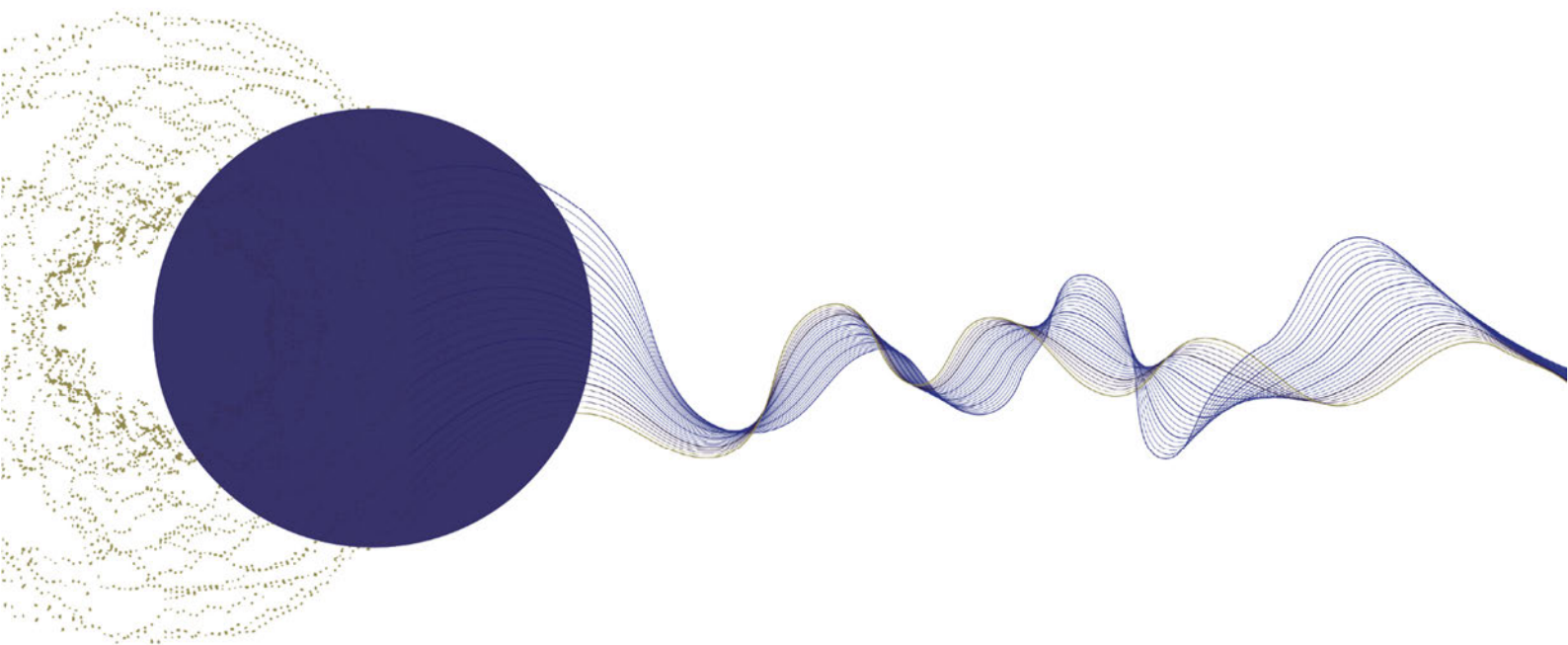




ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Daratumumab (Darzalex®) stosowany w schemacie DVRd w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytowego u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT

WERSJA 1.0,
LIPIEC 2025 ROKU, KRAKÓW



Spis treści

Indeks skrótów	4
1. Wstęp	6
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	6
2. Problem zdrowotny	7
2.1. Definicja i klasyfikacja	7
2.2. Epidemiologia	8
2.2.1. Świat i Europa	8
2.2.2. Polska	8
2.3. Etiologia, patogenezę oraz czynniki ryzyka rozwoju choroby	12
2.4. Rozpoznanie	14
2.4.1. Diagnostyka	14
2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania	15
2.5. Obraz kliniczny i przebieg choroby	17
2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	19
2.7. Rokowanie	23
2.8. Metody leczenia	26
2.8.1. Metody postępowania terapeutycznego	26
2.8.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	29
3. Wytoczne praktyki klinicznej	39
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	41
4.1. Status refundacyjny w Polsce	41
4.2. Rekomendacje agencji HTA	44
5. Aktualna praktyka kliniczna	45
6. Definiowanie problemu decyzyjnego	46
6.1. Populacja	46
6.2. Interwencja	46
6.3. Komparatory	46
6.4. Punkty końcowe	47
6.5. Metodyka badań	47
7. Charakterystyka interwencji i komparatorów	48
7.1. Daratumumab	48
7.2. Bortezomib	53
7.3. Lenalidomid	57
7.4. Deksametazon	64
Bibliografia	69
Spis tabel, wykresów i rysunków	76

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (ang. <i>Autologous stem cell transplantation</i>)
Białko M	Białko monoklonalne
CDA-AMC/CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DVRd	Daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz dotyczący jakości życia u pacjentów z chorobą nowotworową (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (ang. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IMiD	Leki immunomodulujące (ang. <i>Immunomodulatory drugs</i>)
IP	Inhibitory proteasomów (ang. <i>Proteasome inhibitors</i>)
ISS/R-ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna / Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. <i>International Staging System</i>) / (<i>Revised International Staging System</i>)
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów

MGUS	Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (ang. <i>Monoclonal gammopathy of undetermined significance</i>)
MM	Szpiczak plazmocytowy / Szpiczak mnogi (ang. <i>Multiple myeloma</i>)
MR	Rezonans magnetyczny (ang. <i>Magnetic resonance</i>)
NCCN	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w USA (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
Plazmocyty κ/λ	Plazmocyty kappa/lambda
SLIM	Akronim biomarkerów nowotworu (odsetek plazmocytów w szpiku >60%, stosunek FLC κ/λ lub λ/κ >100 przy stężeniu monoklonalnych FLC >100 mg/l, >1 zmiana ogniskowa o wymiarze ≥ 5 mm w MR) (ang. <i>Sixty, Light chains, Magnetic resonance</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (ang. <i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TK	Tomografia komputerowa
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w schemacie z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd) w terapii dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. *multiple myeloma*), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT; ang. *autologous stem cell transplantation*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu szpiczak plazmocytoowy w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego schematu DVRd oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania schematu DVRd wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. definicję PICO oraz zakres i metodykę analizy oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie schematu DVRd ze środków publicznych.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Szpiczak plazmocytowy nazywany także szpiczakiem mnogim (**MM**, ang. *multiple myeloma / plasma cell myeloma*) jest wieloetapową chorobą nowotworową wywodzącą się z komórek plazmatycznych. Charakterystyczną cechą szpiczaka plazmocytoowego jest niekontrolowana, wieloogniskowa proliferacja monoklonalnych plazmocytoów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe [1].

Nowotwory wywodzące się z komórek plazmatycznych (czyli komórek produkujących przeciwciała) to złożona grupa chorób [2]. Gammapatie monoklonalne, nazywane również dyskracjami plazmocytoowym są grupą schorzeń, dla których charakterystyczny jest rozrost pojedynczego klonu plazmocytoów wytwarzających jednorodne, czyli monoklonalne białko (białko M, paraproteina) składające się z całej cząsteczki immunoglobuliny (2 łańcuchów ciężkich tej samej klasy i z 2 łańcuchów lekkich tego samego rodzaju) lub z samego łańcucha lekkiego tego samego rodzaju, najrzadziej z samych łańcuchów ciężkich tego samego typu [3]. Gammapatie monoklonalne, według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) z 2016 roku, dzieli się na:

- gammapatie monoklonalne w przebiegu nowotworów limfoproliferacyjnych:
 - nowotwory z komórek plazmatycznych (dyskracje plazmocytoowe), a wśród nich:
 - **szpiczak plazmocytowy** [3–5],
 - inne nowotwory wydzielające immunoglobuliny, wywodzące się z limfocytów i komórek plazmatycznych,
- gammapatie monoklonalne towarzyszące innym chorobom [3].

MM jest przypisany w ramach Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) do kodu ICD-10 **C.90.0** [6].

Według opracowanej w 2018 roku przez WHO i obowiązującej od 2022 roku nowej klasyfikacji (tj. klasyfikacji ICD-11), MM jest przypisany do kodu 2A83.1 [7].

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Świat i Europa

Większość przypadków MM (90%) występuje u osób będących powyżej 50 r.ż., a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi ok. 70 lat. Nieco częściej chorują mężczyźni (M/K = 1,21) [8]. Natomiast ryzyko zachorowania u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest około 4-krotnie większe [3].

Szacuje się, że na całym świecie MM odpowiada za 1% chorób nowotworowych i 15–20% wszystkich nowotworów hematologicznych [9]. Dane epidemiologiczne zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN wskazują, że w 2022 roku odnotowano ponad 187 tys. nowych przypadków zachorowań na MM, w tym przeszło 50 tys. przypadków rozpoznano w Europie. MM był w 2022 roku przyczyną ponad 121 tys. zgonów na świecie (Tabela 1). Pięcioletnie rozpowszechnienie MM na świecie wyniosło w 2022 roku ponad 538 tys., a w Europie ponad 149 tys. przypadków (Tabela 2) [10, 11].

Tabela 1.
Zachorowania i zgony na MM na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [10, 11]

Obszar	Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.
Zachorowania						
Świat	84 147	1,5	103 805	2,1	187 952	1,8
Europa	23 662	2,3	26 430	3,4	50 092	2,8
Zgony						
Świat	54 422	0,92	66 966	1,3	121 388	1,1
Europa	15 346	1,3	16 623	1,9	31 969	1,5

ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności (ang. *age-standardized ratio*).

Tabela 2.
Rozpowszechnienie MM na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [10, 11]

Obszar	Rozpowszechnienie					
	1-roczone		3-letnie		5-letnie	
	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.
Świat	144 193	1,8	374 448	4,8	538 948	6,8
Europa	41 240	5,5	105 351	14,1	149 397	20,0

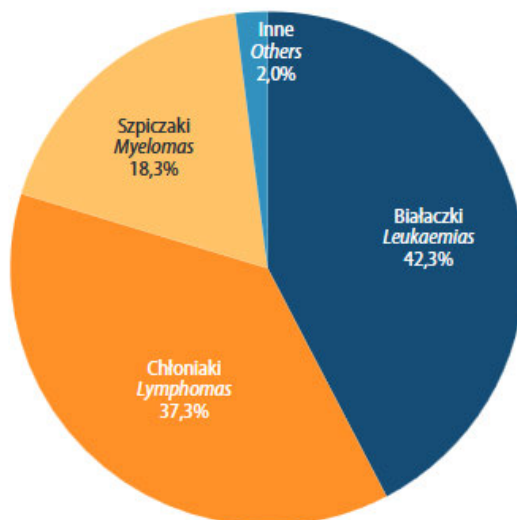
2.2.2. Polska

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2022 roku zarejestrowano blisko 11 tys. nowych przypadków nowotworów złośliwych układu chłonnego i krwiotwórczego (ICD-10: C81–C96).

Najczęstszymi nowotworami tego typu diagnozowanymi w Polsce były chłoniaki (42%% zachorowań). Niewiele mniejszy udział w zachorowaniach na nowotwory miały białaczki (37%) i trzeci w kolejności **szpiczak plazmocytowy, stanowiący blisko 1/5 diagnoz** (Wykres 1) [12].

Wykres 1.

Struktura zachorowań na nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego w 2022 roku (Dane KRN)



Źródło wykresu: KRN 2024 [12].

Dane epidemiologiczne zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN wskazują, że w Polsce w 2022 roku odnotowano ponad 2,4 tys. nowych przypadków zachorowań na MM. W 2022 roku MM był przyczyną ponad 1,7 tys. zgonów w Polsce (Tabela 3). Pięcioletnie rozpowszechnienie MM w Polsce w 2022 roku wyniosło ogółem ponad 7,2 tys. (Tabela 4) [11].

Z kolei według danych KRN w 2022 roku w Polsce odnotowano blisko 2 tys. nowych zachorowań na MM i nowotwory z komórek plazmatycznych. Odnotowano nieco więcej przypadków zachorowań i zgonów u kobiet niż u mężczyzn, ale współczynniki standaryzowane były wyższe u mężczyzn. Liczba zgonów z powodu MM w 2022 roku wyniosła ponad 1,3 tys. (Tabela 5) [13].

W opracowanym w 2019 roku raporcie NFZ przedstawiono wyniki analizy świadczeń udzielanych w latach 2016–2018 pacjentom z rozpoznaniem MM. Zgodnie z zaprezentowanymi w raporcie danymi, w 2016 roku odnotowano około 2,6 tys. nowych zachorowań na MM. Nieco więcej przypadków zachorowań odnotowywano wśród kobiet. Większość nowych rozpoznań MM odnotowano wśród osób powyżej 65. roku życia (Tabela 6). Struktura demograficzna pacjentów z MM utrzymywała się na podobnym poziomie w latach 2014–2016 (Tabela 7). Wśród nowo zdiagnozowanych chorych z MM odnotowano nieznaczną przewagę kobiet oraz pacjentów w wieku ≥ 65 lat. W latach 2014–2016 odnotowano wzrost liczby pacjentów w wieku >40 lat, u których zdiagnozowano MM w przeliczeniu na 100 tys. ludności, a szczególnie u mężczyzn w wieku ≥ 75 lat (Wykres 2) [14].

Tabela 3.

Zachorowania i zgony na MM w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [11]

Źródło	Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.
Zachorowania						
GLOBOCAN 2022	1 288	2,5	1 145	3,1	2 433	2,8
Zgony						
GLOBOCAN 2022	920	1,6	867	2,2	1 787	1,9

ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności (ang. age-standardized ratio).

Tabela 4.

