisywania oraz wydawania leku

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom opieki zdrowotnej materiały edukacyjne, aby ułatwić pacjentom uniknięcie ekspozycji płodu na pomalidomid i podkreślić ostrzeżenia dotyczące teratogenności pomalidomidu, oraz dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i wskazówki o konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz przepisujący lek musi poinformować pacjentów płci męskiej i żeńskiej o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym leku oraz o ścisłych zasadach postępowania dotyczących zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży, a także przekazać odpowiednią broszurę edukacyjną dla pacjenta, kartę pacjenta i (lub) narzędzie równoważne, zgodne z wdrożonym krajowym systemem kart dla pacjentów. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji został wprowadzony w porozumieniu z odpowiednimi władzami krajowymi. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji obejmuje wykorzystanie kart pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania szczegółowych danych związanych ze wskazaniem, mający na celu monitorowanie wykorzystania produktu leczniczego poza wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej, przeprowadzenie testu ciążowego, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinno mieć miejsce tego samego dnia. Wydanie pomalidomidu kobietom mogącym zająć w ciążę powinno nastąpić w ciągu 7 dni po wystawieniu recepty, po przeprowadzeniu nadzorowanego przez pracownika opieki zdrowotnej testu ciążowego z wynikiem negatywnym. Kobietom mogącym zająć w ciążę można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach (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

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują następujące objawy: duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęk ramienia lub nogi. Zaleca się (jeśli nie jest to przeciwwskazane) leczenie przeciwzakrzepowe (np. kwasem acetylosalicylowym, warfaryną, heparyną lub klopidogrelem), zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą zastosowania działań profilaktycznych należy podjąć po dokładnej ocenie czynników ryzyka dla określonego pacjenta. W badaniach klinicznych pacjenci otrzymywali zapobiegawczo kwas acetylosalicylowy lub inne leczenie przeciwzakrzepowe. Stosowanie czynników wpływających na erytropoezę niesie ryzyko zdarzeń zakrzepowych, w tym zakrzepowo-zatorowych. Z tego względu czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zdarzeń zatorowo-zakrzepowych, powinny być stosowane ostrożnie.

Zaburzenia czynności tarczycy

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

Neuropatia obwodowa

Pacjentów z trwającą neuropatią obwodową  $\geq 2$ . 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.

## Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

Śródmiąższowa choroba płuc

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

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.

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

### 10.3.2.6.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

becny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 2.9.3 oraz w załącznikach 10.4 i 10.5.

### 10.3.2.7 Opis komparatora – teklistamab (Tec)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Tecvayli z dnia 11 lipca 2024 r. (*ChPL Tecvayli 2024*).

Tabela 40. Opis komparatora – teklistamab (Tec).

Opis komparatora – teklistamab (Tec)	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p><b>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b></p> <p>Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia</p>
	<p><b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/22/1675/001 (10 mg/ml)</li> <li>• EU/1/22/1675/002 (90 mg/ml)</li> </ul>
	<p><b>Daty</b></p> <p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 23 sierpnia 2022 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 czerwca 2024 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 11 lipca 2024 r.</p>
	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna</b></p> <p>Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami</p>
	<p><b>Kod ATC</b></p> <p>L01FX24</p>
	<p><b>Dostępne preparaty</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TECVAYLI 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań</li> <li>• TECVAYLI 90 mg/ml roztwór do wstrzykiwań</li> </ul>
	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><b>Mechanizm działania</b></p> <p>Teklistamab jest pełnowymiarowym, przeciwciałem bispecyficznym IgG4-PAA, którego celem jest receptor CD3 znajdujący się na powierzchni komórek T i antygen dojrzewania komórek B (BCMA), który znajduje się na powierzchni złośliwych komórek linii B szpiczaka mnogiego, jak również komórek B i komórek plazmatycznych w późnym stadium rozwoju. Dzięki podwójnym miejscom wiązania, teklistamab jest w stanie przyciągnąć komórki T CD3+ w bliskie sąsiedztwo komórek BCMA+ , powodując aktywację komórek T oraz następczą lizę i śmierć komórek BCMA+ , w czym pośredniczy wydzielana perforyna i różne granzymy przechowywane w pęcherzykach wydzielniczych cytotoksycznych komórek T. Efekt ten</p>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora – teklistamab (Tec)

występuje bez względu na specyficzność receptorów komórek T lub zależność od cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy 1 na powierzchni komórek prezentujących antygen.

**Właściwości farmakokinetyczne**

Teklistamab wykazywał w przybliżeniu proporcjonalną do dawki farmakokinetykę po podaniu podskórnym w zakresie dawek od 0,08 mg/kg do 3 mg/kg (0,05 do 2,0 razy zalecanej dawki). Dziewięćdziesiąt procent ekspozycji w stanie stacjonarnym osiągnięto po 12 cotygodniowych dawkach podtrzymujących. Średni współczynnik kumulacji między pierwszą a 13. cotygodniową dawką podtrzymującą teklistamabu 1,5 mg/kg wynosił 4,2-krotność dla C<sub>max</sub>, 4,1-krotność dla C<sub>trough</sub> i 5,3-krotność dla AUC<sub>tau</sub>.

**Wchłanianie**

Średnia biodostępność teklistamabu po podaniu podskórnym wynosiła 72%. Mediana (zakres) T<sub>max</sub> teklistamabu po podaniu pierwszej i 13. cotygodniowej dawki podtrzymującej wynosiła odpowiednio, 139 (19 do 168) godzin i 72 (24 do 168) godziny.

**Dystrybucja**

Średnia objętość dystrybucji wynosiła 5,63 l (29% współczynnik zmienności (CV)).

**Wydalenie**

Klirens teklistamabu zmniejsza się z czasem, ze średnim (CV%) maksymalnym zmniejszeniem od wartości wyjściowej do 13. cotygodniowej dawki podtrzymującej o 40,8% (56%). Średnia geometryczna (CV%) klirensu wynosi 0,472 l/dobę (64%) podczas 13. cotygodniowej dawki podtrzymującej. Oczekuje się, że u pacjentów, którzy przerwali stosowanie teklistamabu po 13. cotygodniowej dawce podtrzymującej, stężenie teklistamabu zmniejszy się o 50% w stosunku do C<sub>max</sub> w medianie czasu (5. do 95. percentyla) 15 (7-33) dni po T<sub>max</sub>, a stężenie teklistamabu zmniejszy się o 97% w stosunku do C<sub>max</sub> w medianie czasu 69 (32-163) dni po T<sub>max</sub>. Populacyjna analiza farmakokinetyczna (na podstawie badania MajesTEC-1) wykazała, że rozpuszczalny BCMA nie miał wpływu na stężenie teklistamabu w surowicy.

**Szczególne grupy pacjentów**

Farmakokinetyka produktu TECVAYLI u dzieci i młodzieży w wieku 17 lat i młodszych nie została zbadana. Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że wiek (24 do 84 lat) i płeć nie miały wpływu na farmakokinetykę teklistamabu.

**Zaburzenia czynności nerek** Nie przeprowadzono formalnych badań produktu leczniczego TECVAYLI u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że łagodne zaburzenia czynności nerek (60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ≤ szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek (30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ≤ eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę teklistamabu. Dostępne są ograniczone dane od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

**Zaburzenia czynności wątroby** Nie przeprowadzono formalnych badań produktu leczniczego TECVAYLI u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że łagodne zaburzenia czynności wątroby (bilirubina całkowita >1 do 1,5 raza górnej granicy normy (GGN) i jakiegokolwiek wynik aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub bilirubina całkowita ≤GGN i AspAT >GGN) nie wpływały znacząco na farmakokinetykę teklistamabu. Brak danych od pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

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

## Wskazanie

## Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem TECVAYLI powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu szpiczaka mnogiego. Produkt TECVAYLI powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia, któremu towarzyszy odpowiednio przeszkolony personel medyczny, i dysponującego odpowiednim sprzętem medycznym, umożliwiającym opanowanie ciężkich reakcji, w tym zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) (patrz punkt 4.4 ChPL).

**Dawkowanie**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora – teklistamab (Tec)

Produkty lecznicze stosowane w premedykacji należy podawać przed każdą dawką produktu TECVAYLI w schemacie stopniowego zwiększania dawki (patrz poniżej). Schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI nie powinien być stosowany u pacjentów z czynnym zakażeniem (patrz tabela 3 i punkt 4.4 ChPL).

**Zalecany schemat dawkowania**

Zalecany schemat dawkowania produktu TECVAYLI przedstawiono w tabeli 1. Zalecane dawki produktu TECVAYLI to 1,5 mg/kg mc., wstrzykiwane podskórnie (sc.) raz w tygodniu, poprzedzone kolejnymi dawkami startowymi 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg mc. U pacjentów, którzy mieli pełną odpowiedź lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy, można rozważyć zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg sc. co dwa tygodnie (patrz punkt 5.1 ChPL). Leczenie produktem TECVAYLI należy rozpoczynać zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, podanym w tabeli 1, aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zespołu uwalniania cytokin. Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin należy poinstruować pacjentów, aby pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej i codziennie przez 48 godzin po podaniu wszystkich dawek w ramach schematu stopniowania dawkowania produktu TECVAYLI celem monitorowania pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych (patrz punkt 4.4 ChPL). Nieprzestrzeganie zalecanych dawek lub schematu dawkowania przy rozpoczynaniu terapii lub ponownym rozpoczynaniu terapii po opóźnieniu podania dawki może spowodować zwiększenie częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych związanych z mechanizmem działania, zwłaszcza zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4.4 ChPL).

Tabela 1: Schemat dawkowania produktu TECVAYLI

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

a Dawka opiera się na rzeczywistej masie ciała i powinna być podawana podskórnie.

b Zalecenia dotyczące ponownego rozpoczynania podawania produktu TECVAYLI po opóźnieniu podawania dawek- patrz tabela 2.

c Dawka startowa 2 może być podana od dwóch do siedmiu dni po podaniu dawki startowej 1.

d Pierwsza dawka podtrzymująca może być podana od dwóch do siedmiu dni po podaniu dawki startowej 2. To jest pierwsza pełna dawka podtrzymująca (1,5 mg/kg).

e Należy zachować co najmniej pięciodniowy odstęp pomiędzy cotygodniowymi dawkami podtrzymującymi.