Rozpowszechnienie MM w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [11]

Płeć	Rozpowszechnienie					
	1-letnie		3-letnie		5-letnie	
	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.
Kobiety	1 046	5,4	2 691	13,8	3 838	19,7
Mężczyźni	927	5,1	2 384	13,0	3 393	18,6
Ogółem	1 973	5,2	5 075	13,5	7 231	19,2

Tabela 5.

Zachorowania i zgony z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotworów z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90) w Polsce w 2022 roku (KRN) [13]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	Liczba zachorowań	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]*	Liczba zgonów	Współczynnik standaryzowany [na 100 tys. osób/rok]*
Kobiety	1029	4,91	683	3,18
Mężczyźni	957	6,17	628	4,52
Ogółem	1986	5,42	1311	3,66

* Standaryzacja na populację europejską.

Tabela 6.

Nowe zachorowania oraz struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów z MM w Polsce w latach 2014–2016 (Raport NFZ 2019 – na podstawie danych NFZ) [14]

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

Tabela 7.

Liczba rozpoznanych osób w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i grup wiekowych w Polsce w latach 2014–2016 (Raport NFZ 2019 – na podstawie danych NFZ i GUS) [14]

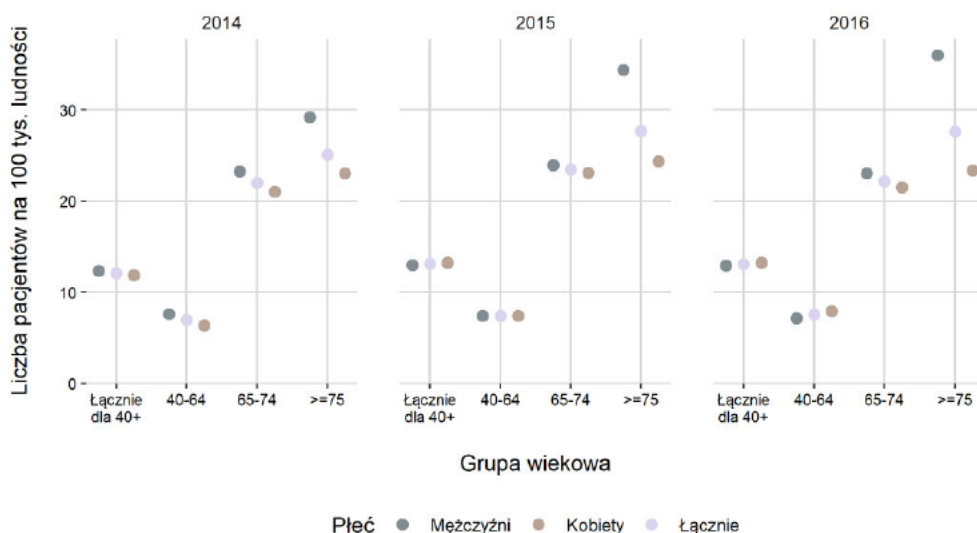
Rok	Grupy wiekowe pacjentów							
	Łącznie dla wieku 40+		40–64 lat		65–74 lat		75+ lat	
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
2016	13,23	12,94	7,95	7,18	21,49	23,05	23,38	35,97
2015	13,26	12,98	7,45	7,42	23,10	23,96	24,34	34,40

Rok	Grupy wiekowe pacjentów							
	Łącznie dla wieku 40+		40–64 lat		65–74 lat		75+ lat	
	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

GUS – Główny Urząd Statystyczny.

Wykres 2.

Liczba rozpoznanych osób w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i grup wiekowych w Polsce w latach 2014–2016 (Raport NFZ 2019 – na podstawie danych NFZ i GUS) [14]



Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ, GUS

GUS – Główny Urząd Statystyczny.
Źródło wykresu: Raport NFZ 2019 [14].

Dostępne są ponadto dane NFZ dotyczące liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytowy) lub ICD-10: C90 (szpiczak plazmocytowy i nowotwory z komórek plazmatycznych) określonym jako rozpoznanie główne i/lub współistniejące, dostępne w szeregu analiz weryfikacyjnych. Zgodnie z tymi danymi pacjentów z rozpoznaniem MM (ICD-10:C90.0) było od prawie 10,5 tys. w 2018 roku do nieco ponad 12 tys. w 2024 roku. Ponad 6 tys. chorych w 2024 roku miało rozpoznanie ICD-10: C90. Podkreślić należy, że przedstawione dane obejmują jednak wszystkich pacjentów bez względu na rodzaj stosowanej terapii, jak również linię leczenia (Tabela 8) [15–19]. W analizie weryfikacyjnej dla leku Abecma (idekabtagen wikleucel) zwrócono uwagę, że na przestrzeni ostatnich lat odnotowuje się coroczny wzrost liczby chorych z MM, którzy mają rozpoznanie ICD-10: C90.0 oraz ICD-10: C90 [20].

Tabela 8.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem MM (ICD-10: C90.0 lub ICD: C90, AOTMiT, NFZ)

Źródło (rok publikacji)	MM jako rozpoznanie	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025 ^c
AWA Imnovid (2021) [15]	Główne i/lub współistniejące	10 452	10 980	8877 ^a	–	–	–	–	–
AWA Darzalex (2022) [16]	Główne lub współistniejące	12 666	13 183	12 902	10 681 ^b	–	–	–	–
AWA Empliciti (2022) [17]	Główne i/lub współistniejące	10 452	10 980	10 841	11 100	–	–	–	–

Źródło (rok publikacji)	MM jako rozpoznanie	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025 ^c
AWA Sarclisa (2022) [18]	Główne i/lub współlistniejące	10 452	10 980	10 841	11 100	–	–	–	–
AWA Kyprolis (2023) [19]	Główne i/lub współlistniejące	10 452	10 980	10 841	11 100	–	–	–	–
AWA Abecma (2025) [20]	Rozpoznanie ICD-10: C90.0	–	–	–	10 261	10 863	11 541	12 285	9 081
	Rozpoznanie ICD-10: C90	–	–	–	6 150	6 280	6 290	6 344	2 963

AWA – analiza weryfikacyjna

a) Dane za rok 2020 obejmują tylko pierwsze półrocze tj. od początku stycznia do końca czerwca.

b) Dane za rok 2021 obejmują tylko pierwsze półrocze tj. od początku stycznia do końca czerwca.

c) Dane za rok 2025 obejmują I kwartał 2025 roku tj. miesiące styczeń–marzec.

W analizach weryfikacyjnych dla teklistamabu (Tecvayli), talkwetamabu (Talvey), elranatamabu (Elrexfio) oraz idekabtagenu wikleucelu (Abecma) przedstawiono dane uzyskane z statystyk NFZ, dotyczące liczby pacjentów z MM leczonych w latach 2017–2024 w ramach programu lekowego B.54 („Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”). W 2024 roku w programie lekowym B.54 uczestniczyło blisko 4 tys. pacjentów (Tabela 9) [20–23]. W ramach programu lekowego B.54 w 2024 roku najwięcej pacjentów otrzymywało daratumumab podawany podskórnie (3213 chorych) [20].

Tabela 9.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54.

Populacja	Źródło	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023 ^a	2024
Wszyscy pacjenci leczeni w ramach programu	AWA Elrexfio (2024) [22], AWA Tecvayli (2023) [21]	1449	1662	2213	2481	2692	3401	2416	–
	AWA Talvey (2024) [23]	1456	1670	2219	2491	2710	3412	2440	–
	AWA Abecma (2025) [20]	–	–	–	–	2692	3401	2416	3984

a) Od 1 stycznia 2023 roku lenalidomid podlega finansowaniu w ramach katalogi chemioterapii, co może być potencjalną przyczyną spadku liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54. [24].

Zgodnie z danymi z raportu NFZ z 2019 roku, około 70% pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytoowym nie kwalifikuje się do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych szpiku (ASCT) [14].

2.3. Etiologia, patogeneza oraz czynniki ryzyka rozwoju choroby

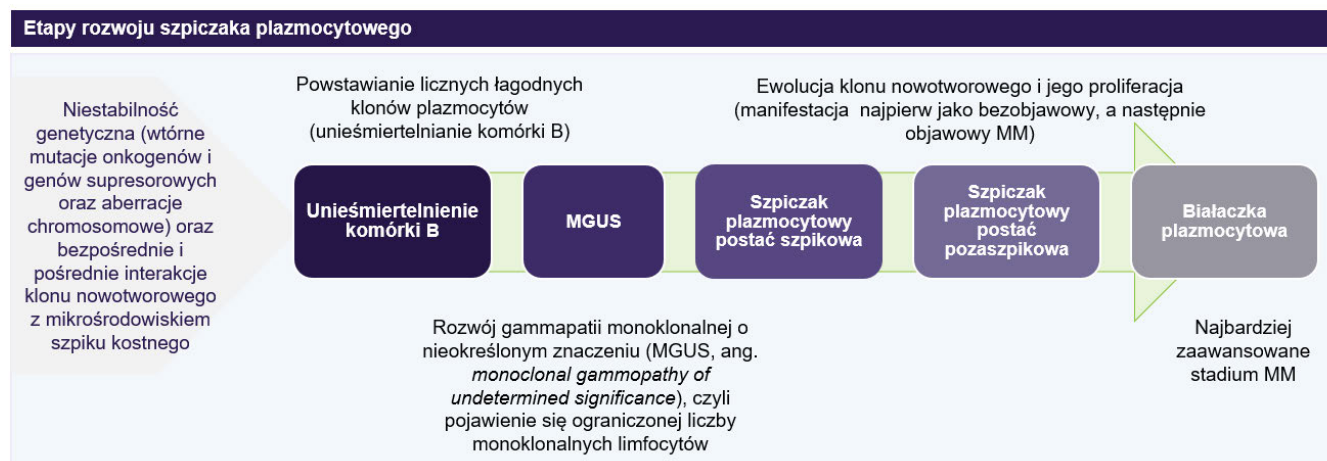
MM powstaje w wyniku onkogennej transformacji pojedynczej komórki plazmatycznej, co skutkuje jej nadmierną proliferacją i późniejszą ekspansją klonalną. Etiologia MM nie jest jasna, a czynnikami ryzyka mogą być zarówno ekspozycje środowiskowe jak i zdarzenia genetyczne [25]. Ryzyko zachorowania na MM u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest około 4-krotnie większe niż u pozostałych osób. Wpływ na powstanie choroby może mieć ponadto długotrwała stymulacja antygenowa

w przebiegu infekcji bakteryjnych lub wirusowych, jak również długotrwała ekspozycja na promienie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin oraz inne substancje toksyczne stosowane w przemyśle chemicznym [8, 26].

Jak zaznaczono w definicji choroby, MM jest chorobą przebiegającą wieloetapowo (Rysunek 1):

- Początkowy etap choroby polega na powstawianiu licznych łagodnych klonów plazmocytów (unieśmiertelnianie komórki B) i jest najprawdopodobniej konsekwencją ciągłej stymulacji antygenowej związanej z zakażeniami, chorobami przewlekłymi lub też ekspozycją na karcynogeny chemiczne oraz promieniowanie.
- Kolejno, dochodzi do rozwoju gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), czyli pojawienia się ograniczonej liczby monoklonalnych limfocytów, najprawdopodobniej jako efekt translokacji obejmującej różne onkogeny oraz sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGH, ang. *immunoglobulin heavy chain*).
- Następnie u części chorych na MGUS (ok. 0,5–1%) dochodzi do dalszej ewolucji klonu nowotworowego i jego proliferacji, co manifestuje się najpierw jako bezobjawowy, a kolejno objawowy MM [8].
- Komórki MM wywodzą się więc z limfocytów B, które w ośrodkach rozmnażania przeszły proces somatycznej hiperstymulacji i rearanżacji genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin (IGH, ang. *immunoglobulin heavy chain*), czego efektem była transformacja nowotworowa plazmocytów. Przejściu MGUS w MM sprzyjają niestabilność kariotypu oraz dodatkowe aberracje genetyczne obejmujące geny MYC, BRAF, KRAS oraz NRAS. Końcowym, najbardziej zaawansowanym stadium MM jest wystąpienie białaczki plazmocytoowej [1, 26].

Rysunek 1.
Etapy rozwoju MM (opracowanie własne na podstawie [1, 26])



2.4. Rozpoznanie

2.4.1. Diagnostyka

Kryterium rozpoznania MM jest potwierdzenie obecności klonalnych plazmocytoów za pomocą badania immunofenotypowego szpiku lub badania immunohistochemicznego trepanobiopsji, bądź biopsji tkankowej pozaszpikowego guza plazmocytoowego. Istotą oceny klonalności jest wykazanie zaburzonej proporcji plazmocytoów kappa dodatnich do plazmocytoów lambda dodatnich [8].

Obecność białka monoklonalnego (białka M) nie jest niezbędna do rozpoznania MM. W celu detekcji białka monoklonalnego wykonuje się badanie elektroforezy oraz immunofiksację surowicy i moczu, a ponadto ilościową ocenę stężenia immunoglobulin klasy G, A, D i M w surowicy.

Badania w kierunku wykrycia objawów narządowych są niezbędne w celu podjęcia decyzji o wdrożeniu leczenia. Definicje uszkodzenia narządowego związanego z MM według zmodyfikowanych kryteriów rozpoznania IMWG z 2014 roku (SLiM CRAB) zaprezentowano poniżej (Tabela 10) [8].

Zgodnie z kryteriami rozpoznania IMWG, MM objawowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności klonalnego nacieku patologicznych plazmocytoów w szpiku kostnym (>10%) oraz co najmniej jednego z objawów narządowych zależnych od choroby – tj. objawu, który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytoów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą (objawy CRAB i SLiM). MM bezobjawowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności klonalnego nacieku patologicznych plazmocytoów w szpiku kostnym (10–60%), i/lub białka monoklonalnego w surowicy (≥ 30 g/l) i/lub moczu (≥ 500 mg/24h) oraz braku objawów narządowych zależnych od choroby (objawy CRAB i SLiM) [8].