W tabelach 9, 10 i 11 określono dawkowanie w oparciu o wcześniej ustalone zakresy wagowe (patrz punkt 6.6 ChPL).

**Czas trwania leczenia**

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

**Produkty lecznicze stosowane w premedykacji**

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora – teklistamab (Tec)

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (patrz punkty 4.4 i 4.8), na 1 do 3 godzin przed każdą dawką produktu TECVAYLI w schemacie stopniowego zwiększania dawki (patrz tabela 1) należy podać następujące produkty lecznicze w premedykacji.

- Kortykosteroid (doustny lub dożylny deksametazon w dawce 16 mg)
- Leki przeciwhistaminowe (difenhydramina doustnie lub dożylnie w dawce 50 mg lub odpowiednik)
- Leki przeciwgorączkowe (paracetamol doustnie lub dożylnie w dawce 650-1000 mg lub odpowiednik)

Podanie produktów leczniczych stosowanych w premedykacji może być również wymagane przed podaniem kolejnych dawek produktu TECVAYLI u następujących pacjentów:

- Pacjenci, którzy powtarzają dawki w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI z powodu opóźnienia podania dawki (tabela 2), lub
- Pacjenci, u których wystąpił CRS po podaniu poprzedniej dawki (tabela 3).

**Zapobieganie reaktywacji wirusa półpaśca (*Herpes zoster*)**

Przed rozpoczęciem leczenia produktem TECVAYLI należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w celu zapobiegania reaktywacji wirusa półpaśca, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

**Ponowne rozpoczęcie podawania produktu TECVAYLI po opóźnieniu podania dawki**

W przypadku opóźnienia podania dawki produktu TECVAYLI, leczenie należy ponownie rozpocząć zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 2 i wznowić podawanie produktu TECVAYLI zgodnie ze schematem dawkowania (patrz tabela 1). Produkty lecznicze stosowane przed leczeniem należy podawać zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 2. Pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani (patrz punkt 4.2 ChPL).

Tabela 2: Zalecenia dotyczące ponownego rozpoczynania terapii produktem TECVAYLI po opóźnieniu podania dawki

Ostatnia podana dawka	Czas opóźnienia od ostatniej podanej dawki	Działanie
Dawka startowa 1	Więcej niż 7 dni	Ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI od dawki startowej 1 (0,06 mg/kg) <sup>a</sup> .
Dawka startowa 2	8 dni do 28 dni	Powtórzyć dawkę startową 2 (0,3 mg/kg) <sup>a</sup> i kontynuować schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI.
	Więcej niż 28 dni	Ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI od dawki startowej 1 (0,06 mg/kg) <sup>a</sup> .
Wszelkie dawki podtrzymujące	8 dni do 62 dni	Należy kontynuować podawanie produktu TECVAYLI zgodnie z ostatnią dawką podtrzymującą i schematem (1,5 mg/kg raz w tygodniu lub 1,5 mg/kg co dwa tygodnie).
	63 dni do 111 dni	Ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI od dawki startowej 2 (0,3 mg/kg) <sup>a</sup> .
	Więcej niż 111 dni	Ponownie rozpocząć schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI od dawki startowej 1 (0,06 mg/kg) <sup>a</sup> .

<sup>a</sup> Przed podaniem dawki produktu TECVAYLI należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji, a pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani.

Abecma  
(idecabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora – teklistamab (Tec)

**Modyfikacje dawki**

Leczenie produktem TECVAYLI należy rozpocząć zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki przedstawionym w tabeli 1. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu TECVAYLI. Opóźnienie podania dawki może być konieczne w celu opanowania toksyczności związanej z produktem TECVAYLI (patrz punkt 4.4 ChPL). Zalecenia dotyczące ponownego rozpoczęcia stosowania produktu TECVAYLI po opóźnieniu podania dawki przedstawiono w tabeli 2. Zalecane działania po wystąpieniu działań niepożądanych po podaniu produktu TECVAYLI wymieniono w tabeli 3 w ChPL.

**Szczególne grupy pacjentów**

**Dzieci i młodzież** Nie ma adekwatnych zastosowań produktu leczniczego TECVAYLI u dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego.

**Osoby w podeszłym wieku** Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2 ChPL).

**Zaburzenia czynności nerek** Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).

**Zaburzenia czynności wątroby** Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).

**Sposób podawania**

Produkt TECVAYLI jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych. Instrukcje dotyczące postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.

## Przeciwwskazania

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

**Identyfikowalność**

W celu poprawy identyfikowalności produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

**Zespół uwalniania cytokin (CRS)**

U pacjentów otrzymujących produkt TECVAYLI może wystąpić zespół uwalniania cytokin, w tym reakcje zagrażające życiu lub śmiertelne. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować gorączkę, niedotlenienie, dreszcze, niedociśnienie, tachykardię, ból głowy i podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, ale nie są do nich ograniczone. Potencjalnie zagrażające życiu powikłania CRS mogą obejmować zaburzenia czynności serca, zespół zaburzeń oddechowych u dorosłych, toksyczność neurologiczną, niewydolność nerek i (lub) wątroby oraz rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC). Leczenie należy rozpocząć zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS. Przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego TECVAYLI należy zastosować produkty lecznicze w premedykacji (kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS (patrz punkt 4.2 ChPL). Poniższych pacjentów należy poinstruować, aby pozostali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej i codziennie przez 48 godzin ich monitorować:

- Pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI (pod kątem CRS).
- Pacjentów, którzy otrzymali produkt TECVAYLI po wystąpieniu CRS stopnia 2 lub wyższego.

Pacjentom, u których wystąpił CRS po poprzedniej dawce, należy podać produkty lecznicze w premedykacji przed podaniem kolejnej dawki produktu TECVAYLI. Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy zwrócić się o pomoc lekarską. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów CRS, pacjenci powinni zostać natychmiast poddani ocenie czy nie wymagają hospitalizacji. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od stopnia ciężkości, jak wskazano w tabeli 4 w ChPL. Stosowanie szpiczkowych czynników wzrostu, w szczególności czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF), może potencjalnie nasilić objawy CRS i należy ich unikać podczas CRS. Leczenie produktem leczniczym TECVAYLI należy wstrzymać do czasu ustąpienia CRS, jak wskazano w tabeli 3 (patrz punkt 4.2 ChPL).

**Postępowanie w zespole uwalniania cytokin**

CRS należy rozpoznawać na podstawie obrazu klinicznego. Pacjentów należy oceniać i leczyć pod kątem innych przyczyn gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia. Jeśli podejrzewa się CRS, należy wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu ustąpienia działań niepożądanych (patrz tabela 3). CRS należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli 4 w ChPL. W razie potrzeby należy zastosować leczenie podtrzymujące CRS (w tym, ale nie wyłącznie, leki przeciwgorączkowe, dożylnie podawanie płynów, wazopresory,

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora – teklistamab (Tec)

suplementacja tlenu itp.) Należy rozważyć wykonanie badań laboratoryjnych w celu monitorowania rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), parametrów hematologicznych, a także czynności płuc, serca, nerek i wątroby.

**Toksyczność neurologiczna, w tym ICANS**

Leczenie produktem TECVAYLI skutkowało ciężkim lub zagrażającym życiu toksycznym działaniem na układ nerwowy, w tym zespołem neurotoksyczności, związanym z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS). Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej podczas leczenia i niezwłocznie podjąć odpowiednie leczenie. Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej należy zwrócić się o pomoc lekarską. Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, pacjenci powinni być natychmiast poddani ocenie i leczeniu w zależności od stopnia ciężkości. Pacjentów, u których wystąpi ICANS stopnia 2. lub wyższego, lub wystąpi pierwszy raz ICANS stopnia 3. po poprzedniej dawce produktu TECVAYLI, należy poinstruować, aby pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej celem monitorowania pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych codziennie przez 48 godzin. W przypadku wystąpienia ICANS i innych toksyczności neurologicznych należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym TECVAYLI, zgodnie ze wskazaniami zawartymi w tabeli 3 (patrz punkt 4.2 ChPL). Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali ciężkich maszyn podczas schematu zwiększania dawki produktu TECVAYLI i przez 48 godzin po zakończeniu schematu zwiększania dawki produktu TECVAYLI oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych (patrz punkt 4.7 ChPL).

**Postępowanie w przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznych**

Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, należy rozważyć ocenę neurologiczną. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. Należy wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu ustąpienia działań niepożądanych (patrz tabela 3). W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu objawów toksyczności neurologicznej należy zapewnić intensywną opiekę medyczną i leczenie wspomagające. Ogólne postępowanie w przypadku toksyczności neurologicznej (np. ICANS z lub bez współistniejącego CRS) podsumowano w tabeli 5 w ChPL.

**Zakażenia**

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TECVAYLI zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne zakażenia (patrz punkt 4.8 ChPL). Nowe lub reaktywowane zakażenia wirusowe wystąpiły podczas leczenia produktem leczniczym TECVAYLI. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem TECVAYLI i odpowiednio leczeni. Leki przeciwdrobnoustrojowe powinny być podawane profilaktycznie zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi. Schemat stopniowego zwiększania dawki produktu TECVAYLI nie powinien być stosowany u pacjentów z czynnym zakażeniem. W przypadku kolejnych dawek należy wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI, jak wskazano w tabeli 3 (patrz punkt 4.2 ChPL). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TECVAYLI zgłaszano również występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML), która może prowadzić do zgonu. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem pojawienia się nowych lub zmiany istniejących wcześniej przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym TECVAYLI i rozpocząć odpowiednie badania diagnostyczne. Jeśli PML zostanie potwierdzona, leczenie produktem TECVAYLI należy przerwać.

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

U pacjentów leczonych produktem leczniczym skierowanym przeciwko komórkom B może dojść do reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B, a w niektórych przypadkach może to prowadzić do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Pacjenci z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku HBV powinni być monitorowani pod kątem klinicznych i laboratoryjnych objawów reaktywacji HBV podczas przyjmowania produktu TECVAYLI i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem TECVAYLI. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV podczas stosowania produktu TECVAYLI, należy wstrzymać leczenie produktem TECVAYLI zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli 3 w ChPL i postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi (patrz punkt 4.2 ChPL).

**Hipogammaglobulinemia**

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TECVAYLI zgłaszano hipogammaglobulinemię (patrz punkt 4.8 ChPL). Podczas leczenia produktem leczniczym TECVAYLI należy monitorować stężenie immunoglobulin. W leczeniu hipogammaglobulinemii u 39% pacjentów stosowano dożylną lub podskórną terapię immunoglobulinami. Pacjenci powinni być leczeni zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi, z uwzględnieniem środków ostrożności dotyczących zakażeń, profilaktyki antybiotykowej lub przeciwwirusowej oraz podawania terapii zastępczej immunoglobulinami.

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## Opis komparatora – teklistamab (Tec)

**Szczepionki**

Odpowiedź immunologiczna na szczepionki może być zmniejszona podczas przyjmowania produktu TECVAYLI. Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem TECVAYLI. Nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

**Neutropenia**

U pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy TECVAYLI, zgłaszano neutropenię i gorączkę neutropeniczną (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy monitorować całkowitą liczbę krwinek na początku i okresowo w trakcie leczenia. Należy zapewnić opiekę wspomagającą zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi. Pacjenci z neutropenią powinni być monitorowani pod kątem objawów zakażenia. Leczenie produktem leczniczym TECVAYLI należy wstrzymać zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 3 w ChPL (patrz punkt 4.2 ChPL).

**Substancje pomocnicze**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie produktem TECVAYLI powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu szpiczaka mnogiego. Produkt TECVAYLI powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia, któremu towarzyszy odpowiednio przeszkolony personel medyczny, i dysponującego odpowiednim sprzętem medycznym, umożliwiającym opanowanie ciężkich reakcji, w tym zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) (patrz punkt 4.4 ChPL).

### 10.3.2.7.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 2.9.3 oraz w załącznikach 10.4 i 10.5.

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## 10.4 Leki refundowane w Polsce w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego

Tabela 41. Leki refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 18/12/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskaźników objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carfilzomibum	Kyprolis, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.	05909991298463	1189.0, Karfilzomib	674,33	728,28	771,97	771,97	B.54.	bezpłatny	0
Carfilzomibum	Kyprolis, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	05909991298470	1189.0, Karfilzomib	2023,00	2184,84	2315,93	2315,91	B.54.	bezpłatny	0
Carfilzomibum	Kyprolis, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.	05909991256388	1189.0, Karfilzomib	4046,00	4369,68	4631,86	4631,82	B.54.	bezpłatny	0
Daratumumabum	Darzalex, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml)	1 fiol. 15 ml	05413868119596	1187.0, Daratumumab	27113,80	29282,90	31039,88	31039,88	<1>B.54.; <2>B.145.	bezpłatny	0
Elotuzumabum	Empliciti, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.	08027950032181	1269.0, Elotuzumab	5800,00	6264,00	6639,84	6639,84	B.54.	bezpłatny	0

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Elotuzumabum	Empliciti, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.	08027950032198	1269.0, Elotuzumab	7733,33	8352,00	8853,12	8853,12	B.54.	bezpłatny	0
Isatuximabum	Sarclisa, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	05909991427832	1277.0, Izatuxymab	9814,05	10599,17	11235,12	11235,12	B.54.	bezpłatny	0
Isatuximabum	Sarclisa, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909991427818	1277.0, Izatuxymab	1962,81	2119,83	2247,03	2247,03	B.54.	bezpłatny	0
Ixazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 2,3 mg	3 szt.	03400930077696	1222.0, Iksazomib	16500,00	17820,00	18889,20	14481,72	B.54.	bezpłatny	0
Ixazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 3 mg	3 szt.	03400930077719	1222.0, Iksazomib	16500,00	17820,00	18889,20	18889,20	B.54.	bezpłatny	0
Ixazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 4 mg	3 szt.	03400930077726	1222.0, Iksazomib	16500,00	17820,00	18889,20	18889,20	B.54.	bezpłatny	0
Teclistamabum	Tecvayli, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. 3 ml	05413868121575	1306.0, Teklistamab	3700,00	3996,00	4235,76	4235,76	B.54.	bezpłatny	0
Teclistamabum	Tecvayli, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg/ml	1 fiol. 1,7 ml	05413868121582	1306.0, Teklistamab	18870,00	20379,60	21602,38	21602,38	B.54.	bezpłatny	0

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Tabela 42. 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 18/12/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1115.0, Bendamustyna	1450,00	1566,00	1659,96	1659,96	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991198145	1115.0, Bendamustyna	362,50	391,50	414,99	414,99	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Eugia, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991501143	1115.0, Bendamustyna	750,00	810,00	858,60	858,60	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Eugia, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991501136	1115.0, Bendamustyna	200,00	216,00	228,96	228,96	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	1115.0, Bendamustyna	2075,00	2241,00	2375,46	1659,96	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark,	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	1115.0, Bendamustyna	518,75	560,25	593,87	414,99	C.67.	bezpłatny	0

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bendamustini hydrochloridum monohydricum	proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml Bendamustine Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	5 fiol.po 4 ml	05909991497217	1115.0, Bendamustyna	1450,00	1566,00	1659,96	1659,96	C.67.	bezpłatny	0
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	1003.0, Bleomycinum	103,40	111,67	118,37	118,37	C.3.	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. 6 ml	05055565749142	1054.0, Bortezomib	200,00	216,00	228,96	131,65	C.76.	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Accord, roztwór do wstrzykiwań, 2,5 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05055565779859	1054.0, Bortezomib	400,00	432,00	457,92	329,13	C.76.	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Accord, roztwór do wstrzykiwań, 2,5 mg/ml	1 fiol. 1,4 ml	05055565774137	1054.0, Bortezomib	560,00	604,80	641,09	460,78	C.76.	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05055565718339	1054.0, Bortezomib	560,00	604,80	641,09	460,78	C.76.	bezpłatny	0

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bortezomibum	Bortezomib Aurovitas/Bortezomib Eugia, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991451813	1054.0, Bortezomib	120,00	129,60	137,38	137,38	C.76.	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	04052682057427	1054.0, Bortezomib	115,00	124,20	131,65	131,65	C.76.	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	04052682057434	1054.0, Bortezomib	150,00	162,00	171,72	171,72	C.76.	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	04052682056314	1054.0, Bortezomib	182,00	196,56	208,35	208,35	C.76.	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05902020241478	1054.0, Bortezomib	540,00	583,20	618,19	460,78	C.76.	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Reddy, proszek do sporządzenia roztworu do	1 fiol.	04251958600705	1054.0, Bortezomib	115,00	124,20	131,65	131,65	C.76.	bezpłatny	0

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bortezomibum	wstrzykiwań, 3,5 mg Bortezomib SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991351762	1054.0, Bortezomib	180,00	194,40	206,06	206,06	C.76.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	15,07	C.6.	bezpłatny	0

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	45,22	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	45,22	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	do infuzji, 10 mg/ml Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	15,07	C.6.	bezpłatny	0

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	66,00	71,28	75,56	75,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	8,36	9,03	9,57	7,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	7,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord,	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml										
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	38,16	41,21	43,69	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	76,32	82,43	87,37	87,36	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 5 ml	07622436113135	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	19,08	20,61	21,84	21,84	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	8,74	C.13.	bezpłatny	0

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	1011.1, Cytarabinum	7,80	8,42	8,96	8,96	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	1011.1, Cytarabinum	39,00	42,12	44,65	44,65	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	1011.1, Cytarabinum	78,00	84,24	89,29	89,29	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	1011.1, Cytarabinum	156,00	168,48	178,59	178,59	C.14.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	168,00	181,44	192,33	183,16	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	160,00	172,80	183,17	183,16	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	320,00	345,60	366,34	366,32	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	80,00	86,40	91,58	91,58	C.16.	bezpłatny	0

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	6,53	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	65,25	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	130,50	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	32,63	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	9,40	10,15	10,76	6,53	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord,	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml										
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990983032	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	32,63	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3315,00	3580,20	3795,01	3795,01	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe,	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	500,00	540,00	572,40	526,60	C.23.	bezpłatny	0

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	125,00	135,00	143,10	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	25,00	27,00	28,62	26,33	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	250,00	270,00	286,20	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	1015.0, Epirubicinum	115,00	124,20	131,65	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	1015.0, Epirubicinum	230,00	248,40	263,30	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04	43,50	32,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08	87,00	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	11,40	12,31	13,05	8,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42	127,65	115,34	C.31.	bezpłatny	0

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g										
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991466206	1120.0, Lenalidomid	600,00	648,00	686,88	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991450946	1120.0, Lenalidomid	900,00	972,00	1030,32	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 20 mg	21 szt.	05909991450953	1120.0, Lenalidomid	1200,00	1296,00	1373,76	1373,76	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991450960	1120.0, Lenalidomid	1500,00	1620,00	1717,20	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991466220	1120.0, Lenalidomid	300,00	324,00	343,44	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05055565770863	1120.0, Lenalidomid	966,00	1043,28	1105,88	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05055565770870	1120.0, Lenalidomid	1449,00	1564,92	1658,82	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05055565770887	1120.0, Lenalidomid	2415,00	2608,20	2764,69	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05055565770856	1120.0, Lenalidomid	483,00	521,64	552,94	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991472115	1120.0, Lenalidomid	1029,00	1111,32	1178,00	686,88	<1>C.84.b.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991472092	1120.0, Lenalidomid	514,50	555,66	589,00	343,44	<1>C.84.b.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991425135	1120.0, Lenalidomid	966,00	1043,28	1105,88	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991425159	1120.0, Lenalidomid	1449,00	1564,92	1658,82	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991425197	1120.0, Lenalidomid	2415,00	2608,20	2764,69	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991425098	1120.0, Lenalidomid	483,00	521,64	552,94	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	03838989737627	1120.0, Lenalidomid	600,00	648,00	686,88	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	03838989737634	1120.0, Lenalidomid	900,00	972,00	1030,32	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	03838989737641	1120.0, Lenalidomid	1500,00	1620,00	1717,20	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0