Choroba mierzalna oznacza: białko M w surowicy ≥ 10 g/l, białko M w moczu ≥ 200 mg/24h, klonalne wolne łańcuchy lekkie w surowicy (sFLC, ang. *serum free light chains*) ≥ 100 mg/l (pod warunkiem nieprawidłowego stosunku κ/λ). sFLC służą do oceny odpowiedzi wyłącznie w przypadkach bez mierzalnego białka M zarówno w surowicy, jak i w moczu [27].

Tabela 10.
Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym (SLiM CRAB) [8]

Kryterium	Opis
C (Calcium – wapń)	Stężenie wapnia w surowicy $> 0,25$ mmol/l (> 1 mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub $> 2,75$ mmol/l (> 11 mg/dl)
R (Renal isufficiency – niewydolność nerek)	Stężenie kreatyniny w surowicy > 177 μ mol/l (> 2 mg/dl) lub klirens kreatyniny < 40 ml/min (mierzony lub wyliczony)
A (Anemia – niedokrwistość)	Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub < 10 g/dl
B (Bones – kości)	Jedno lub więcej ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (CT) lub badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT)
S (Sixty – 60)	Odsetek klonalnych plazmocytoów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%

Kryterium	Opis
Li (Light Chains – łańcuchy lekkie)	Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (ang. <i>involved/uninvolved</i>) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego przy pomocy metody opartej o przeciwciała poliklonalne (Binding Site, UK) co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy (ang. <i>involved</i>) wynosi co najmniej 100 mg/l
M (Magnetic Resonanse – tomografia)	Obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca (<i>Whole Body STIR</i>) o wymiarze co najmniej 5 mm każdy

Nieodzownym elementem diagnostyki MM służącym także określeniu czynników prognostycznych choroby są badania cytogenetyczne. Na podstawie wieloletnich doświadczeń zidentyfikowano określone aberracje w plazmocytach szpiku wpływające na rozwój choroby. Do wykrywania specyficznych zmian w chromosomach komórek MM stosuje się fluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (FISH; ang. *Fluorescence in situ hybridization*). [8, 28].

2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne MM uzupełniane jest oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby, jak również określeniem czynników prognostycznych, które stanowią nieodłączny element procesu diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na MM. Aktualnie do oceny zaawansowania MM najczęściej stosuje się skale, które mają również znaczenie rokownicze i są to:

- Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ISS, ang. *International Staging System*; Tabela 11),
- Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna wg pierwszej i drugiej rewizji (R-ISS i R2-ISS, ang. *Revised International Staging System*; Tabela 12, Tabela 13) [8].

Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku pozwala na zaklasyfikowanie pacjentów do dwóch grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie) i małego (standardowe) (Tabela 14) [8].

W toku diagnozowania i oceny zaawansowania MM przeprowadzana jest ocena stanu sprawności pacjenta, wykorzystując do tego skalę ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) nazywaną też skalą WHO-Zubroda. W ramach skali ECOG określa stan sprawności o stopniu 0 do 5, gdzie 0 oznacza prawidłową sprawność, a 5 oznacza zgon chorego (Tabela 15) [29].

Tabela 11.
Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [27, 30]

Stopień	Kryteria		Mediana czasu przeżycia
	β2 mikroglobulina w surowicy (mg/l)	Albumina w surowicy (g/l)	
ISS 1	<3,5	≥35	62 mies.
ISS 2	<3,5	<35	44 mies.
	3,5–5,5	niezależnie	
ISS 3	>5,5	niezależnie	29 mies.

Tabela 12.

Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (R-ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [8, 26, 27, 30]

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

GGN – górna granica normy; FISH – badanie hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (ang. *fluorescent in situ hybridization*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*). a) W interfazowym badaniu hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH): del(17p) lub t(4;14) lub t(14;16).

Tabela 13.

Druga rewizja kryteriów ISS (R2-ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [8, 31]

Stopień	Funkcja ryzyka ^a	Kryteria	Mediana OS	Mediana PFS
R2-ISS 1	Niskie: • 0 punktów	- Brak ISS w stadium 2 lub 3, - LDH w surowicy ≤GGN, - Nie wykryto del(17p), t(4;14), 1q+	NR	68 mies.
R2-ISS 2	Nisko-pośrednie: • 0,5–1 punktów	- ISS w stadium 2 lub - LDH w surowicy >GGN lub - Wykryto: del(17p) lub t(4;14) lub 1q+	109,2 mies.	45,5 mies.
R2-ISS 3	Pośrednio-wysokie: • 1,5–2,5 punktów	Dowolna kombinacja cech wysokiego ryzyka, która odpowiada wynikowi 1,5–2,5 punktów	68,5 mies.	30,2 mies.
R2-ISS 4	Wysokie: • 3–5 punktów	Dowolna kombinacja cech wysokiego ryzyka, która odpowiada wynikowi 3–5 punktów	37,9 mies.	19,9 mies.

GGN – górna granica normy; LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); NR – nie osiągnięto.

a) Funkcja ryzyka przypisana do każdej cechy ryzyka zgodnie z jej wpływem na OS: ISS 3 – 1,5 pkt., ISS 2 – 1 pkt., del(17p) – 1 pkt., t(4;14) – 1 pkt., podwyższone stężenie LDH >GGN – 1 pkt., 1q+ – 0,5 pkt.

Tabela 14.

Grupy ryzyka cytogenetycznego w MM wg MayoClinic, IMWG [8] oraz IMS-IMWG 2024 [32]

Duże/Wysokie ryzyko cytogenetyczne	Małe/Standardowe ryzyko genetyczne
Grupy ryzyka wg MayoClinic (mSMART 3.0)	
Występowanie następujących aberracji:	
- t(4;14), - t(14;16), - t(14;20), - Del 17p, - Mutacja TP53, - Amp 1q, - R-ISS 3, - wysoki indeks proliferacyjny – komórki plazmatyczne w fazie S, - niekorzystna sygnatura w met. GEP, „double hit”: dowolne 2 anomalie wysokiego ryzyka, „triple hit”: dowolne 3 lub więcej anomalie genetyczne wysokiego ryzyka	Występowanie wszystkich innych aberracji niż w przypadku wysokiego ryzyka, w tym: - trisomie chromosomów nieparzystych, - t(11;14) - t(6;14)
Grupy ryzyka według IMWG	
- niekorzystna sygnatura w met GEP, - cytogenetyka: del(13p), - kariotyp niehiperdiploidalny	Inne zmiany, w tym: - t(6;14), - t(11;14)
Duże/Wysokie ryzyko cytogenetyczne wg IMS-IMWG 2024	
- Del 17p^a i/lub mutacja TP53^b, - t(4;14), t(14;16) lub t(14;20), współwystępujące z +1q^c i/lub del(1p32), - Monoalleliczna del(1p32) wraz z Amp 1q lub bialleliczna del(1p32), - Wysoki poziom β2-mikroglobuliny (>5,5 mg/dL) przy prawidłowym poziomie kreatyniny (<1,2 mg/dL).	–

GEP – badanie profilu ekspresji genów.

a) Frakcja klonów nowotworowych ≥20%, na podstawie analiz przeprowadzonych na komórkach CD138-dodatnich/izolowanych.

b) Ocena przy użyciu metody opartej na sekwencjonowaniu nowej generacji.

c) +1q odnosi się do obecności 3 kopii lub amplifikacji (obecność ≥4 kopii) długiego ramienia chromosomu 1.

Tabela 15.
Skala ECOG (inaczej nazywana skalą WHO Zubroda) do oceny stanu sprawności pacjenta chorego na nowotwór [29]

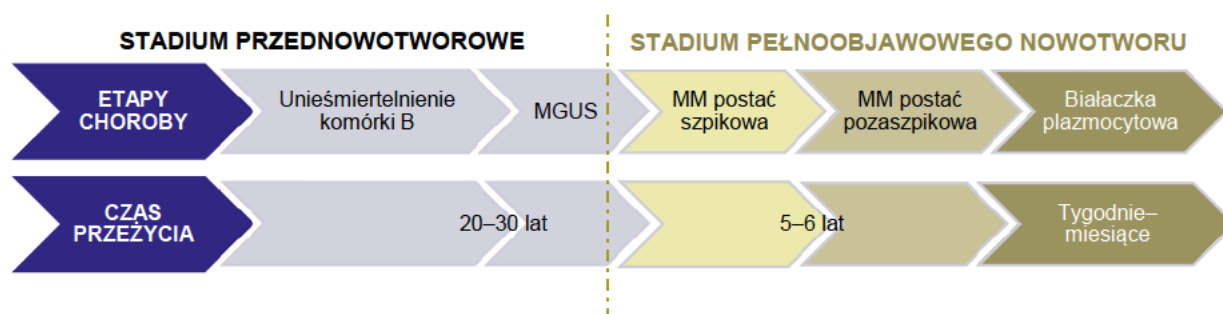
Stopień sprawności	Charakterystyka
0	Prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu więcej niż połowy dnia
4	Konieczność stałej opieki osoby drugiej z powodu choroby, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu całego dnia
5	Zgon

2.5. Obraz kliniczny i przebieg choroby

MM stanowi przebiegającą wieloetapowo chorobę nowotworową wywodzącą się z komórek linii B w końcowym etapie różnicowania, dla której charakterystyczna jest niekontrolowana, wieloogniskowa proliferacja monoklonalnych plazmocytoów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty, powodujących uszkodzenia narządowe [1, 8].

Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20–30 lat, a w niektórych przypadkach nawet dłużej (Rysunek 2) [1].

Rysunek 2.
Etapy przebiegu MM oraz czas przeżycia chorych [1]



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

Objawy MM są wynikiem:

- postępującego zastępowania prawidłowego utkania szpiku przez patologiczne plazmocyty (rozrost komórek nowotworowych), powodującego niewydolność hematopoezy i jej konsekwencje kliniczne (cytopenie obwodowe, zmniejszenie tolerancji wysiłku i upośledzenie odporności),
- wydzielania przez komórki szpiczakowe białka M, powodującego wystąpienie niewydolności nerek i/lub zespołu nadlepkkości,
- wydzielania przez komórki szpiczakowe cytokin prozapalnych stymulujących osteoklasty, co prowadzi do resorpcji kostnej ujawniającej się jako bóle kostne i ogniska osteolityczne, patologiczne złamania, uogólniona osteoporoza lub osteopenia oraz podwyższone stężenie wapnia w surowicy,
- predyspozycji do nawracających zakażeń wynikającej z upośledzenia odporności komórkowej, obniżonego stężenia poliklonalnych immunoglobulin, a w zaawansowanych przypadkach również neutropenii [1, 26].

Najbardziej typową manifestacją kliniczną MM są bóle kostne dotykające nawet 80% chorych w czasie rozpoznania, wywołane przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości (np. kompresyjne złamania kręgow). Bóle kostne najczęściej zlokalizowane są w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa, rzadziej w czaszce i kościach długich. Choroba kostna jest przyczyną hiperkalcemii (zbyt duże stężenie wapnia we krwi), która objawia się występowaniem anoreksji, nudności, bólów brzucha, zaparc, senności, nadmiernym pragnieniem, zaburzeniem rytmu serca. U $\frac{3}{4}$ chorych na MM występuje niedokrwistość. Jej występowanie objawia się zmęczeniem, osłabieniem, spadkiem tolerancji wysiłku fizycznego, tachykardią, niewydolnością serca, objawami wieńcowymi oraz problemami z koncentracją. Częstym objawem MM jest też niewydolność nerek – w zależności od źródeł może pojawiać się u 20–50% chorych (Rysunek 3). Niespecyficzność objawów klinicznych jest przyczyną częstych rozpoznań MM w bardzo zaawansowanym stadium [1, 33].

Rysunek 3.
Najczęstsze objawy MM [1, 33]

Bóle kostne – najbardziej typowy objaw (60–80% pacjentów)

Niedokrwistość (60–75% pacjentów)

Niewydolność nerek (do 20–50% pacjentów)

Hiperkalcemia i jej następstwa (u ok. 10–20% chorych)

Nawracające zakażenia bakteryjne i wirusowe – nawet 10 razy częściej niż u pacjentów bez szpiczaka plazmocytozy

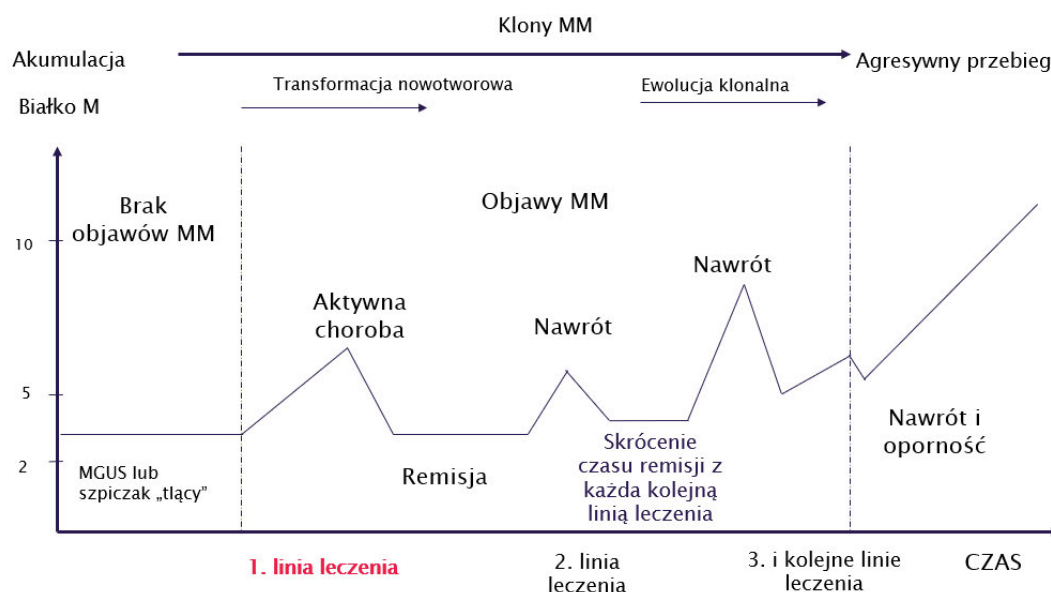
Pomimo rozwoju nowych metod leczenia, MM ma charakter progresywny. U większości pacjentów prędzej czy później dochodzi do nawrotu choroby, skracania czasu remisji i ostatecznie do oporności na stosowane do tej pory schematy leczenia (Rysunek 4). Wobec braku możliwości całkowitego wyleczenia MM obecne wysiłki terapeutyczne klinicystów koncentrują się na poprawie parametrów takich jak długość przeżycia całkowitego, przeżyciu wolnym od progresji choroby oraz jakością życia

chorych. Duże zainteresowanie pacjentów jak i lekarzy budzi wydłużenie okresów nie wymagających leczenia i przekształcenie MM w chorobę o charakterze przewlekłym [33, 34].

Stąd niezwykle istotne staje się udostępnienie pacjentom skutecznej terapii, która już od pierwszej linii leczenia umożliwi znaczne wydłużenie czasu remisji.

Rysunek 4.

Przebieg MM z uwzględnieniem nawrotów i czasu remisji choroby (opracowanie własne na podstawie Kurtin 2013) [34]



2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

WPLYW CHOROBY NA JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW

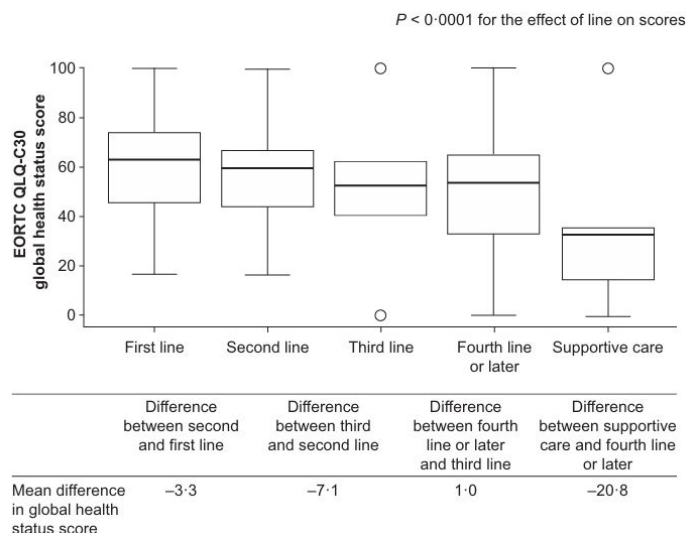
MM jest związany z najniższym poziomem jakości życia spośród wszystkich nowotworów hematologicznych. Objawy choroby, jej powikłania i zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia prowadzą do obniżenia funkcji fizycznych oraz obniżenia emocjonalnego samopoczucia pacjentów. Należy zaznaczyć, że wprowadzenie leków o zwiększonej skuteczności przełożyło się na dłuższe życie pacjentów z powikłaniami MM, dlatego też obecnie większy nacisk kładzie się na długoterminowy wpływ nowych terapii na jakość życia chorych [35, 36].

W przeglądzie literatury z 2014 roku wykazano, że jakość życia pacjenta z MM z każdym kolejnym rokiem ulega istotnemu statystycznie pogorszeniu ($p < 0,05$). Ponadto bardziej zaawansowane stadia choroby są istotnym czynnikiem prognostycznym gorszej jakości życia związanej z odczuwanym zmęczeniem ($p < 0,01$) [37]. W obserwacyjnym, przekrojowym, wielośrodkowym badaniu z udziałem 402 francuskich pacjentów z objawowym MM wyniki dotyczące jakości życia mierzone za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 z każdą kolejną linią leczenia ulegały istotnemu statystycznie pogorszeniu (Wykres 3) [38]. W przekrojowym badaniu Robinson 2016, analizowano dane pochodzące

z sześciu randomizowanych badań klinicznych (N = 2561). Wykazano, że nowo zdiagnozowani pacjenci z MM uzyskują niższe średnie wyniki dla ogólnego stanu zdrowia (wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30), w porównaniu z wynikami uzyskanymi przez dorosłych pacjentów w populacji ogólnej (Wykres 4). **Opóźnienie progresji choroby i wydłużenie okresów remisji ma kluczowe znaczenie dla poprawy jakości życia pacjentów z MM [39].**

Wykres 3.

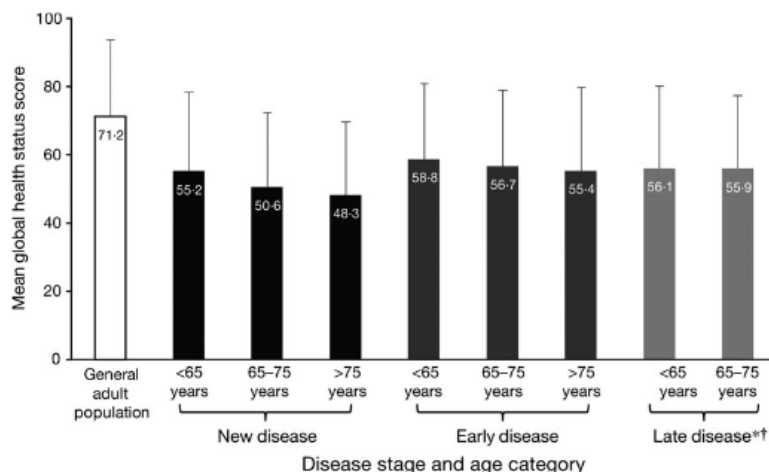
Globalna ocena jakości życia przeprowadzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zależności od linii leczenia [38]



Źródło wykresu: Despiégl 2019.

Wykres 4.

Średnie^a wyniki dla ogólnego stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w ogólnej populacji dorosłych (EORTC) oraz w populacji MM (w zależności od stadium choroby i grupy wiekowej)^b [39]



EORTC – Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*).

* Nie przedstawiono wyników, ponieważ podgrupa chorych >75 lat liczyła jedynie 10 pacjentów.

a) Słupki błędów na wykresie przedstawiają odchylenie standardowe od średniej.

b) Nowo zdiagnozowani pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu i nowo zdiagnozowani chorzy niekwalifikujący się do przeszczepu byli analizowani łącznie.

Źródło wykresu: Robinson 2016.

Szczególnie obciążający dla pacjentów z MM jest sam nawrót choroby. Wyniki obserwacyjnego badania z udziałem 50 pacjentów z nawrotowym i/lub opornym MM wykazały, że bardziej negatywne odczucia związane z chorobą są odczuwane podczas jej nawrotu. Ponadto pacjenci zgłaszali pogorszenie kilku

czynników fizycznych i psychologicznych podczas zmiany stadium choroby ze stabilnej na nawrót lub progresję. Niektóre z tych czynników obejmowały pogorszenie poziomu energii, koncentracji, zdolności do wykonywania codziennych czynności, zmęczenia, aktywności społecznej i ogólnej jakości życia. Nawrót MM dotyczy zarówno sfery życia emocjonalnego, fizycznego jak i relacji z przyjaciółmi oraz bliską rodziną (Rysunek 5) [40].

Rysunek 5.

Sfery życia obciążone nawrotem MM (opracowanie własne na podstawie [40])



OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE

Obciążenie ekonomiczne towarzyszące wystąpieniu MM jest związane nie tylko z kosztami leczenia, ale również z kosztami wynikającymi z utraconej produktywności ze względu na absencję chorobową, bądź przedwczesny zgon.

W badaniu ankietowym Gatopoulou 2022 przeprowadzonym we Francji, Hiszpanii, Niemczech oraz Włoszech wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM oraz ich opiekunów wykazano, że mediana całkowitych kosztów bezpośrednich (2019 rok), które zostały poniesione w ciągu 9 mies. od diagnozy MM u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT wyniosła €17 218 [41].

W retrospektywnym kohortowym badaniu Borget 2022 analizowano dane pochodzące z bazy danych francuskiego narodowego funduszu zdrowia (SNDS, fr. *Système National des Données de Santé*) z lat 2014–2019. Obejmowały one dane dla blisko 41 tys. pacjentów z MM. Średnie całkowite koszty w 1. linii leczenia pacjentów z MM, którzy nie kwalifikowali się do ASCT i którzy rozpoczęli leczenie w latach 2014–2019 roku mieściły się w zakresie od blisko €32 tys. do niemal €80 tys. (Tabela 16). Zgodnie z danymi pochodzącymi z SNDS, u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT w 2017 roku ½ poniesionych średnich całkowitych kosztów w 1. linii leczenia stanowiły wydatki związane z lekami, a nieco ponad 1/3 stanowiły koszty związane z hospitalizacją (Tabela 17, Wykres 5) [42].

Zgodnie ze szwedzkimi oraz holenderskimi badaniami obserwacyjnymi największe koszty bezpośrednie związane z leczeniem MM generowane są przez hospitalizację oraz koszty podawanych terapii. Koszty pośrednie MM wiążą się natomiast z trudnościami związanymi z pracą zawodową pacjentów. Wyniki przeprowadzonej w ramach jednego z międzynarodowych badań klinicznych ankiety dotyczącej ekonomicznego obciążenia pacjentów wykazały, że choroba wpływa na życie zawodowe pacjentów z MM. Z 263 zapytanych za pośrednictwem personelu medycznego pacjentów tylko 11% aktualnie pracowało zawodowo. Prawie połowa (48%) nie pracowała ze względu na obecność choroby, a prawie 1/3 (32%) pacjentów przeszła na wcześniejszą emeryturę z powodu choroby (Tabela 18). Wyniki przytoczonego badania wskazują, że MM prowadzi do ograniczenia życia zawodowego pacjenta, w tym również zmusza do przejścia na świadczenia takie jak emerytura lub renta [43].

Tabela 16.
Średnie całkowite koszty (€) w 1. linii leczenia pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT we Francji (SNDS, lata 2014–2019) (Borget 2022) [42]

Rok	Cenzurowani pacjenci*		Koszty (€)
	Liczba (n)	Odsetek (%)	
2014	n = 1 066	14%	€79 775
2015	n = 1 368	18%	€77 608
2016	n = 2 097	26%	€77 504
2017	n = 3 068	36%	€75 561
2018	n = 4 546	51%	€64 923
2019	n = 6 966	79%	€31 987

* Autorzy publikacji wskazali, odsetek cenzurowanych pacjentów nie powinien przekraczać 50%, w związku z tym dane dla lat 2018–2019 należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 17.
Średnie całkowite koszty (€) w 1. linii leczenia pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT w 2017 roku we Francji (SNDS, Borget 2022) [42]

Poniesione koszty	Koszty (€)
Ogółem	€75 561
Leki	€37 905
Opieka szpitalna (nie uwzględniono leków)	€25 487
Konsultacje	€3 898
Transport	€3 299
Badania laboratoryjne + urządzenia medyczne + procedury medyczne (wykonane poza szpitalem)	€2 999
Oplaty dzienne + renty + rekompensaty związane z alokacją pacjenta	€1 304
Inna opieka pozaszpitalna	€669

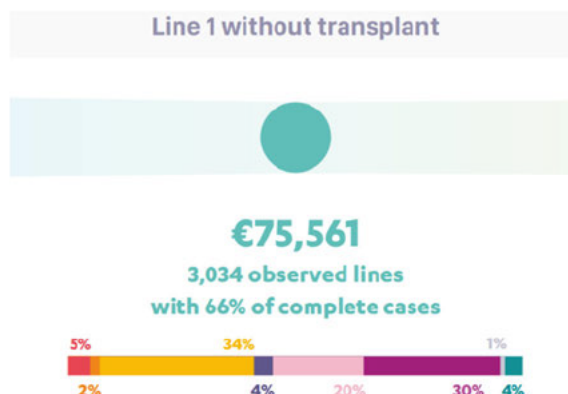
Tabela 18.
Charakterystyka zawodowa pacjentów z MM (którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia) poddanych badaniu ankietowemu (Robinson 2017) [43]

Charakterystyka zawodowa	n/N (%)
Pacjenci obecnie pracujący	28/260 (11%)
Pacjenci pracujący w pełnym wymiarze godzinowym	18/28 (64%)
Pacjenci nie pracujący z powodu choroby	110/228 (48%)
Pacjenci na emeryturze	184/231 (80%)

Charakterystyka zawodowa	n/N (%)
Pacjenci, którzy przeszli na emeryturę z powodu choroby	59/184 (32%)
Pacjenci, którzy przeszli na świadczenie rentowe z powodu choroby	95/256 (37%)

Wykres 5.

Średnie całkowite koszty (€) w 1. linii leczenia pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT w 2017 roku we Francji (SNDS) [42]



Źródło wykresu: Borget 2022 [42].

Poniesione koszty oznaczono kolorami: czerwony – konsultacje, pomarańczowy – opłaty dzienne + renty + rekompensaty związane z alokacją pacjenta, żółty – opieka szpitalna (nie uwzględniono leków), ciemnofioletowy – badania laboratoryjne + urządzenia medyczne + procedury medyczne (wykonane poza szpitalem), różowy – leki (otrzymane w szpitalu), fioletowy – leki (otrzymane poza szpitalem), szary – inna opieka pozaszpitalna, zielony – transport.

Zachorowanie na MM ma także wpływ na życie zawodowe pacjentów oraz koszty pośrednie związane ze świadczeniami społecznymi jak m.in. renty. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w Polsce w 2024 roku MM, a konkretniej wskazanie ICD-10: C90 było powodem wydania ponad 3 tys. zaświadczeń dotyczących zwolnień lekarskich co przełożyło się ponad 64 tys. dni absencji chorobowej pracowników. Z powodu MM wydano w 2024 roku 118 pierwszorazowych orzeczeń rentowych, natomiast ponowne orzeczenia rentowe z tytułu niezdolności do pracy w latach 2019–2024 były wydawane u 312–379 chorych na MM (Tabela 20) [44].