### Abecma (idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	03838989737658	1120.0, Lenalidomid	300,00	324,00	343,44	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991471965	1120.0, Lenalidomid	500,00	540,00	572,40	572,40	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991471972	1120.0, Lenalidomid	750,00	810,00	858,60	858,60	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991471996	1120.0, Lenalidomid	1250,00	1350,00	1431,00	1431,00	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991471941	1120.0, Lenalidomid	250,00	270,00	286,20	286,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05901797710910	1120.0, Lenalidomid	900,00	972,00	1030,32	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05901797710996	1120.0, Lenalidomid	1350,00	1458,00	1545,48	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05901797710934	1120.0, Lenalidomid	2250,00	2430,00	2575,80	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05901797710903	1120.0, Lenalidomid	450,00	486,00	515,16	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience,	21 szt.	05909991451431	1120.0, Lenalidomid	1029,00	1111,32	1178,00	686,88	<1>C.84.b.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	kaps. twarde, 10 mg										
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991451394	1120.0, Lenalidomid	514,50	555,66	589,00	343,44	<1>C.84.b.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991480301	1120.0, Lenalidomid	1029,00	1111,32	1178,00	686,88	<1>C.84.b.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991480288	1120.0, Lenalidomid	514,50	555,66	589,00	343,44	<1>C.84.b.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990283514	1098.0, Melphalanum	100,00	108,00	114,48	114,48	C.39.	bezpłatny	0
Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05909990728473	1126.0, Pteryksafor	17460,00	18856,80	19988,21	10820,65	C.71.	bezpłatny	0
Plerixaforum	Plerixafor Biofar, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05909991518332	1126.0, Pteryksafor	9451,99	10208,15	10820,64	10820,64	C.71.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 1 mg	21 szt.	05909991185589	1182.0, Pomalidomid	25746,00	27805,68	29474,02	4814,41	<1>C.101.a.; <2>C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 2 mg	21 szt.	05909991185596	1182.0, Pomalidomid	25746,00	27805,68	29474,02	9628,82	<1>C.101.a.; <2>C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 3 mg	21 szt.	05909991185602	1182.0, Pomalidomid	25746,00	27805,68	29474,02	14443,23	<1>C.101.a.; <2>C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 4 mg	21 szt.	05909991185619	1182.0, Pomalidomid	25746,00	27805,68	29474,02	19257,64	<1>C.101.a.; <2>C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Accord, kaps. twarde, 1 mg	21 szt.	05055565795149	1182.0, Pomalidomid	4827,37	5213,56	5526,37	4814,41	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Accord, kaps. twarde, 2 mg	21 szt.	05055565795156	1182.0, Pomalidomid	9654,74	10427,12	11052,74	9628,82	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Accord, kaps. twarde, 3 mg	21 szt.	05055565795163	1182.0, Pomalidomid	14482,11	15640,68	16579,12	14443,23	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0

### Abecma (idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Pomalidomidum	Pomalidomide Accord, kaps. twarde, 4 mg	21 szt.	05055565795170	1182.0, Pomalidomid	19309,48	20854,24	22105,49	19257,64	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Krka, kaps. twarde, 1 mg	21 szt.	03838989769604	1182.0, Pomalidomid	4205,46	4541,90	4814,41	4814,41	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Krka, kaps. twarde, 2 mg	21 szt.	03838989769611	1182.0, Pomalidomid	8410,92	9083,79	9628,83	9628,82	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Krka, kaps. twarde, 3 mg	21 szt.	03838989769628	1182.0, Pomalidomid	12616,38	13625,69	14443,23	14443,23	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Krka, kaps. twarde, 4 mg	21 szt.	03838989769635	1182.0, Pomalidomid	16821,84	18167,59	19257,64	19257,64	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Zentiva, kaps. twarde, 1 mg	21 szt.	08594739305540	1182.0, Pomalidomid	4205,46	4541,90	4814,41	4814,41	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Zentiva, kaps. twarde, 2 mg	21 szt.	08594739305533	1182.0, Pomalidomid	8410,92	9083,79	9628,83	9628,82	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Zentiva, kaps. twarde, 3 mg	21 szt.	08594739305557	1182.0, Pomalidomid	12616,38	13625,69	14443,23	14443,23	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Zentiva, kaps. twarde, 4 mg	21 szt.	08594739305564	1182.0, Pomalidomid	16821,84	18167,59	19257,64	19257,64	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	38,04	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## 10.5 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 43. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” (załącznik B.54 do MZ 18/12/2024).

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:		ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU	
<p><b>DVTd</b> – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;</p> <p><b>DVd</b> – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;</p> <p><b>DRd</b> – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;</p> <p><b>Kd</b> – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;</p>	<p><b>KRd</b> – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;</p> <p><b>IRd</b> – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;</p> <p><b>EloPd</b> – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;</p> <p><b>IsaPd</b> – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;</p> <p><b>Tec</b> – teklistamab w monoterapii.</p>		
<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"> <li>pacjentom z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym w 1. linii leczenia: <b>DVTd, DRd,</b></li> <li>pacjentom z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym: <b>DVd, DRd, Kd, KRd, IRd, EloPd, IsaPd, Tec.</b></li> </ol> <p><b>Uwaga:</b> terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych i terapia konsolidująca/podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia.</p>	<p><b>1. Dawkowanie leków</b></p> <p><b>1.1. Dawkowanie w 1. linii leczenia w schemacie:</b></p> <p><b>1.1.1. DVTd</b></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 s.c.</u> w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu indukcyjnym: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-16;</li> <li>w leczeniu konsolidującym: co dwa tygodnie w tygodniach 1-8.</li> </ol> <p><u>Bortezomib:</u> zalecana dawka 1,3 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;</li> <li>oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</li> <li>oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>oznaczenie klirensu kreatyniny;</li> <li>oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;</li> <li>niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (w przypadku pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym – badanie kośćca do decyzji lekarza);</li> </ol>	
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p>			

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teclistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.	<b>Talidomid:</b> podawany doustnie w dawce 100 mg raz na dobę w każdym dniu każdego cyklu.	9) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml wykonany w dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku;
<b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b>	<b>Deksametazon:</b> 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. <b>Deksametazon</b> w dawce 20 mg powinien być podawany w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. w cyklach 5. i 6.	10) dodatkowo w przypadku schematu <i>IRd</i> , zgodnie z kryteriami kwalifikacji do schematu <i>IRd</i> – badania potwierdzające obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka;
1) wiek 18 lat i powyżej;	<b>1.1.2. DRd</b>	11) dodatkowo w przypadku schematu <i>DVTd</i> , <i>DVd</i> , <i>DRd</i> , <i>IsaPd</i> – pośredni test antyglobulinowy (pośredni test Combs'a);
2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG – za wyjątkiem terapii <i>Tec</i> ;	Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).	12) dodatkowo w przypadku schematu <i>DVTd</i> , <i>DVd</i> , <i>DRd</i> , <i>Tec</i> – badanie przesiewowe w kierunku HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA);
3) rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego;	<b>Daratumumab s.c.</b> 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.	13) dodatkowo w przypadku schematu <i>Kd</i> , <i>KRd</i> : a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, b) elektrokardiografia (EKG), c) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca.
4) brak przeciwwskazań do stosowania leku/leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego;		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).
5) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;		
6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;		
7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;		
8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;		
9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną/aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;		

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocyto-****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

**Lenalidomid:** zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.

**2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**

U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa *lenalido-* Badania wykonywane przed każdym cyklem leczenia:

**1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do 1. linii leczenia w schemacie:****1.2.1. DVTd**

- 1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocyto-
- 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 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 Charakterystyką Produktu Leczniczego).

*midu* powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej 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.

**Deksametazon:** zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat).

**1.2. Dawkowanie w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-****1.2.1. DVd**

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml, zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego;
- 3) dodatkowo w przypadku schematu *DVTd*, *DVd*, *DRd*, *IsaPd*, *Tec*:
  - a) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,
  - b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
  - c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,
  - d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
  - e) oznaczenie klirensu kreatyniny;
- 4) dodatkowo w przypadku schematu *Kd*, *KRd*:
  - a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,
  - b) elektrokardiografia (EKG);
- 5) dodatkowo w przypadku schematu *Tec* – oznaczenie stężenia immunoglobuliny G (IgG).

**1.2.2. DRd**

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-

u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocyto-****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocyto- wego; 2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń In- ternational Myeloma Working Group (IMWG); 3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia auto- logicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; 4) 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 Charaktery- styką Produktu Leczniczego).	Od 1. tygodnia do 24. tygodnia każdy cykl trwa 21 dni (3 tygo- dnie) = pierwsze 8 cykli.  Od 25. tygodnia każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).  <b>Daratumumab s.c.</b> w dawce 1800 mg/podanie podawany pod- skórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie.  <b>Bortezomib:</b> w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli.	W przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uza- sadnionych przypadkach) wykonywać badania:  1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 6) oznaczenie stężenia elektrolitów; 7) oznaczenie stężenia CRP; 8) oznaczenie stężenia ferrytyny; 9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 10) oznaczenie APTT; 11) oznaczenie czasu protrombinowego (PT); 12) oznaczenie stężenia fibrynogenu; 13) oznaczenie stężenia D-dimerów.
<b>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego w schemacie:</b>	<b>Deksametazon:</b> 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 zmniej- szonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat, BMI < 18,5, ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nie- tolerancją terapii steroidami).	O częstotliwości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowaniu CRS decyduje lekarz.
<b>1.3.1. DVd</b>	1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) nie stwierdzono oporności na leczenie <i>bortezomibem</i> .	
<b>1.3.2. DRd</b>	1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego;	

Abecma  
(idekabtagen winkleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,  
u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teclistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ; 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 Charakterystyką Produktu Leczniczego).	<b>1.2.2. DRd</b> Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <b>Daratumumab s.c.</b> 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.	Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy.
<b>1.3.3. Kd</b> 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ; 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.	<b>Lenalidomid:</b> zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.	Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Zapisy dotyczące CRS i ICANS odnoszą się do leczenia teclistamabem. <b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b> Oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu zalecane jest nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia, a po 6 cyklu
<b>1.3.4. KRd</b>		

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU	
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 $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla <i>lenalidomidu</i> ); 3) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA; 4) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawatu mięśnia sercowego; 5) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.	<p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku &gt; 75 lat).</p> <p><b>1.2.3. Kd</b> Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Karfilzomib</u> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu w dawce:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) początkowej 20 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do:</li> <li>2) 70 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniu 8. i 15. cyklu 1., a następnie:</li> <li>3) w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu.</li> </ol>	<p>leczenia należy wykonać badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoliconymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG), w tym m.in.:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;</li> <li>2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</li> <li>4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>5) oznaczenie klirensu kreatyniny;</li> <li>6) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;</li> <li>7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza).</li> </ol>	
<b>1.3.5. IRd</b>	<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 <i>lenalidomidem</i>;</p>	<p>Dawkowanie <i>karfilzomibu</i> może być przerywane lub zmniejszane w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.</p>	<p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta</p>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**