Tabela 19.

Świadczenia ZUS wydane w latach z powodu MM (ICD-10 C90.0) [44]

Rodzaj świadczenia ZUS		Liczba wydanych zaświadczeń					
		2019 rok	2020 rok	2021 rok	2022 rok	2023 rok	2024 rok
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	2673	2567	2565	2605	2924	3339
	Liczba dni absencji chorobowej	55 137	58 348	54 955	53 532	57 987	64 216
Orzeczenie rentowe (pierwszorazowe)		136	162	148	148	167	118
Orzeczenie rentowe (ponowne)		312	379	355	371	347	354

2.7. Rokowanie

MM jest chorobą nieuleczalną i pomimo stosowania coraz skuteczniejszych terapii po pewnym czasie choroba nawraca lub występuje oporność na wcześniej stosowane leczenie. Odpowiedź na 1. linię

leczenia u większości chorych przekracza okres 3 lat, jednak czas trwania odpowiedzi na leczenie skraca się po wystąpieniu każdego kolejnego nawrotu, bądź progresji MM [8].

Przeżycie pacjentów z objawowym MM od momentu diagnozy bez leczenia wynosi nie więcej niż 1 rok [27]. Zastosowanie leczenia umożliwia uzyskanie remisji choroby, wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego u większości chorych z MM [27, 30].

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią MM nie przekraczała dawniej 3 do 4 lat, natomiast dzięki wprowadzeniu nowych leków (leków immunomodulujących – IMiD, ang. *immunomodulatory drugs*; inhibitorów proteasomu – IP, ang. *proteasome inhibitors*), wydłużyła się nawet do 5–7 lat. Szacuje się, że dzięki nowym lekom, w tym w szczególności wprowadzeniu do leczenia przeciwciał monoklonalnych takich jak np. daratumumab, mediana przeżycia chorych, u których obecnie rozpoznaje się MM wyniesie 10 lat [20, 27, 30, 45, 46].

Rokowanie pacjentów z MM w znacznym stopniu zależne jest od stadium zaawansowania choroby oraz występowania niekorzystnych zmian cytogenetycznych określanych mianem zmian dużego ryzyka według ISS lub R-ISS (Rozdz. 2.4.2: Tabela 11, Tabela 12 i Tabela 13). Według aktualnych danych *American Cancer Society*, mediana przeżycia chorych na MM w I, II i III stadium według ISS wynosi odpowiednio:

- ISS 1 – 62 miesiące,
- ISS 2 – 44–45 miesięcy,
- ISS 3 – 29 miesięcy [27, 30].

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

- niekorzystnych pod względem rokowniczym zmian cytogenetycznych dużego ryzyka (del(17p) lub t(4;14) lub t(14;16) stwierdzonych w badaniu hybrydyzacji fluorescencyjnej in situ – FISH, ang. *fluorescent in situ hybridization*) lub
- zwiększonej aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*) w surowicy [27, 30].

Odsetek chorych z 5-letnim przeżyciem w stadium III (R-ISS 3) wynosi zaledwie 40%, podczas gdy w stadium I (R-ISS 1), dla którego nie jest charakterystyczne występowanie niekorzystnych zmian cytogenetycznych dużego ryzyka ani zwiększonej aktywności LDH w surowicy odsetek ten jest wyższy i wynosi 82% [27, 30].

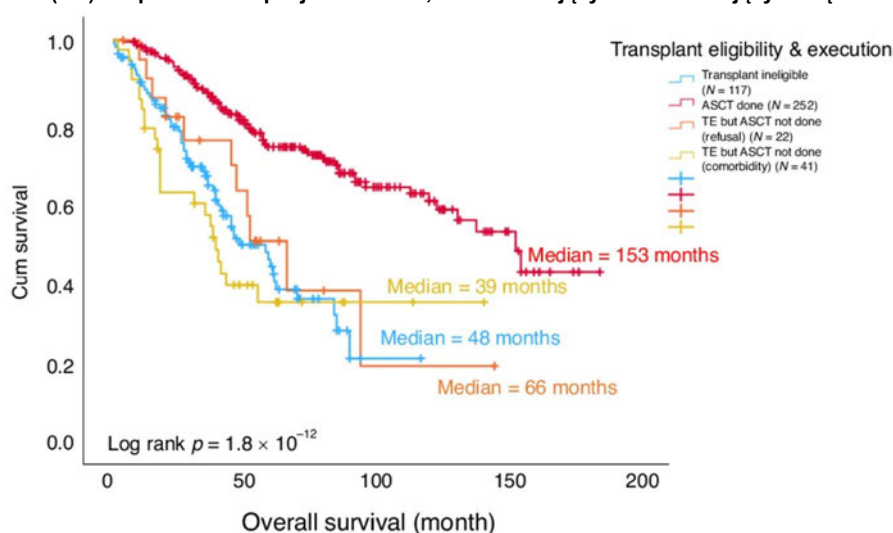
Szansą dla pacjentów z MM jest autologiczny przeszczep szpiku (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*), który umożliwia zwykle remisję choroby trwającą od 2 do 4 lat. Zgodnie z odnalezionymi danymi, 4-letnie przeżycie pacjentów niekwalifikujących się do ASCT nie przekracza 70%, natomiast dane dla osób u których wykonano przeszczep wskazują, że 4- i 5-letnie przeżycie pacjentów po ASCT wynosi odpowiednio 82% i 76% [47–49].

Schematy leczenia stosowane w aktualnej praktyce klinicznej u pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT wpłynęły na poprawę przeżycia całkowitego chorych. Należy jednak zaznaczyć, że przeżycie całkowite u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT jest krótsze, niż w populacji chorych, którzy przeszli ASCT (Wykres 6) [50].

Pacjenci chorzy na MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT wykazują wysoki odsetek rezygnacji z leczenia. Na podstawie danych przedstawionych w publikacji Fonseca 2020, zebranych w latach 2000–2018, blisko 60% pacjentów niekwalifikujących się do ASCT otrzymało tylko 1. linię leczenia, a jedynie 23% otrzymało ≥ 3 schematy leczenia. Wraz z kolejnymi liniami leczenia u pacjentów z MM rosną odsetki rezygnacji z terapii, maleje też odsetek przeżycia. Tym samym, w 1. linii leczenia należy stosować najskuteczniejsze dostępne terapie, w celu uzyskania jak najlepszej odpowiedzi na leczenie, opóźnienia progresji choroby, a także poprawy jakości życia chorych [51].

Wykres 6.

Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pacjentów z MM, niekwalifikujących i kwalifikujących się do ASCT [50]



Źródło grafiki: Tang 2024 [50]. Kolorem niebieskim oznaczono wynik w populacji pacjentów niekwalifikujących się do ASCT.

W związku z tym, że 4-letnie przeżycie pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT nie przekracza 70%, istnieje wysoka potrzeba dotycząca dostępu do skuteczniejszych terapii w pierwszej linii, umożliwiających opóźnienie progresji MM oraz uzyskanie długotrwałej i głębokiej odpowiedzi na leczenie [51].

We wnioskowanej populacji istnieje niezaspokojona potrzeba dostępu do terapii, które zapewnią długotrwałą i głęboką odpowiedź na leczenie, kontrolę objawów choroby oraz dłuższe przeżycie całkowite pacjentów przy akceptowalnym poziomie toksyczności [51].

Badania kliniczne pokazują, że stosowanie **schematów czterolekowych**, w porównaniu z trójlekowymi i dwulekowymi, oraz **schematów zawierających daratumumab**, w porównaniu ze schematami nieobejmującymi tego leku pozwalają na osiągnięcie lepszych wyników dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii [52–54].

2.8. Metody leczenia

2.8.1. Metody postępowania terapeutycznego

U wszystkich chorych z rozpoznaniem objawowego MM powinno się wdrożyć odpowiednie leczenie. Leczenie systemowe pacjentów z MM obejmuje stosowanie schematów 3 i 4-lekowych składających się z kombinacji leków z poniższych grup:

- chemioterapii – tradycyjnych leków cytotoksycznych,
- leków immunomodulujących (IMiD),
- inhibitorów proteasomów (IP),
- leków o innych mechanizmach działania (Tabela 20) [27, 30, 55, 56].

Chemioterapia MM polega na wykorzystaniu klasycznych leków przeciwnowotworowych (cytotoksycznych). Podstawowym mechanizmem działania leków cytotoksycznych (uszkadzających komórki) jest zahamowanie podziałów komórkowych przez uszkodzenie nici DNA, upośledzenie syntezy kwasów nukleinowych potrzebnych do budowy nici DNA lub zahamowanie prawidłowego podziału komórkowego. Klasyczne leki cytotoksyczne działają na wszystkie szybko dzielące się komórki w ustroju (głównie komórki guza), ale również komórki prawidłowych tkanek, z tego względu większość tych leków cechuje występowanie charakterystycznych zdarzeń niepożądanych (m. in. cytopenię, nudności i wymioty) [55, 56].

Kolejnymi grupami leków dostępnymi dla pacjentów z MM są:

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

Leki z powyższych dwóch grup również obarczone są wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, najbardziej charakterystycznym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym jest występowanie polineuropatii (zespołu objawów wynikających z uszkodzenia nerwów obwodowych) [8, 55, 56].

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

Stosunkowo nową grupą leków stosowanych w MM są przeciwciała monoklonalne anti-CD38, w tym przede wszystkim daratumumab oraz izatuksymab. Mechanizm leczenia tego typu leków oparty jest na ich połączeniu się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych MM, 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 enzymatycznej. Przeciwciała anti-CD38 najczęściej stosowane są w schematach trójkowych i czterolekowych. Zastosowanie schematów opartych na anti-CD38 umożliwia osiągnięcie długich median przeżycia i głębokich, długotrwałych odpowiedzi na leczenie [58, 59].

Okolo 70% pacjentów nie kwalifikuje się do procedury ASCT (są to głównie pacjenci powyżej 70 roku życia z obecnymi chorobami współistniejącymi, które wpływają na ogólny stan pacjenta z MM) [27, 30].

Tabela 20.
Rodzaje terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego [27, 30, 60–63]

Rodzaj leczenia	Mechanizm działania	Przykłady terapii
Chemioterapia (cytostatyki)	• zahamowanie podziałów komórkowych przez uszkodzenie nici DNA, zahamowanie prawidłowego podziału komórkowego; działanie na wszystkie szybko dzielące się komórki w ustroju (głównie komórki guza), ale również komórki prawidłowych tkanek, z tego względu chemioterapię cechuje występowanie charakterystycznych zdarzeń niepożądanych (m. in. cytopenie, nudności i wymioty)	• cyklofosfamid • melfalan • bendamustyna
Inhibitory proteasomów	• blokowanie proteasomów, co prowadzi do zmiany białek regulatorowych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B, doprowadzając w konsekwencji do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy nowotworowych komórek hematopoetycznych	• bortezomib • karfilzomib • iksazomib
Leki immunomodulujące	• zahamowanie proliferacji i indukcja apoptozy nowotworowych komórek hematopoetycznych	• lenalidomid • pomalidomid • talidomid
Leki biologiczne (przeciwciała monoklonalne)	• działanie przeciwnowotworowe poprzez specyficzne ukierunkowanie na określony cel molekularny (np. białko biorące udział w szlaku proliferacji komórek)	• anti-CD38: daratumumab, izatuksymab • anti-SLAMF7: elotuzumab
Leki biologiczne (przeciwciała bispecyficzne (biklonalne))	• związanie ze sobą fragmentu komórki nowotworowej i komórki limfocytowej, następnie bezpośrednie zaangażowanie limfocytów T w eliminację komórek nowotworowych	• teklistamab • talkwetamab • elranatamab
Inne rodzaje leków	• obniżanie aktywności układu odpornościowego (np. glikokortykosteroidy) • hamowanie aktywności enzymów • immunoterapia oparta na przeciwciałach anti-PD1	• glikokortykosteroidy: deksametazon, prednizon • inhibitory enzymatyczne: panobinostat • inhibitor eksportyny: selineksor • przeciwciała anti-PD: pembrolizumab, niwolumab
CAR-T	• spersonalizowana immunoterapia - zastosowaniu genetycznie zmodyfikowanych autologicznych limfocytów T z ekspresją chimericznego receptora antygenowego (CAR-T, ang. <i>chimeric antigen receptor T-cell therapy</i>)	• ciltakabtagen autoleucel, • idekabtagen wikleucel

DARATUMUMAB – PRZECIWCIAŁO MONOKLONALNE ANTY-CD38

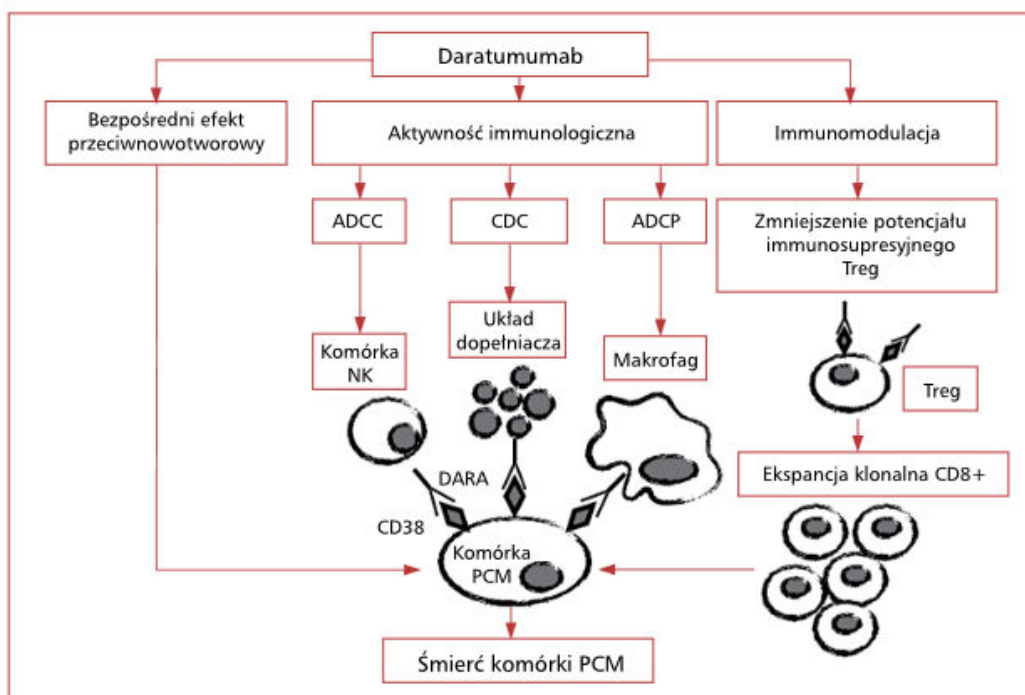
Daratumumab (produkt leczniczy Darzalex®) jest przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38, który zaspokaja potrzeby medyczne dorosłych nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się oraz kwalifikują się do otrzymania ASCT [64]. Lek po raz pierwszy został zarejestrowany przez EMA

i FDA w 2016 roku. FDA nadała wcześniej produktowi leczniczemu Darzalex oznaczenie terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy*). Oznaczenie to ma miejsce w przypadku, gdy wstępne dowody kliniczne dowodzą, że lek może wykazywać znaczną poprawę w porównaniu z dostępną terapią w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych [65]. Z kolei EMA zarejestrowała terapię z zastosowaniem daratumumabu w ramach przyspieszonej oceny, która dotyczy leków o szczególnym potencjale do spełniania niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów [66]. W kwietniu 2025 roku EMA również podjęła decyzję o rozszerzeniu wskazania do stosowania produktu leczniczego Darzalex® o stosowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych [67, 68].