**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;

**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

**Tec** – teklistamab w monoterapii.

**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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.	<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. <u>Deksametazon</u> należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem <u>karfilzomibu</u> .	do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.
<b>1.3.6. EloPd</b>	<b>1.2.4. KRd</b>	<b>4. Monitorowanie programu</b>
1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające <u>lenalidomid</u> i inhibitor proteasomu; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 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).	Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <u>Karfilzomib</u> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dawce: 1) początkowej 20 mg/m <sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. i 2. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do: 2) 27 mg/m <sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniu 8., 9., 15. i 16. cyklu 1., a następnie: 3) w dawce 27 mg/m <sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w cyklach 2-12, a następnie: 4) w dawce 27 mg/m <sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 15. i 16. w cyklach 13-18.	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 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: a) rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR), b) całkowita odpowiedź (CR), c) bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR), d) częściowa odpowiedź (PR), e) choroba stabilna (SD), f) brak odpowiedzi (NR),
<b>1.3.7. IsaPd</b>		
1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające <u>lenalidomid</u> i inhibitor proteasomu; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 3) brak oporności na leczenie <u>pomalidomidem</u> ;		

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
4) bezpośrednio przed pierwszym podaniem <i>izatuksymabu</i> szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> pow. ciała; 5) 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).	Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m <sup>2</sup> powinni otrzymywać dawkę <i>karfilzomibu</i> obliczoną dla pc. wynoszącej 2,2 m <sup>2</sup> , a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem <i>karfilzomibu</i> 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 <i>karfilzomibu</i> w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/ m <sup>2</sup> pc. jest podawana przez 10 minut.	g) progresja choroby (PD), h) przeżycie bez progresji choroby (PFS), i) przeżycie całkowite (OS);
<b>1.3.8. Tec</b>	1) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 2) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38; 3) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 4) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).	przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli	U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.  Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, nie-	substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym zależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a

**Abecma**  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:***DVTd* – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;*EloPd* – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;*IsaPd* – izatuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;*Tec* – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem maksymalna dawka *lenalidomidu* w jednym cyklu leczniczym trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że nie może być wyższa niż 525 mg.

w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.

Deksametazon: 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*.

**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:

**1.2.5. IRd**

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

- 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 *karfilzomibem* w skojarzeniu z *lenalidomidem* i *deksametazonem* trwa maksymalnie do 18 cykli, następnie kontynuowane jest leczenie *lenalidomidem* i na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. *deksametazonem*.

Iksazomib: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu.

Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz

**3. Kryteria wyłączenia z programu**

- 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia – nie dotyczy stosowania terapii według schematu DRd w 1. linii leczenia;</p> <p>3) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego;</p> <p>8) powikłania okołoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego – dotyczy schematów zawierających leki podawane dożylnie.</p>	<p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej 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><b>Deksametazon:</b> zalecana dawka: 40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.</p> <p><b>1.2.6. EloPd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><b>Elotuzumab:</b> 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.</p>	

**Abecma**  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

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*:

- 1) 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*,
- 2) 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*.

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

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:

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

**1.2.7. IsaPd**

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

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

Pomalidomid: zalecana dawka: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.

Liczba dni podawania *pomalidomidu* w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:***DVTd* – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;*EloPd* – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;*IsaPd* – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;*Tec* – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.

Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie lub dożylnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.

**1.2.8. Tec**

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Teklistamab: leczenie teklistamabem należy rozpocząć od dawek startowych 0,06 mg/kg m.c. i 0,3 mg mg/kg m.c., zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki teklistamabu opisanym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS).

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:***DVTd* – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;*EloPd* – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;*IsaPd* – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;*Tec* – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

Następnie, po zastosowaniu schematu stopniowego zwiększania dawki, zalecana dawka teklistamabu to 1,5 mg/kg m.c., podawana podskórnie 1 raz w tygodniu.

U pacjentów, którzy mieli całkowitą odpowiedź (CR) lub rygorystyczną CR (sCR) przez co najmniej 6 miesięcy, można rozważyć zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg mc. co dwa tygodnie.

Przed podaniem każdej dawki teklistamabu należy zastosować produkty lecznicze w premedykacji, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS.

**2. Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje**

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:***DVTd* – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;*EloPd* – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;*IsaPd* – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;*Tec* – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.

Zaleca się profilaktykę żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami.

W przypadku leczenia *daratumumabem*, *teklistamabem* lub inhibitorami proteasomu, przed rozpoczęciem terapii zaleca się profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa HSV/VZV.

Leki podawane w infuzji:

Przed i po infuzji należy podać leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji okołoinfuzyjnych zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Zmiany szybkości infuzji powinny być prowadzone zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

**Abecma**  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:***DVTd* – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;*EloPd* – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;*IsaPd* – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;*Tec* – teklistamab w monoterapii.

## ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY

SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia, dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## 10.6 Wnioskowany program lekowy

Tabela 44. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)”.

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego:		
<i>DVTd</i> – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;	<i>DRd</i> – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;	<i>KRd</i> – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;
<i>DVd</i> – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;	<i>Kd</i> – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;	<i>IRd</i> – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;
<i>DRd</i> – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;		<i>EloPd</i> – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;
<i>Kd</i> – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;		<i>IsaPd</i> – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;
		<i>Tec</i> – teclistamab w monoterapii.
<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego chorym na szpiczaka plazmocytozowego 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"> <li>pacjentom z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozowym w 1. linii leczenia: <i>DVTd, DRd,</i></li> <li>pacjentom z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym: <i>DVd, DRd, Kd, KRd, IRd, EloPd, IsaPd, Tec.</i></li> </ol> <p><b>Uwaga:</b> <i>terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych i terapia konsolidująca/podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia.</i></p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>stan sprawności 0-2 według skali ECOG – za wyjątkiem terapii <i>Tec</i>;</li> <li>rozpoznanie szpiczaka plazmocytozowego;</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie leków</b></p> <p><b>1.1. Dawkowanie w 1. linii leczenia w schemacie:</b></p> <p><b>1.1.1. DVTd</b></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 s.c.</u> w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu indukcyjnym: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-16;</li> <li>w leczeniu konsolidującym: co dwa tygodnie w tygodniach 1-8.</li> </ol> <p><u>Bortezomib:</u> zalecana dawka 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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. <i>Deksametazon</i></p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;</li> <li>oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</li> <li>oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>oznaczenie klirensu kreatyniny;</li> <li>oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;</li> <li>niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (w przypadku pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym – badanie kośćca do decyzji lekarza);</li> <li>test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml wykonany w dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku;</li> <li>dotatkowo w przypadku schematu <i>IRd</i>, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do schematu <i>IRd</i> – badania</li> </ol>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocyto-****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4) brak przeciwwskazań do stosowania leku/leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego;</p> <p>5) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</p> <p>6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</p> <p>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną/aktualne 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><b>1.1.2. DRd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Daratumumab s.c.</u> 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.</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 <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku &gt; 75 lat).</p>	<p>potwierdzające obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka;</p> <p>11) dodatkowo w przypadku schematu <i>DVTd</i>, <i>DVd</i>, <i>DRd</i>, <i>IsaPd</i> – pośredni test antyglobulinowy (pośredni test Coombs'a);</p> <p>12) dodatkowo w przypadku schematu <i>DVTd</i>, <i>DVd</i>, <i>DRd</i>, <i>Tec</i> – badanie przesiewowe w kierunku HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA);</p> <p>13) dodatkowo w przypadku schematu <i>Kd</i>, <i>KRd</i>:</p> <p>a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</p> <p>b) elektrokardiografia (EKG),</p> <p>c) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca.</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><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do 1. linii leczenia w schemacie:</b></p>	<p><b>1.2. Dawkowanie w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-</b></p>	<p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p>
<p><b>1.2.1. DVTd</b></p>	<p><b>1.2.1. DVd</b></p>	<p>Badania wykonywane przed każdym cyklem leczenia:</p>
<p>1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocyto-</p>	<p>Od 1. tygodnia do 24. tygodnia każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie) = pierwsze 8 cykli.</p>	<p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml, zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>3) dodatkowo w przypadku schematu <i>DVTd</i>, <i>DVd</i>, <i>DRd</i>, <i>IsaPd</i>, <i>Tec</i>:</p>

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-

u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia

i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocyto-****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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 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 Charakterystyką Produktu Leczniczego).	Od 25. tygodnia każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <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/m <sup>2</sup> pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli. <u>Deksametazon</u> : 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).	a) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, e) oznaczenie klirensu kreatyniny; 4) dodatkowo w przypadku schematu <i>Kd</i> , <i>KRd</i> : a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, b) elektrokardiografia (EKG); 5) dodatkowo w przypadku schematu <i>Tec</i> – oznaczenie stężenia immunoglobuliny G (IgG).
<b>1.2.2. DRd</b>	<b>1.2.2. DRd</b>	W przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:
1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocyto- wego; 2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń International Myeloma Working Group (IMWG); 3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; 4) 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 Charakterystyką Produktu Leczniczego).	Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <u>Daratumumab s.c.</u> 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. <u>Lenalidomid</u> : zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a	1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 6) oznaczenie stężenia elektrolitów; 7) oznaczenie stężenia CRP;

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-  
wego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia  
i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**

**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;

**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

**Tec** – teklistamab w monoterapii.

**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego w schemacie:</b>	maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.	8) oznaczenie stężenia ferrytyny; 9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 10) oznaczenie APTT; 11) oznaczenie czasu protrombinowego (PT); 12) oznaczenie stężenia fibrynogenu; 13) oznaczenie stężenia D-dimerów.
<b>1.3.1. DVd</b>	<u>Deksametazon</u> : zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat).	O częstotliwości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowaniu CRS decyduje lekarz.
1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) nie stwierdzono oporności na leczenie <i>bortezomibem</i> .	<b>1.2.3. Kd</b> Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).	Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.
<b>1.3.2. DRd</b>	<u>Karfilzomib</u> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu w dawce:	W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy.
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 $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).	1) początkowej 20 mg/m <sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do: 2) 70 mg/m <sup>2</sup> pc. w dniu 8. i 15. cyklu 1., a następnie: 3) w dawce 70 mg/m <sup>2</sup> pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu.	Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.
<b>1.3.3. Kd</b>	Dawkowanie <i>karfilzomibu</i> może być przerywane lub zmniejszane w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.	Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.
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 $\geq 40\%$ ;	<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. <i>Deksametazon</i> należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem <i>karfilzomibu</i> .	Zapisy dotyczące CRS i ICANS odnoszą się do leczenia teklistamabem.
	<b>1.2.4. KRd</b> Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).	<b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b> Oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu zalecane jest nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia, a po 6 cyklu leczenia należy wykonać badania pozwalające na ocenę

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
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.	<b>Karfilzomib</b> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dawce: 1) początkowej 20 mg/m <sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. i 2. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do: 2) 27 mg/m <sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniu 8., 9., 15. i 16. cyklu 1., a następnie: 3) w dawce 27 mg/m <sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w cyklach 2-12, a następnie: 4) w dawce 27 mg/m <sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 15. i 16. w cyklach 13-18.	skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoliconymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG), w tym m.in.: 1) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi; 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 5) oznaczenie klirensu kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza).
<b>1.3.4. KRd</b>	Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m <sup>2</sup> powinni otrzymywać dawkę <b>karfilzomibu</b> obliczoną dla pc. wynoszącej 2,2 m <sup>2</sup> , a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem <b>karfilzomibu</b> 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 <b>karfilzomibu</b> w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/ m <sup>2</sup> pc. jest podawana przez 10 minut.	Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.
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 $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla <b>lenalidomidu</b> ); 3) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA; 4) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego; 5) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.	<b>Lenalidomid</b> : zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.	<b>4. Monitorowanie programu</b> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>1.3.5. IRd</b>	<p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka 40 mg (20 mg u chorych &gt;75 lat) doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. <i>Deksametazon</i> należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem <i>karfilzomibu</i>.</p>	<p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR),</li> <li>całkowita odpowiedź (CR),</li> <li>bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR),</li> <li>częściowa odpowiedź (PR),</li> <li>choroba stabilna (SD),</li> <li>brak odpowiedzi (NR),</li> <li>progresja choroby (PD),</li> <li>przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> <li>przeżycie całkowite (OS);</li> </ol>
<b>1.3.6. EloPd</b>	<p><b>1.2.5. IRd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Iksazomib</u>: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu.</p> <p><u>Lenalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p>	<p>przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
<b>1.3.7. IsaPd</b>	<p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p>	

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające <i>lenalidomid</i> i inhibitor proteasomu; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 3) brak oporności na leczenie <i>pomalidomidem</i> ; 4) bezpośrednio przed pierwszym podaniem <i>izatuksymabu</i> szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> pow. ciała; 5) 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).	<b>1.2.6. EloPd</b> Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <u>Elotuzumab</u> : 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. <u>Pomalidomid</u> : zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu <i>elotuzumabu</i> , gdy podawane są w tym samym dniu. Liczba dni podawania <i>pomalidomidu</i> 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.	1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające <i>lenalidomid</i> i inhibitor proteasomu; 22. każdego cyklu.
<b>1.3.8. Tec</b>	<u>Deksametazon w dniach, w których podawany jest <i>elotuzumab</i></u> :	1) u pacjentów w wieku $\leq 75$ lat: zalecana dawka <i>deksametazonu</i> : 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i> oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i> , 2) u pacjentów w wieku >75 lat: zalecana dawka <i>deksametazonu</i> to 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i> oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i> .

Abecma  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklitamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.

**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:

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

**1.2.7. IsaPd**

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

**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 *karfilzomibem* w skojarzeniu z *lenalidomidem* i *deksametazonem* trwa maksymalnie do 18 cykli, następnie kontynuowane jest leczenie *lenalidomidem* i *deksametazonem*.

**Izatuksymab**: zalecana dawka: 10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1., a następnie w dniach 1. i 15. każdego kolejnego cyklu.

**Pomalidomid**: zalecana dawka: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.

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**: zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie lub dożylnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.

**3. Kryteria wyłączenia z programu**

- 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;
- 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia – nie dotyczy stosowania terapii według schematu **DRd** w 1. linii leczenia;

**1.2.8. Tec**

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

**Teklistamab**: leczenie teklitamabem należy rozpocząć od dawek startowych 0,06 mg/kg m.c. i 0,3 mg/kg m.c., zgodnie

**Abecma**  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:***DVTd* – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;*EloPd* – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;*IsaPd* – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;*Tec* – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego;</p> <p>8) powikłania okołoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego – dotyczy schematów zawierających leki podawane dożylnie.</p>	<p>ze schematem stopniowego zwiększania dawki teklistamabu opisanym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS).</p> <p>Następnie, po zastosowaniu schematu stopniowego zwiększania dawki, zalecana dawka teklistamabu to 1,5 mg/kg m.c., podawana podskórnie 1 raz w tygodniu.</p> <p>U pacjentów, którzy mieli całkowitą odpowiedź (CR) lub rygorystyczną CR (sCR) przez co najmniej 6 miesięcy, można rozważyć zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg mc. co dwa tygodnie.</p> <p>Przed podaniem każdej dawki teklistamabu należy zastosować produkty lecznicze w premedykacji, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS.</p> <p><b>3. Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje</b></p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p> <p>Zaleca się profilaktykę żylną choroby zakrzepowo-zatorowej zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami.</p> <p>W przypadku leczenia <i>daratumumabem</i>, <i>teklistamabem</i> lub inhibitorami proteasomu, przed rozpoczęciem terapii zaleca</p>	

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:***DVTd* – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;*EloPd* – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;*IsaPd* – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;*Tec* – teclistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

się profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa HSV/VZV.

Leki podawane w infuzji:

Przed i po infuzji należy podać leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji okołoinfuzyjnych zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Zmiany szybkości infuzji powinny być prowadzone zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia, dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.

**II.B. LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD-10: C90.0)– TERAPIA CAR-T**

W ramach części II programu lekowego chorym na szpiczaka plazmocytoowego udostępnia się terapię CAR-T z zastosowaniem idekabtagenu wikleucelu zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

**1. Kryteria kwalifikacji**

Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na szpiczaka

**1. Dawkowanie leków**

Schemat dawkowania idekabtagenu wikleucelu zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Przed podaniem idekabtagenu wikleucelu zaleca się zastosowanie premedykacji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

**1. Badania przy kwalifikacji**

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;
- 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
- 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);
- 5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;

**Abecma**  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**

**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;

**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

**Tec** – teklistamab w monoterapii.

**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>plazmocytoowego powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, w oparciu o poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T;</li> <li>3) rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego;</li> <li>4) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia.</li> </ol> <p><b>Uwaga:</b> terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych i terapia konsolidująca/podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5) czynność szpiku kostnego pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;</li> <li>6) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;</li> <li>7) możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji idekabtagenu wikleucelu.</li> </ol>	<p>Idekabtagenu wikleucel musi być podawany w wykwalifikowanym ośrodku posiadającym certyfikację Podmiotu Odpowiedzialnego zgodnie z wymogami EMA oraz akceptacją MZ po pozytywnej opinii Krajowej Rady Transplantacyjnej odnośnie pobierania i wykorzystania autologicznych limfocytów. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi idekabtagenem wikleucelu.</p> <p><b>2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego</b></p> <p>Postępowanie zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>6) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>7) oznaczenie klirensu kreatyniny;</li> <li>8) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;</li> <li>9) badanie przesiewowe w kierunku HIV, HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA) oraz HCV</li> <li>10) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml</li> </ol> <p><b>1.1. Badania bezpośrednio przed podaniem idekabtagenu wikleucelu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) białka ostrej fazy:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia CRP,</li> <li>b) oznaczenie stężenia ferrytyny;</li> </ol> </li> <li>3) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie APTT,</li> <li>b) oznaczenie INR,</li> <li>c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</li> <li>d) oznaczenie stężenia fibrynogenu;</li> </ol> </li> <li>4) ocena funkcji nerek;</li> <li>5) ocena funkcji wątroby.</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p><b>2.1. Badania w dniu następnym po podaniu idekabtagenu wikleucelu</b></p>
<p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**

**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;

**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

**Tec** – teklistamab w monoterapii.

**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b>		1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
<p>U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie idekabtagenu wikleucelu). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.</p>		2) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:
<b>3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu</b>		a) oznaczenie APTT,
<p>Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu:</p>		b) oznaczenie INR,
1) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą;		c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),
2) okres ciąży lub karmienia piersią;		d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,
3) aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe;		e) oznaczenie stężenia D-dimerów;
4) aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc;		3) dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS):
5) aktywna hemoliza;		a) oznaczenie stężenia CRP,
6) aktywna koagulopatia;		b) oznaczenie stężenia ferrytyny,
7) aktywne zakażenie HIV;		c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH).
8) aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu C;		<b>2.2 Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T</b>
9) aktywna choroba autoimmunologiczna;		1) codzienne monitorowanie pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS;
10) pierwotny niedobór odporności;		2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:
11) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem cyklofosfamid i fludarabiny		a) oznaczenie stężenia CRP,
12) wcześniejsze leczenie CAR-T (z zastosowaniem idekabtagenu wikleucelu).		b) oznaczenie stężenia ferrytyny,
<b>Abecma (idekabtagen wikleucel)</b>	<p>w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia</p>	c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teclistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU****4. Kryteria wyłączenia z programu**

- 1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania idekabtagenu wikleucelu.

d) oznaczenie APTT,

e) oznaczenie INR,

f) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),

g) oznaczenie stężenia fibrynogenu,

h) oznaczenie stężenia D-dimerów;

(przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi);

*po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz*

3) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);

4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);

5) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;

6) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;

7) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;

8) znaczenie stężenia elektrolitów.

Badania wskazane w pkt 4-9 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania idekabtagenu wikleucelu, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej.

**3. Monitorowanie skuteczności leczenia**

Oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu po 1 i 3 miesiącu od podania idekabtagenu wikleucelu należy wykonać badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoliconymi kryteriami

**Abecma  
(idekabtagen wikleucel)**

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:***DVTd* – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;*EloPd* – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;*IsaPd* – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;*Tec* – teklistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG), w tym m.in.:

- 3) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 4) oznaczenie klirensu kreatyniny;
- 5) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;
- 6) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza).