Daratumumab to wykazujące działanie przeciwnowotworowe i immunomodulujące ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1k, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych MM, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach [8, 69]. W następstwie związania antygenu CD38 przez daratumumab dochodzi do indukcji układu dopełniacza (CDC, ang. *complement-dependent cytotoxicity*) i lizy komórki szpiczakowej wskutek formowania na jej powierzchni kompleksu atakującego błonę (MAC, ang. *membrane attack complex*). Jednocześnie jest aktywowany proces cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC, ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), w którym komórki efektorowe, między innymi komórki naturalnej cytotoksyczności (NK, ang. *natural killer*), indukują śmierć komórki nowotworowej na drodze wiązania z fragmentem Fc przeciwciała [69, 70].

Co ważne, aktywacja ADCC przez daratumumab odbywa się w obecności komórek podścieliska szpiku kostnego, co sugeruje, że lek ten znosi, przynajmniej częściowo, protekcyjny wpływ mikrośrodowiska nisz szpikowych na komórki MM. Poza ADCC i CDC istotną rolę w aktywności przeciwszpiczakowej daratumumabu odgrywiają immunofagocytoza, w której biorą udział głównie makrofagi, jak i zdolność do bezpośredniej indukcji apoptozy komórek MM wskutek interakcji przeciwciała monoklonalnego z receptorem dla Fc (FcγR). Ponadto lek ten wywiera działanie immunomodulujące, między innymi poprzez wpływ na CD38-dodatnie regulatorowe komórki T, co skutkuje zmniejszeniem ich potencjału immunosupresyjnego, a w efekcie powoduje zwiększenie liczebności i nasilenie aktywności limfocytów T-cytotoksycznych i pomocniczych (Tabela 20) [69, 70].

Rysunek 6.
Mechanizm działania daratumumabu [70]



Źródło rysunku: Perzyński 2017

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

2.8.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

CELE TERAPEUTYCZNE I OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE

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

- OS – przeżycie całkowite pacjentów (ang. *overall survival*), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu,
- PFS – czas wolny od progresji (ang. *progression-free survival*), definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej oraz
- PFS2 – czas wolny od kolejnej progresji (ang. *progression-free survival 2*), definiowany jako czas od randomizacji do progresji w następnej linii leczenia lub zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny), w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej [54, 71].

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

- ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*), obejmująca CR, sCR, VGPR oraz PR,
- CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response/remission*),

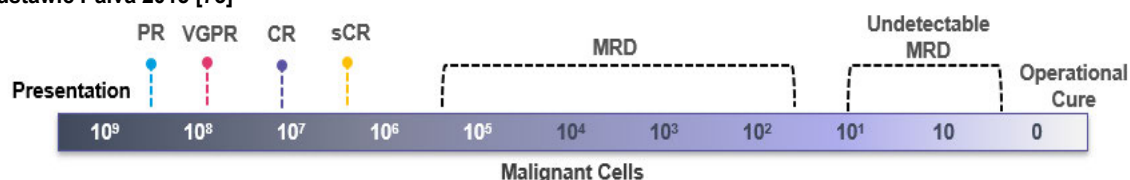
- sCR – całkowita odpowiedź na leczenie „rygorystyczna” (ang. *stringent complete response/remission*),
- VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response/remission*),
- PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response/remission*),
- SDi – choroba stabilna (ang. *stable disease*) oraz
- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) [27, 54, 71].

Ze względu na niespotykane dotąd wysokie odsetki głębokich odpowiedzi u pacjentów z MM po zastosowaniu nowoczesnych terapii, w badaniach klinicznych w ocenie ich skuteczności uzasadnione jest uwzględnienie również kategorii minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*). MRD u pacjenta z rozpoznaniem MM definiuje się jako populację nowotworowych komórek plazmatycznych, która pozostała w organizmie chorego po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej (CR; Rysunek 7) [8, 33, 72, 73].

Ocena MRD obejmuje:

- ogólną MRD, definiowaną jako odsetek chorych, którzy uzyskali co najmniej całkowitą odpowiedź na leczenie ($\geq$ CR, ang. *Complete response/remission or better*) i negatywizację MRD na poziomie 10^{-5} po randomizacji, ale przed progresją choroby i/lub otrzymaniem kolejnej linii leczenia oraz
- utrzymujący się MRD-negatywny status, który definiuje się jako odsetek chorych, którzy uzyskali $\geq$ CR i mieli MRD-negatywny status na poziomie 10^{-5} w dwóch badaniach wykonanych w odstępie co najmniej 1 roku (wykonane przed progresją choroby i/lub otrzymaniem kolejnej linii leczenia), bez MDR-pozytywnego statusu pomiędzy ocenami statusu MRD [54].

Rysunek 7.
Głębokość i rodzaj odpowiedzi na leczenie oraz poziom występowania komórek nowotworowych (opracowanie na podstawie Paiva 2015 [73])



Obecnie w ocenie skuteczności leczenia MM stosuje się kryteria odpowiedzi na leczenie IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*) z 2016 roku, uwzględniające również kategorie nawrotu MM, które zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 21) [27, 57]. Definicje oceny minimalnej choroby resztkowej wg IMWG przedstawiono poniżej (Tabela 22) [8]. Zakres badań wykonywanych podczas monitorowania leczenia MM opisano powyżej (Rozdz. 2.4.1).

Ocena bezpieczeństwa terapii MM najczęściej obejmuje:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*), które definiuje się jako wystąpienie wszelkiego niepożądanego zdarzenia natury medycznej lub zdarzenia pojawiającego się po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację

lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, będące przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzące do powstania wady lub choroby wrodzonej,

- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*), które definiuje się jako wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem [74].

Zdarzenia niepożądane raportowane są według kryteriów NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które obok właściwego nazewnictwa zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem jednolitej terminologii, kategoryzują je do odpowiednich grup (stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 (łagodne) do 5 (zgon z powodu zdarzenia niepożądanego). Najnowsza, opublikowana wersja CTCAE to wersja 5.0 [74]. W opisie bezpieczeństwa nazewnictwo konkretnych zdarzeń niepożądanych stosowane jest zgodnie ze słownikiem MedDRA (ang. *the Medical Dictionary for Regulatory Activities*) [75].

Z uwagi na znaczący wpływ choroby nowotworowej na życie pacjentów w badaniach wykorzystuje się kwestionariusze umożliwiające ocenę ich jakości życia. Podstawowym ogólnym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia w przypadku chorób nowotworowych jest zwalidowany EORTC QLQ-C30. Dostępny w wielu wersjach językowych EORTC-QLQ-C30 może być stosowany w dowolnej populacji pacjentów onkologicznych, tj. niezależnie od umiejscowienia nowotworu. Kwestionariusz ten zawiera 30 pytań składających się na trzy domeny:

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnej jakości życia [76].

Kwestionariusz EORTC QLQ-MY20 to moduł dla MM, który stanowi kwestionariusz pomocniczy dla EORTC-QLQ-C30. Kwestionariusz EORTC QLQ-MY20 jest zatwierdzonym kwestionariuszem do oceny ogólnej jakości życia pacjentów z MM i obejmuje on 20 pytań, dotyczących 4 domen jakości życia specyficznych dla MM (objawy choroby, zdarzenia niepożądane, obraz ciała oraz perspektywy na przyszłość) [77–79]. Udzielane odpowiedzi mają zakres 0–1, a punktacja jest uśredniana oraz przekształcana na punktację 0–100. Wysoka punktacja dla objawów choroby oraz zdarzeń niepożądanych oznacza wysoki poziom objawów lub problemów, co świadczy o niższej jakości życia u pacjentów. Wysoka punktacja w domenach dotyczących perspektyw na przyszłość oraz obrazu ciała świadczy o lepszych wynikach. Istotna klinicznie zmiana w kwestionariuszu EORTC QLQ-MY20 to poprawa jakości życia chorych o ≥ 10 punktów [77, 78, 80].

Kwestionariuszem stosowanym w ocenie jakości życia osób z nowotworem jest również europejski kwestionariusz Euro-Quality of Life (EQ-5D). Początkowo był on wykorzystywany jako kwestionariusz uzupełniający inne kwestionariusze oceny jakości życia, obecnie stanowi osobne narzędzie oceny jakości życia. Kwestionariusz składa się z dwóch części. W pierwszej opisuje stan zdrowia według 5 kategorii (EQ-5D-5L):

- poruszanie się,

- samoobsługa,
- zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek),
- ból / dyskomfort
- niepokój / przygnębienie [81].

Druga część kwestionariusza zawiera skalę wartościowania (EQ-5D-VAS), na której pacjent zaznacza ogólną ocenę swojego zdrowia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analogue scale*) [81].

Opis i interpretację kwestionariuszy jakości życia przedstawiono poniżej (Tabela 23) [76, 81].

Tabela 21.
Ocena odpowiedzi na leczenie w MM wg IMWG (2016) [27]

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
Remisja całkowita rygorystyczna (sCR)	• spełnione kryteria CR (p. niżej) i • prawidłowy stosunek SFL κ/λ, i • niestwierdzenie monoklonalnych plazmocytów w szpiku kostnym metodą immunohistochemiczną (stosunek $\kappa/\lambda \leq 4:1$ albo $\geq 1:2$ dla łańcuchów monoklonalnych odpowiednio κ albo λ, po ocenie ≥ 100 plazmocytów)
Remisja całkowita (CR)	• niestwierdzenie białka M w surowicy i w moczu techniką immunofiksacji, lub • prawidłowy stosunek κ/λ w przypadku, gdy choroba może być mierzona tylko za pomocą sFLC^b i • ustąpienie wszystkich zmian pozaszpikowych (w tkankach miękkich), i • $\leq 5\%$ plazmocytów w aspiracie szpiku kostnego
Bardzo dobra remisja częściowa (VGPR)	• niewykrywalne białko M w elektroforezie w surowicy i w moczu (wykrywalne techniką immunofiksacji, lub • zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o $\geq 90\%$ i jego wydalanie z moczem <100 mg/d • zmniejszenie sFLC o $>90\%$ w przypadku, gdy choroba może być mierzona tylko za pomocą sFLC^b • zmniejszenie rozmiarów ew. guzów plazmocytoowych tkanek miękkich o $>90\%$^c
Remisja częściowa (PR)	• zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o $\geq 50\%$ lub jego dobowego wydalania z moczem o $\geq 90\%$ lub do <200 mg, lub • zmniejszenie dFLC o $\geq 50\%$, w przypadku, gdy białko M nie jest mierzalne w surowicy i w moczu^b, lub • zmniejszenie odsetka plazmocytów szpiku o $\geq 50\%$, jeśli wyjściowo wynosił $\geq 30\%$, w przypadku, gdy białko M w surowicy i w moczu oraz sFLC są niemierzalne^d • zmniejszenie rozmiarów ewentualnych guzów plazmocytoowych tkanek miękkich o $\geq 50\%$^c
Odpowiedź minimalna (MD)	• zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o $\geq 25\%$, ale $\leq 49\%$, i zmniejszenie jego dobowego wydalania z moczem o 50–89% oraz • zmniejszenie rozmiarów ewentualnych guzów plazmocytoowych tkanek miękkich o 25–49%^c
Choroba stabilna (SD)	• niezalecana jako wskaźnik odpowiedzi na leczenie; oznacza niespełnione kryteria CR, VGPR, PR, MR i progresji choroby (PD)
Progresja choroby (PD)	1 z poniższych: • zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o $>25\%$ przy bezwzględnym zwiększeniu o ≥ 5 g/l • zwiększenie stężenia białka M w surowicy o $\geq 10\%$ przy wyjściowym stężeniu ≥ 5 g/l • zwiększenie o $\geq 25\%$ wydalania białka M z moczem przy bezwzględnym zwiększeniu o ≥ 200 g/l • zwiększenie dFLC o $\geq 25\%$ przy bezwzględnym zwiększeniu o >100 mg/l u chorych bez mierzalnego białka M w surowicy i w moczu^b • zwiększenie odsetka plazmocytów w szpiku o $\geq 25\%$ w stosunku do odsetka wyjściowego przy bezwzględnym zwiększeniu tego odsetka o $>10\%$ u chorych bez mierzalnego białka M w surowicy i w moczu i bez mierzalnych sFLC^d • pojawienie się nowych lub zwiększenie wymiarów zmian kostnych lub guzów pozaszpikowych w tkankach miękkich (o $\geq 50\%$ sumy iloczynów wymiarów prostokątnych >1 zmiany lub o $\geq 50\%$ wymiaru podłużnego zmiany, która ma >1 cm w osi krótkiej)^e • zwiększenie o $\geq 50\%$ liczby krążących plazmocytów (min. 200 komórek/μl), jeśli jest to jedyny sposób oceny choroby

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
Nawrót kliniczny	≥1 z poniższych: - kryterium uszkodzenia narządowego związanego z MM (CRAB) - pojawienie się nowych guzów plazmocytozy tkanek miękkich lub uszkodzeń kostnych (z wyłączeniem złamań spowodowanych osteoporozą) - zwiększenie wymiaru wcześniejszych guzów plazmocytozy lub uszkodzeń kostnych o 50% i ≥1 cm³ - hiperkalcemia >11 mg/dl - zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥2 g/dl niezwiązane z leczeniem ani przyczynami innymi niż szpiczak - zespół nadmiernej lepkości spowodowany paraproteina w surowicy

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

d) Dotyczy szpiczaka niewytwarzającego i części przypadków szpiczaka niewydzielającego.