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

**4. Monitorowanie programu**

- 7) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 8) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:

**Abecma**  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:****DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem 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;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teclistamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

- a) rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR),
- b) całkowita odpowiedź (CR),
- c) bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR),
- d) częściowa odpowiedź (PR),
- e) choroba stabilna (SD),
- f) brak odpowiedzi (NR),
- g) progresja choroby (PD),
- h) przeżycie bez progresji choroby (PFS),
- i) przeżycie całkowite (OS);

przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

**Abecma**  
(idekabtagen wikleucel)

w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia

## 10.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

## Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 2019).....	19
Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 szpiczaka plazmocytoowego (ICD-11 2024).....	19
Tabela 3. Klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej wykorzystywana klinicznie (Giannopoulos 2023, PGSz 2022/2023).....	20
Tabela 4. Kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego według klasyfikacji IMWG z 2014 roku (PTOK 2020)..	25
Tabela 5. Klasyfikacja mMSMART 2.0 – podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytoowego na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z Mayo Clinic (PTOK 2020).....	26
Tabela 6. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (ISS) (PGSz 2022/2023).....	27
Tabela 7. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (R-ISS) (PGSz 2022/2023). ....	27
Tabela 8. Łączne przeżycia pacjentów rozpoznanych ze szpiczakiem w 2016 r., którzy w latach 2016–2018 byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (NFZ 2019). ....	28
Tabela 9. Dane dotyczące zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce w 2022 r. (KRN 2024). ....	30
Tabela 10. Liczba rozpoznanych osób w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i grup wiekowych wg raportu NFZ (NFZ 2019). ....	31
Tabela 11. Dane dotyczące zgonów z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce w 2022 r. (KRN 2024). ....	31
Tabela 12. 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, AWA Sacrlisa 2022, AWA Kyprolis 2023).....	32
Tabela 13. Liczba chorych na szpiczaka plazmocytoowego w Polsce leczonych w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” w latach 2017-2023 (AWA Elrexfio 2024, NFZ 2024).....	33
Tabela 14. Obciążenie chorobowe z powodu rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w 2019 r. (AOTMiT Abecma 2022).....	34
Tabela 15. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej wydane osobom z rozpoznaniem ICD-10 C90 (ZUS 2024). ....	37
Tabela 16. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach wybranych JGP z tytułu leczenia pacjentów z rozpoznaniem C90.0 w latach 2014-2023 (NFZ 2024). ....	38
Tabela 17. Koszty rozliczone w ramach wybranych JGP z tytułu leczenia w programie lekowym pacjentów z rozpoznaniem C90.0 w latach 2014-2023 (NFZ 2024). ....	39
Tabela 18. Definicje odpowiedzi na leczenie i choroby resztkowej (Jamroziak 2017, PGSz 2022/2023).....	46
Tabela 19. Definicje nawrotu szpiczaka plazmocytoowego wg IMWG (za: PGSz 2022/2023). ....	47
Tabela 20. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej. ....	52

Tabela 21. Schematy leczenia szpiczaka plazmocytoowego refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 18/12/2024). .....	70
Tabela 22. Opis ocenianej interwencji – Abecma (idekabtagen wikleucel). .....	76
Tabela 23. Podsumowanie kluczowych informacji z raportu z oceny AOTMiT dla produktu leczniczego Abecma w ramach TLI (AOTMiT Abecma 2022). .....	93
Tabela 24. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Abecma w ocenianym wskazaniu. .....	97
Tabela 25. Zestawiono terapie rekomendowane wytycznymi do zastosowania w 3. i kolejnych liniach leczenia R/R MM (PGSz 2022/2023 i NCCN 1.2025) z ich statusem refundacyjnym (MZ 18/12/2024). .....	103
Tabela 26. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji. ....	109
Tabela 27. Kryteria PICOS. ....	110
Tabela 28. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 (ZUS 2024). ....	114
Tabela 29. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C90 (ZUS 2024). ....	114
Tabela 30. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych wydane dla osób z rozpoznaniem C90 (ZUS 2024). ....	115
Tabela 31. Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych. ....	117
Tabela 32. Dawkowanie komparatorów. ....	119
Tabela 33. Opis komparatora –schemat DRd i DVd. ....	122
Tabela 34. Szybkość infuzji produktu leczniczego Darzalex (16 mg/kg mc.). ....	126
Tabela 35. Opis komparatora –schemat EloPd. ....	132
Tabela 36. Opis komparatora –schemat IRd. ....	138
Tabela 37. Opis komparatora –schemat IsaPd. ....	145
Tabela 38. Opis komparatora – schemat Kd i KRd. ....	152
Tabela 39. Opis komparatora –schemat Pd i PVd. ....	164
Tabela 40. Opis komparatora – teklistamab (Tec). ....	175
Tabela 41. Leki refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 18/12/2024). ....	182
Tabela 42. 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 18/12/2024). ....	184
Tabela 43. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” (załącznik B.54 do MZ 18/12/2024). ....	201
Tabela 44. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” ...	217



## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytuczne 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/wytuczne-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 anty-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 pod adresem: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2022/Abecma\\_1\\_2022\\_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Abecma_1_2022_BIP.pdf)
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- 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 plazmocytoowego (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 plazmocytoowego (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 plazmocytoowego (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 Elrexfio 2024** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Elrexfio (elranatamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”. Analiza weryfikacyjna Nr: WS.423.3.2024. Data ukończenia: 6 listopada 2024 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 130/2024.
- 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 a szpiczaka plazmocytoowego (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. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna.
- 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 Sacrlisa 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Sacrlisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna.
- AWA Sacrlisa 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Sacrlisa (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.
- AWMSG 2022** AWMSG. Idecabtagene vicleucel (Abecma®). Reference numer: 3632. Status: Excluded due to NICE appraisal. Date of issue: 20/07/2022. Dostępne online pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/idecabtagene-vicleucel-abecma/>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- Bray 2024** Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
- CADTH 2021** CADTH. Idecabtagene vicleucel (Abecma). Project Number: PG0240-000. CADTH Reimbursement Recommendation. November 2021. Dostępne online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2021/PG0240%20Abecma%20-%20CADTH%20Final.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- ChPL Abecma 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Abecma z dnia 22.11.2024r. - EMEA/H/C/004662/IAIN/0057 (opublikowano na portalu EMA 27.11.2024 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>  
Data ostatniego dostępu: 15.01.2025 r.
- ChPL Darzalex 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex z dnia 21.10.2024 r. - EMEA/H/C/004077/II/0072. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1101.htm>  
Data ostatniego dostępu: 15.01.2025 r.
- ChPL Empliciti 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Empliciti z dnia 29.02.2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1088.htm>  
Data ostatniego dostępu: 15.01.2025 r.
- ChPL Imnovid 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imnovid z dnia 18.12.2024 r. - N/0053 (opublikowano na portalu EMA 06.01.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imnovid>  
Data ostatniego dostępu: 15.01.2025 r.

- ChPL Tecvayli 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecvayli z dnia 11.07.2024 r. - EMEA/H/C/005865/II/0009 (opublikowano na portalu EMA 21.10.2024 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecvayli>  
Data ostatniego dostępu: 15.01.2025 r.
- ChPL Kyprolis 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyprolis z dnia 12.12.2024 r. (w momencie ostatniego dostępu nie opublikowano jeszcze na portalu EMA). Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1060.htm>  
Data ostatniego dostępu: 15.01.2025 r.
- ChPL Ninlaro 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ninlaro z dnia 16.08.2024 r. - EMEA/H/C/PSUSA/00010535/202311 (opublikowano na portalu EMA 20.09.2024 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ninlaro>  
Data ostatniego dostępu: 15.01.2025 r.
- ChPL Sarclisa 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Sarclisa z dnia 24.07.2024 r. - EMEA/H/C/004977/N/0032 (opublikowano na portalu EMA 29.07.2024 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa>  
Data ostatniego dostępu: 15.01.2025 r.
- 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 NWJ, 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
- Delforge 2022** Delforge M, Moreau P, Einsele H, De Stefano V, Lindsey-Hill J, Vincent L, Mangiacavalli S, Perrot A, Ocio E, ten Seldam S, Groen-Damen E, Semerjian M, Strulev V, Schechter JM, Rocca T., Gries KS, Nesheiwat T, Wapenaar R, Mateos MV, Weisel K. Health-related quality of life (HRQoL) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving real-life current standard of care (SOC) in the LocoMMotion study. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16\_suppl, 8030-8030 DOI:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.8030
- 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.
- EHA-ESMO 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
- EHA-ESMO 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](mailto: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.
- EMA 2015** 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-kyprolis-carfilzomib_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-kyprolis-ii-45_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- EMA Blenrep 2024** EMA. Public Statement. Blenrep (belantamab mafodotin). Non-renewal of the conditional marketing authorisation in the European Union. 11 March 2024. EMA/108999/2024. MEA/H/C/004935. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-blenrep-belantamab-mafodotin-non-renewal-conditional-marketing-authorisation-european-union\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-blenrep-belantamab-mafodotin-non-renewal-conditional-marketing-authorisation-european-union_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 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: 16.01.2025 r.
- FDA Blenrep 2024** FDA. FDA granted accelerated approval to belantamab mafodotin-blmf for multiple myeloma. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-granted-accelerated-approval-belantamab-mafodotin-blmf-multiple-myeloma>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- Giannopoulos 2023** Giannopoulos K, Dmoszyńska A. IV. Choroby układu krwiotwórczego. G. Nowotwory limfoproliferacyjne. 5. Gammopatie monoklonalne. 5.2. Szpiczak plazmacytowy. W: Interna Szczeklika 2023. Medycyna Praktyczna, 2023.
- GLOBOCAN 2022** GLOBOCAN 2022. Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=population>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- HAS 2021** HAS. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 03 déc. 2021 - Mis à jour le 26 nov. 2024. Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3303102/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3303102/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple)  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- HAS 2022** HAS. ABECMA (idécabtagène vicleucel). Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 27 janv. 2022. Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3308681/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308681/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel)  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- HAS 2023** HAS. Décision n° 2023.0042/DC/SEM du 9 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ABECMA

Avis et décisions de la HAS - Mis en ligne le 15 févr. 2023. Dostępane online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3412532/fr/decision-n-2023-0042/dc/sem-du-9-fevrier-2023-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-renouvellement-de-l-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-abecma](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3412532/fr/decision-n-2023-0042/dc/sem-du-9-fevrier-2023-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-renouvellement-de-l-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-abecma)

Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

**HAS 2023a** HAS. ABECMA (idecabtagène vicleucel) - Myélome multiple. Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 30 juin 2023. Dostępane online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3449177/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3449177/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple)

Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

**HAS 2024** HAS. ABECMA (Idecabtagene vicleucel) - myélome multiple. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 01 août 2024, Dostępane online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3536249/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3536249/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple)

Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

**HAS 2024a** HAS. ABECMA (Idecabtagene vicleucel) - myélome multiple. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 22 févr. 2024 - Mis à jour le 26 nov. 2024. Dostępane online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3412521/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3412521/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple)

Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

**HAS 2024b** HAS. ABECMA (idecabtagene vicleucel) - Myélome multiple. Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 05 sept. 2024. Dostępane online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3538252/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538252/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple)

Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

**HAS 2024c** HAS. ABECMA (Idecabtagene vicleucel) - myélome multiple. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 16 oct. 2024. Dostępane online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3548873/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3548873/fr/abecma-idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple)

Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

**HematoKoa-licja 2022** Hematokoalicja. Raport dotyczący sytuacji pacjentów hematoonkologicznych w Polsce. Kraków/Warszawa 2022. Dostępane online: [https://hematoonkologia.pl/upload/artykuly/Raport\\_dotyczacy\\_sytuacji\\_pacjentow\\_hematoonkologicznych\\_w\\_Polsce.pdf](https://hematoonkologia.pl/upload/artykuly/Raport_dotyczacy_sytuacji_pacjentow_hematoonkologicznych_w_Polsce.pdf)

Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

**Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2023. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

**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** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2024-01. Dostępane online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en>

Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

**ICD-11 2024** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 01/2023 Dostępane online pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

**IMWG 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, Harousseau 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.

**IMWG 2024**

Rodriguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, van de Donk NWCJ, Leleu X, Pérez-Larraya JG, Manier S, Nooka AK, Mateos MV, Einsele H, Minnema M, Cavo M, Derman BA, Puig N, Gay F, Ho PJ, Chng WJ, Kastiris E, Gahrton G, Weisel K, Nagarajan C, Schjesvold F, Mikhael J, Costa L, Raje NS, Zamagni E, Hájek R, Weinhold N, Yong K, Ye JC, Sidhana S, Merlini G, Martin T, Lin Y, Chari A, Popat R, Kaufman JL; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2024 May;25(5):e205-e216. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00043-3.

**IMWG 2024a**

Lin Y, Qiu L, Usmani S, Joo CW, Costa L, Derman B, Du J, Einsele H, Fernandez de Larrea C, Hájek R, Ho PJ, Kastiris E, Martinez-Lopez J, Mateos MV, Mikhael J, Moreau P, Nagarajan C, Nooka A, O'Dwyer M, Schjesvold F, Sidana S, van de Donk NW, Weisel K, Zweegman S, Raje N, Otero PR, Anderson LD Jr, Kumar S, Martin T; International Myeloma Working Group. Consensus guidelines and recommendations for the management and response assessment of chimeric antigen receptor T-cell therapy in clinical practice for relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee. *Lancet Oncol.* 2024 Aug;25(8):e374-e387. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00094-9. Epub 2024 May 28. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2024 Aug;25(8):e336. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00337-1.

**IQWiG 2022**

IQWiG. [G22-01] Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Letzte Aktualisierung 01.04.2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/g22-01.html>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

**IQWiG 2024**

IQWiG. [A24-28] Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 03.06.2024. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-28.html>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

**IQWiG 2024a**

IQWiG. [A24-35] Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 19.09.2024. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-35.html>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

**IQWiG 2024b**

IQWiG. [A24-81] Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien) – Addendum zum Projekt A24-35. Letzte Aktualisierung 19.09.2024. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-81.html>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

**Jagannath  
2021**

Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H, Reece D, Nooka A, Senin A, Rodriguez-Otero P, Powles R, Matsue K, Shah N, Anderson LD Jr, Streetly M, Wilson K, Le HV, Swern AS, Agarwal A, Siegel DS. KarMMa-RW: comparison of iclecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2021 Jun 18;11(6):116. doi: 10.1038/s41408-021-00507-2.

**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.

- KE Abecma 2021** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 18.8.2021 r. udzielająca na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady pozwolenia na dopuszczenie do obrotu „Abecma - idecabtagene vicleuceł”, sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi. Bruksela, dnia 18.8.2021 C(2021)6212 (final). Dostępne online pod adresem: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210818152502/dec\\_152502\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210818152502/dec_152502_pl.pdf) Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- KE Abecma 2024** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 19.3.2024 r. przyznająca na podstawie rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady pozwolenie na dopuszczenie do obrotu sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Abecma - idecabtagene vicleuceł” i uchylająca decyzję C(2021)6212(final). Bruksela, dnia 19.3.2024 C(2024)1942 (final). Dostępne online pod adresem: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240319161874/dec\\_161874\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240319161874/dec_161874_pl.pdf) Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- KE Abecma 2024a** European Commission. Abecma. Related orphan designation(s). Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1539.htm> Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- KE Blenrep 2020** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 25.8.2020 r. udzielająca na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady pozwolenia na dopuszczenie do obrotu „BLENREP - Belantamab mafodotin”, sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi. Bruksela, dnia 25.8.2020 C(2020)5929 (final). Dostępne online pod adresem: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200825148987/dec\\_148987\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200825148987/dec_148987_pl.pdf) Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- KRN 2024** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu: <http://onkologia.org.pl/raporty/>.  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- Lee 2023** Lee H, Ailawadhi S, Dhanda D, Patwardhan P, Yu E, Liu L, Rifkin R, Terebelo H, Abonour R, Narang M, Gasparetto C, Toomey K, Hardin J, Durie B, Jagannath S. P-285 Real-world clinical outcomes and treatment patterns among patients with triple-class exposed multiple myeloma: an analysis using the Connectmultiple myeloma disease registry. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2023; 23: S193-S194. 10.1016/S2152-2650(23)01903-1.
- Lee 2023a** Lee HC, Jagannath S, Dhanda D, Acheampong T, Patwardhan P, Marshall TS, Amin S, Gu T, Ailawadhi S. Clinical Outcomes in Real-World Patients (RW) with Triple-Class Exposed (TCE) Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): A Retrospective Study Using Electronic Health Records from Flatiron Health and COTA Vantage Databases. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 3775. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-173661>
- Lee 2023b** Lee HC, Ramasamy K, Weisel K, Abonour R, Hardin JW, Rifkin RM, Ailawadhi S, Terebelo HR, Durie BGM, Tang D, Joshi P, Liu L, Jou YM, Che M, Hernandez G, Narang M, Toomey K, Gasparetto C, Wagner LI, Jagannath S. Treatment Patterns, Survival, Quality of Life, and Healthcare Resource Use Among Patients With Triple-Class Refractory Multiple Myeloma in US Clinical Practice: Findings From the Connect MM Disease Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023 Feb;23(2):112-122. doi: 10.1016/j.clml.2022.11.008.
- Martínez-Lopez 2023** Martínez-Lopez J, Bailey A, Lambert A, Luke E, Ribbands A, Eler-Yates N, Valluri S, Haefliger B, Gay F. Real-world treatment patterns, healthcare resource use and disease burden in patients with multiple myeloma in Europe. *Future Oncol*. 2023 Oct;19(31):2103-2121. doi: 10.2217/fon-2023-0021.
- Mateos 2022** Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, Cavo M, Vij R, Lindsey-Hill J, Dytfeld D, Angelucci E, Perrot A, Benjamin R, van de Donk NWJ, Ocio EM, Scheid C, Gay F, Roeloffzen W, Rodriguez-Otero P, Broijl A, Potamianou A, Sakabedoyan C, Semerjian M,

Keim S, Strulev V, Schechter JM, Vogel M, Wapenaar R, Nesheiwat T, San-Miguel J, Sonneveld P, Einsele H, Moreau P. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022 May;36(5):1371-1376. doi: 10.1038/s41375-022-01531-2.

**MZ**  
**18/12/2024** Obwieszczenie z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 roku.

**MZ**  
**24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

**NCCN 1.2025** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma. Version 1.2025 — September 17, 2024

**NFZ 2019** NFZ. Szpiczak plazmocytowy. Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Data publikacji: 2019-12-31. Dostępne online pod adresem: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/szpiczak-plazmocytowy>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

**NFZ 2024** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

**NFZ**  
**78/2024/DGL** Zarządzenie nr 78/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 sierpnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacja umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.

**NICE 2023** NICE. Idecabtagene vicleucel for treating relapsed and refractory multiple myeloma after 3 or more treatments (terminated appraisal). Reference number: TA936. Published: 30 November 2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta936>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

**NICE 2024** NICE. Idecabtagene vicleucel for treating relapsed or refractory multiple myeloma after 2 to 4 therapies. ID 6491. Awaiting development [GID-TA11075]. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11075>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 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

**ORP Abecma 2022** Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii leków ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Dostępne w BIP AOTMiT pod adresem: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/2022/ORP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf)

**PGSz 2022/2023** Giannopoulos K, Jamrozik 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 plazmocytozowego oraz innych dyskracji plazmocytozowych na rok 2022/2023. Dostępne online pod adresem: <https://hematoonkologia.pl/uploads/ZPGS-merged-aktualizacja-28-02.pdf>

Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.

- PTOK 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. Dostępne online pod adresem: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.
- Ramasamy 2023** Ramasamy K, Goldschmidt H, Moreau P, Petrucci MT, Kuter D, Durie B, Cella D, Dhanda D, Gu J, Amin S, Marshall T, Patwardhan P, Fish S, Vij R. P945: Real-world clinical outcomes among triple-class exposed relapsed refractory multiple myeloma patients in US and Europe: a PRE-AMBLE registry study. EHA; Frankfurt, Germany. June 8-11,2023. Dostępne online pod adresem:  
<https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/386774/hartmut.goldschmidt.real-world.clinical.outcomes.among.triple-class.exposed.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 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](https://www.pkopo.pl/userfiles/Raport_Szpiczak%20plazmocytowy_Doswiadczenia_i_oczekiwania_w_stosunku_do_metod_leczenia.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 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.
- SITC 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
- SITC 2021/2022** The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. Rapid update. Dostępne online pod adresem: <https://www.sitcancer.org/research/cancer-immunotherapy-guidelines/myeloma>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 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 2024** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>  
Data ostatniego dostępu: 16.01.2025 r.