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

Tabela 22.

Definicje oceny minimalnej choroby resztkowej – MRD w odpowiedzi na leczenie wg IMWG [8]

Ocena	Kryteria
Utrzymujący się wynik MRD-ujemny (Sustained MRD-negative)	- Ujemny wynik MRD w szpiku kostnym (NGF lub NGS lub oba) oraz poprzez obrazowanie, potwierdzony w odstępie co najmniej 1 roku, - Późniejsze oceny można wykorzystać do dokładniejszego określenia czasu trwania negatywności (np. Negatywny wynik MRD po 5 latach)
Wynik MRD-ujemny w ocenie cytometrycznej (Flow MRD negative)	Brak fenotypowo nieprawidłowych klonalnych komórek plazmatycznych przez NGF w aspiratach szpiku kostnego przy użyciu protokołu EuroFlow lub zwalidowanej metody równoważnej z minimalną czułością 1 na 10⁵ komórek jądrzastych lub wyższą
Wynik MRD-ujemny w ocenie molekularnej (Sequencing MRD-negative)	Brak klonalnych komórek plazmatycznych w badaniu NGS w aspiracie szpiku kostnego, w którym obecność klonu jest zdefiniowana jako mniej niż dwa identyczne odczyty sekwencjonowania uzyskane po sekwencjonowaniu DNA aspiratów szpiku kostnego przy użyciu platformy LymphoSIGHT lub zwalidowanej metody równoważnej z minimalną czułością 1 w 10⁵ komórkach jądrzastych lub wyższą
Wynik MRD-ujemny w metodach obrazowych (Imaging plus MRD-negative)	Ujemny wynik MRD zdefiniowany przez NGF lub NGS oraz w badaniu obrazowym PET / TK – definiowany jako brak aktywności znacznika lub zmniejszenie do aktywności poniżej puli krwi śródpiersia (SUV) lub zmniejszenie do mniej niż w otaczającej normalnej tkance

NGF – wieloparametryczna ocena cytometryczna tzw. „następnej generacji” (ang. *next generation flow*); NGS – sekwencjonowanie następnej generacji (ang. *next generation sequencing*).

Tabela 23.

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

Kwestionariusz	EORTC-QLQ-C30	EQ-5D-5L, EQ-5D VAS
Typ skali	Pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia (3 domeny)	Dwie części: 1. Pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia (5 kategorii). 2. Pomiar ogólnej jakości życia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS)
Domeny/kategorie	Skala czynnościowa: - funkcjonowanie fizyczne, - funkcjonowanie w rolach społecznych, - funkcjonowanie emocjonalne, - funkcjonowanie poznawcze, - funkcjonowanie społeczne, - ogólna jakość życia, Skala objawowa: - zmęczenie, - nudności/wymioty, - ból, Skala ogólnej jakości życia: - duszność, - zaburzenia snu, - utrata apetytu, - zaparcie, - wpływ na finanse	5 kategorii: - poruszanie się, - samoobsługa, - zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek), - ból / dyskomfort - niepokój / przygnębienie.
Punktacja i interpretacja	W większości pytań: pytania (1–28) zastosowano 4-stopniową skalę Liekerta (punkty od 1 do 4). Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których zastosowano skalę 7-stopniową (punkty od 1 do 7) Wyniki w zakresie 0–126 pkt Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.	EQ 5D 5L: zastosowano 5-stopniową skalę (punkty od 1 do 5). Niższy wynik oznacza lepszą jakość życia. EQ 5D VAS: Skala VAS, wynik w zakresie 0–100 pkt. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia

Opracowane na podstawie Leppert 2014 i poradnika kwestionariusza EQ-5D [76, 81].

OCENA WPŁYWU SUROGATÓW NA PUNKTY KOŃCOWE ISTOTNE DLA PACJENTÓW

Przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do jego zgonu jest podstawowym (I-rzędowym) punktem końcowym stosowanym w ocenie skuteczności terapii onkologicznych. Zaletami OS jest prostota jego pomiaru, istotność kliniczna oraz łatwość w interpretacji wyników. Wadą jest natomiast fakt, że na OS mają wpływ kolejno stosowane linie terapii, jak również wymóg zastosowania odpowiednio długiego czasu obserwacji w celu uzyskania wiarygodnych wyników. W związku z powyższym poszukuje się obecnie zastępczych punktów końcowych (surogatów) dla OS, wykazujących silny związek z OS, a wymagających krótszego czasu obserwacji [71, 82, 83].

Ze względu na wymienione wyżej znaczenie zależności między pierwszorzędowym punktem końcowym a jego zastępczymi punktami końcowymi poszukiwano opracowań oceniających związek pomiędzy OS i jego surogatami (PFS, MRD) w populacji pacjentów z MM.

W opracowaniu wtórnym Pawlyn 2024 wskazano, że w badaniach dotyczących terapii stosowanych w MM wykazano, że korzyści płynące ze stosowanego leczenia w zbliżony sposób wpływały na PFS i OS i tym samym PFS stanowi zastępczy punkt końcowy dla OS. Wskazano również, że Agencje regulatorowe EMA oraz FDA podejmowały decyzje o zatwierdzeniu leków stosowanych w MM w oparciu

o dane dostępne dla PFS. Autorzy opracowania zwrócili jednak uwagę, że heterogeniczność wynikająca m.in. z włączenia do badania pacjentów z MM o różnicowanym wieku, profilu cytogenetycznym, czy z obecnością innych czynników ryzyka może przekładać się na trudności dotyczące interpretacji obecności związku pomiędzy PFS i OS [84].

W przeglądzie systematycznym Etekal 2023 włączono 88 randomizowanych badań klinicznych fazy II–III, przeprowadzonych w latach 2005–2019 u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM oraz z opornym/nawrotowym MM. Wykazano obecność słabej korelacji pomiędzy OS i PFS. Autorzy badania wskazali, że wyniki wcześniejszych analiz wskazują na obecność korelacji pomiędzy OS i PFS. Ponadto, na korelację PFS z OS wpływają m.in. takie czynniki jak rodzaj choroby, czy leczenie stosowane u pacjenta. W związku z powyższym, wskazano, że należy podjąć kroki w celu oceny MRD jako surogatu OS [85].

W metaanalizie Ntanasis-Stathopoulos 2025 włączono 29 randomizowanych badań klinicznych fazy II–III z udziałem ponad 15 tys. pacjentów z MM. Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że istnieje istotny statystycznie związek pomiędzy uzyskaniem negatywizacji MRD, a przeżyciem wolnym od progresji choroby ($p < 0,001$) oraz uzyskaniem negatywizacji MRD, a przeżyciem całkowitym ($p = 0,023$). Spójne wyniki uzyskano również dla populacji pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM odnośnie do związku pomiędzy uzyskaniem negatywizacji MRD, a przeżyciem wolnym od progresji choroby ($p < 0,001$). Ponadto, utrzymujący się MRD-negatywny status był silnie, istotnie statystycznie skorelowany z przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby ($p < 0,001$). Metaanaliza Ntanasis-Stathopoulos 2025 wspiera stosowanie MDR jako surogatu OS oraz PFS [86].

Wyniki analizy Paiva 2023 wskazywały na obecność umiarkowanej korelacji pomiędzy MRD i PFS u pacjentów z MM. Zwrócono uwagę, że poprawa czułości i swoistości metod stosowanych w ocenie statusu MRD może wpłynąć na dokładniejsze przewidywanie korelacji pomiędzy tymi punktami końcowymi [87].

Publikacja Avet-Loiseau 2021 dotyczyła metaanalizy 6 randomizowanych badań klinicznych fazy II i III z udziałem ponad 3 tys. pacjentów z MM. Wyniki analizy wykazały, że istnieje silna korelacja między uzyskaniem negatywnej MRD na poziomie 10^{-5} , a wydłużeniem PFS (współczynnik korelacji wyniósł 0,97) [88].

W przeglądzie systematycznym Shah 2022 włączono 7 badań, które obejmowały nieco ponad 1 tys. pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM, którzy nie kwalifikowali się do ASCT. Autorzy badania wskazali, że negatywizacja MRD mogłaby służyć jako zastępczy punkt końcowy dla PFS oraz OS w badaniach klinicznych. Wskazano również na użyteczność oceny statusu MRD w praktyce klinicznej, co pozwoliłoby m.in. na stosowanie mniej agresywnych schematów leczenia u chorych z MM [89].

Publikacja Munshi 2020 dotyczyła natomiast metaanalizy 67 badań na podstawie których wykazano, że uzyskanie negatywnej MRD wiąże się ze znamienym statystycznie wydłużeniem PFS i OS u pacjentów z MM, w tym u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM. Należy zwrócić uwagę, że wyniki pracy

Munshi 2020 potwierdzają możliwość traktowania MRD jako miarodajnego punktu końcowego przedstawiającego efekty leczenia MM (Tabela 24) [90].

W najnowszych wytycznych EHA-EMN 2025 wskazano, że negatywizacja MDR jest silnym czynnikiem prognostycznym korzystnego rokowania u chorych z nowo zdiagnozowany MM oraz nawrotowym opornym MM. Zaznaczono, że obecność MRD-negatywnego statusu u tych pacjentów koreluje zarówno z wydłużeniem PFS, jak i OS. W wytycznych zwrócono uwagę, że w najnowszych badaniach negatywizacja MRD na poziomie 10^{-6} ma lepszą wartość prognostyczną, w porównaniu z progiem negatywizacji MRD na poziomie 10^{-5} przyjętym w wytycznych IMWG z 2016 roku. Zaznaczono jednak, że próg na poziomie 10^{-6} jest trudniejszy do osiągnięcia i wytyczne EHA-EMN 2025 odnoszą się do progów negatywizacji MRD na poziomie 10^{-5} . W zaleceniach EHA-EMN zwrócono również uwagę, że u nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM utrzymywanie się MRD-negatywnej odpowiedzi przez ≥ 12 mies. silnie koreluje z PFS oraz OS. Obecność tej korelacji ma znaczenie w praktyce klinicznej przy podejmowaniu decyzji, dotyczących przerwania lub zmiany leczenia [32].

W ostatnich latach powstawały inicjatywy badawcze, których celem było uzyskanie zgody EMA i FDA na traktowanie MRD jako właściwego zastępczego punktu końcowego. W odpowiedzi na te działania EMA i FDA wydały dokumenty odnoszące się do MRD jako klinicznego punktu końcowego stosowanego w opracowywaniu leków stosowanych w MM oraz w chorobach hematologicznych [91, 92]. W 2024 roku FDA zwołała posiedzenie Komitetu Doradczego ds. Leków Onkologicznych (ODAC, ang. *Oncologic Drugs Advisory Committee*). Członkowie ODAC jednogłośnie opowiedzieli się za uznaniem MRD jako punktu końcowego, który będzie wspierał szybsze zatwierdzanie terapii dla pacjentów z MM. Decyzja tę podjęto po przeanalizowaniu wyników metaanalizy EVIDENCE, badania I²TEAMM oraz analiz FDA (Tabela 25) [93–95].

Grupa ekspertów z i2TEAMM (ang. *International Independent Team for Endpoint Approval of Myeloma MRD*) w listopadzie 2024 roku złożyła do EMA wniosek, dotyczący wykorzystania MRD jako wczesnego zastępczego punktu końcowego w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z MM (Doc Ref: EMADOC-360526170-2374344). Na posiedzeniu Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Human Medicinal Products*), które odbyło się w maju 2025 roku CHMP wskazał, że MRD-negatywny status u pacjentów, u których uzyskano CR jest punktem końcowym, który pozwala przewidzieć korzyści wynikające ze stosowania terapii w MM. CHMP opowiedział się za tym, że MRD może być punktem końcowym, wspierającym warunkowe zatwierdzenie stosowania leków w terapii MM. CHMP zaznaczył jednak, że badanie kliniczne powinno być zaprojektowane tak, aby można było wykazać długoterminowe korzyści w zakresie PFS oraz OS [96].

Tabela 24.

Charakterystyka i wnioski z opracowań oceniających zależność pomiędzy minimalną chorobą resztkową (MRD), a przeżyciem całkowitym (OS) i przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS)

Cel analizy	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski
Ntanasis-Stathopoulos 2025 [86]				
Analiza zależności między MRD a OS i PFS u pacjentów z MM	PubMed (2 czerwca 2024 roku)	OS, PFS, MRD	29 RCT (15 304), w tym: • 7 RCT obejmowało populację pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT (4233), • 1 RCT obejmowało pacjentów z MM niekwalifikujących się i kwalifikujących się do ASCT (1362).	Analizy wspierają stosowanie MRD jako surogatu OS i PFS w badaniach dotyczących MM: • OS: ◦ $\beta = -0,12$; $p = 0,023$, ◦ $R^2 = 0,15$. • PFS: ◦ $\beta = -0,20$; $p < 0,001$, ◦ $R^2 = 0,33$. Odnotowano silną korelację pomiędzy MRD i PFS: • $\beta = -0,35$; $p < 0,001$, • $R^2 = 0,79$ w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM. Istnieje silna korelacja pomiędzy utrzymującym się MRD-negatywnym statusem, a PFS: • $\beta = -0,30$; $p < 0,001$, • $R^2 = 0,91$.
Paiva 2023 [87]				
Analiza zależności między MRD a PFS u pacjentów z MM	Medline, materiały konferencyjne (2016–grudzień 2022) ASCO, ASH, EHA, IMS (bd)	PFS, MRD	15 RCT (8202), w tym: • 3 RCT obejmowały populację nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT (2619), • 6 RCT obejmowało populację nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM, którzy kwalifikują się do ASCT (2987), • 6 RCT obejmowało populację pacjentów z nawrotowym/opornym MM (2596).	Analizy wspierają stosowanie MRD jako surogatu PFS w badaniach dotyczących MM: • $R^2 = 0,70$ [0,41; 0,98] u pacjentów z MM (w analizie wrażliwości R^2 mieścił się w zakresie: 0,62–0,78), • $R^2 = 0,83$ [0,57; 1,00] – w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT/pacjentów z nawrotowym/opornym MM (w analizie wrażliwości R^2 mieścił się w zakresie: 0,62–0,88).
Etekal 2023 [85]				
Analiza zależności między PFS a OS u nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM oraz u chorych z nawrotowym/opornym MM	MEDLINE/ PubMed, Embase, rejestr badań RCT Cochrane (1 kwietnia 2020 roku)	OS, PFS	88 RCT, w tym: • 21 RCT obejmowało populację nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM.	Wykazano słabą korelację pomiędzy PFS i OS: • $R^2 = 0,62$ [0,38; 0,78] w populacji pacjentów z MM, • $R^2 = 0,65$ [0,30; 0,84] w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM.

Cel analizy	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski
Shah 2022 [89]				
Analiza zależności między MRD a OS i PFS u nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT	PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science (bd)	OS, PFS, MRD	7 badań (1083)	Analizy wspierają stosowanie MRD jako surogatu OS i PFS w badaniach dotyczących leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Uzyskanie MRD-negatywnego statusu w porównaniu z MRD-pozytywnym statusem w kumulatywnej analizie przyczyniło się do poprawy: • PFS (58 mies. vs 28,65 mies.), • OS (95,85% vs 55,65%).
Avet-Loiseau 2021 [88]				
Analiza zależności między MRD na poziomie 10^{-5} a PFS u nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM	PubMed, materiały konferencyjne (2014–2015, 2017–2018) ASH i EHA (bd)	PFS, MRD	6 RCT (3 283)	Wykazano silną ujemną korelację pomiędzy MRD (OR), a PFS (HR): $R^2 = 0,97$.
Munshi 2020 [90]				
Analiza zależności między MRD a OS i PFS u nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM, oraz u chorych z nawrotowym/opornym MM	Embase (przeszukanie do czerwca 2019 roku)	MRD, PFS, OS	67 RCT i nRCT (12 395)	• W porównaniu z wynikiem dodatnim MRD, wynik MDR-negatywny wynik w sposób znamieny statystycznie poprawia wyniki PFS ($p = 0,001$) oraz OS ($p = 0,001$), • Negatywny wynik MRD poprawia wyniki związane z przeżyciem niezależnie od rodzaju choroby (nowo zdiagnozowana, oporna) zastosowanego progu czułości MRD, ryzyka cytogenetycznego pacjenta oraz metody oceny MRD.

ASCO – ang. *American Society of Clinical Oncology*; ASH – ang. *American Society of Hematology*; β – współczynnik regresji; EHA – ang. *European Hematology Association*; HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); IMS – ang. *International Myeloma Society*; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); R^2 – współczynnik korelacji.

Tabela 25.

Zestawienie wyników badań EVIDENCE i I²TEAMM oraz analiz FDA oceniających zależność pomiędzy minimalną chorobą resztkową (MRD) u pacjentów, którzy uzyskali co najmniej całkowitą odpowiedź na leczenie ($\geq$ CR), a przeżyciem całkowitym (OS) i przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) [94, 95]

Populacja	Punkty końcowe					
	PFS			OS		
	EVIDENCE	I ² TEAMM	FDA	EVIDENCE	I ² TEAMM	FDA
Związek na poziomie indywidualnym, globalny OR [95% CI]						
Nowo zdiagnozowani pacjenci z MM niekwalifikujący się do ASCT	6,15 [4,27; 8,03]	10,01 [6,15; 13,87]	7,30 [5,21; 9,38]	4,08 [2,44; 5,72]	6,45 [2,60; 10,31]	4,75 [2,91; 6,58]
Związek na poziomie badania, R²kopuła [95% CI]						
Nowo zdiagnozowani pacjenci z MM	0,84 [0,64; 0,99]	0,82 [0,60; 1,00]	0,58 [0,29; 0,86]	0,32 [<0,01; 0,86]	0,68 [0,32; 1,00]	0,29 [<0,01; 0,63]
Związek na poziomie badania, R²WLS [95% CI]						
Nowo zdiagnozowani pacjenci z MM	0,85 [0,70; 1,00]	0,85 [0,70; 1,00]	–	0,21 [<0,01; 0,53]	0,80 [0,52; 1,00]	–

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); R²kopuła – współczynnik korelacji – kopuła Placketta; R²WLS – estymowany współczynnik korelacji: model regresji najmniejszych kwadratów ważony wielkością próby.

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnych zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu nowo zdiagnozowanego MM zidentyfikowano 12 opublikowanych opracowań. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji i wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla MM

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Wytyczne polskie			
Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2025	[97]
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2020	[26]
Wytyczne zagraniczne			
European Hematology Association - European Myeloma Network (EHA-EMN)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2025	[32]
European Hematology Association - European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2021	[98]
British Society for Haematology/ UK Myeloma Society (BSH / UK MFG)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2021	[99]
International Myeloma Foundation (IMF)	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w MM	2025	[100]
International Myeloma Working Group (IMWG)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z MM niekwalifikujących się do przeszczepu	2014	[101]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2025	[102]
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie/ Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie/ Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie/ Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie (DGHO/ OeGHO/ SGMO/ SGH)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2024	[103]
Tumorzentrum Oberösterreich (TZ)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2024	[104]
Alberta Health Services (AHS)	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z MM niekwalifikujących się do przeszczepu	2023	[105]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MM	2016 (2018)	[106]

MM jest przewlekłą, ale i śmiertelną chorobą, która bardzo wpływa na jakość życia pacjentów. Stąd duże znaczenie w terapii MM mają leki, które poprawiają zarówno przeżywalność chorych, jak i jakość ich życia. Według zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2025) głównym celem leczenia jest uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie życia pacjenta [97].

Strategia leczenia pacjentów z nowo rozpoznanym MM uzależniona jest od kwalifikacji pacjentów do procedury autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT) [97, 101]. W przypadku braku kwalifikacji do ASCT, która najczęściej dotyczy chorych powyżej 70 r.ż lub młodszych pacjentów z chorobami współistniejącymi, najnowsze wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie **czterolekowych schematów** (w tym tych opartych na **daratumumabie – DVRd** i izatuksymabie – **IsaVRd**) [32, 97, 98, 102–105]. W pozostałych wytycznych, zwracano uwagę na potencjał terapeutyczny wynikający ze stosowania czterolekowych schematów (w tym z dodania daratumumabu do trójkowych protokołów stosowanych we wnioskowanej populacji w momencie wydania zaleceń) [26, 100].

Najnowsze wytyczne EHA-EMN 2025, NCCN 2025 i DGHO/OeGHO/SGMO/SGH 2024 zalecają zastosowanie terapii złożonej z 4 leków (w tym opartego na daratumumabie schematu **DVRd**) w leczeniu pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT [32, 102, 103]. W zaleceniach EHA-EMN 2025 wskazano, że schematami stanowiącymi preferowaną opcję terapeutyczną u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT są **DVRd**, **IsaVRd** oraz **DRd**, a w przypadku braku dostępności do nich – **VRd** lub **DVMP** [32]. Zgodnie z wytycznymi NCCN 2025, preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z MM, niekwalifikujących się do ASCT jest schemat **DRd**, a także schematy **DVRd** i **IsaVRd**. Czterolekowe schematy są rekomendowaną opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z MM <80 r.ż., którzy nie kwalifikują się do ASCT i nie mają zespołu kruchości [102]. W zaleceniach DGHO/OeGHO/SGMO/SGH 2024 wskazano, że schematy **DVRd**, **IsaVRd**, **DRd** oraz **VRd** są zalecanymi terapiami u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT [103]. Preferowaną przez TZ 2024 opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT jest **DRd** [104].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi EHA-EMN 2025 i NCCN 2025, stosowanie dwulekowych terapii u chorych z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT jest możliwe w szczególnych subpopulacjach – u starszych chorych [102] i/lub u pacjentów z zespołem kruchości (ang. *frailty*; EHA-EMN 2025 zaleca stosowanie **DR** u pacjentów z kruchością ≥ 2 wg IMWG) [32, 102].

W wytycznych PGSz 2025 wskazano, że przyszłością leczenia w 1. linii u chorych z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT będą schematy czterolekowe, oparte na przeciwciałach monoklonalnych (daratumumabie lub izatuksymabie) w skojarzeniu z **VRd**, co potwierdzają wyniki najnowszych badań. Zgodnie z wytycznymi PGSz 2025 u chorych z MM niekwalifikujących się do ASCT zalecanymi protokołami leczenia są schematy **DRd**, **VRd** lub **Rd**. Wskazano, że schematy oparte na melfalanie należy traktować jako terapię drugiego wyboru u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Stosuje się je, gdy u chorego z MM nie jest możliwe rozpoczęcie leczenia lenalidomidem. Zwrócono również uwagę, że aktualnie schematy **VCd** (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), **VCd-Lite** oraz **CTd** (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) są znacznie rzadziej stosowane u chorych niekwalifikujących się do ASCT [97].

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce leki stosowane w terapii nowo rozpoznanego MM finansowane są ze środków publicznych w ramach:

- programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”,
- katalogu chemioterapii,
- katalogu aptecznego,
- katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia) [107, 108].

PROGRAM LEKOWY B.54

Program lekowy B.54 obejmuje leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (terapię, w pierwszej oraz kolejnych liniach leczenia):

- pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym w 1. linii leczenia,
- pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym [108].

W ramach programu lekowego B.54 dla pacjentów z nieleczonym uprzednio MM w 1. linii leczenia refundowane są następujące schematy:

- **DRd: daratumumab, lenalidomid i deksametazon – pacjenci niekwalifikujący się do ASCT,**
- **DVTd: daratumumab, bortezomib, talidomid i deksametazon - pacjenci kwalifikujący się do ASCT** [108].

Schemat **DRd** jest rekomendowany przez Polską Grupę Szpiczakową i jest jedyną opcją terapeutyczną dostępną w ramach programu lekowego B.54 dla pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT [8, 108]. Aby pacjenci z nowo rozpoznanym MM, niekwalifikujący się do ASCT mogli otrzymać leczenie w ramach programu lekowego B.54, muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne oraz kryteria szczegółowe dla poszczególnych terapii (Tabela 27) [108].

Tabela 27.
Kryteria kwalifikacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT do leczenia w schemacie DRd w ramach programu lekowego B.54 [108]

Ogólne kryteria kwalifikacji	Szczegółowe kryteria kwalifikacji do 1. linii leczenia w schemacie DRd
1. wiek 18 lat i powyżej; 2. stan sprawności 0-2 według skali ECOG – za wyjątkiem terapii Tec; 3. rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego; 4. brak przeciwwskazań do stosowania leku/leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi ChPL;	1. brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2. obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń IMWG;

Ogólne kryteria kwalifikacji	Szczegółowe kryteria kwalifikacji do 1. linii leczenia w schemacie DRd
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 ChPL; 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 ChPL; 10. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.	3. niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; 4. bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1 \times 10^9/l$; 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 ChPL).

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; ECOG – ang. *European Cooperative Oncology Group*; IMWG – ang. *International Myeloma Working Group*; Tec – teklistamab w monoterapii.

KATALOG CHEMIOTERAPII

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym MM mają w Polsce możliwość refundacji leczenia w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) [108]. Dla nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM którzy nie kwalifikują się do ASCT w ramach katalogu chemioterapii refundowany jest bortezomib i lenalidomid stanowiące składową schematu **VRd** zalecanego przez m.in. Polską Grupę Szpiczakową [8].

Poniżej zaprezentowano wykaz leków aktualnie refundowanych w Polsce, ujętych w katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia we wskazaniu szpiczak mnogi: ICD-10: C90.0) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 roku (Tabela 28) [108].

Tabela 28.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii wskazane dla kodu ICD-10: C90.0 szpiczak mnogi [108, 109]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
Bendamustyna^a	Bendamustine Accord, Bendamustine Eugia, Bendamustine Glenmark	B	Rp
Bortezomib^b	Bortezomib Accord, Bortezomib Glenmark, Bortezomib SUN, Bortezomib Reddy, Bortezomib Eugia, Bortezomib Fresenius Kabi, Bortezomib Ever Pharma	B	Rpz
Bleomycyna	Bleomedac	B	Lz
Cisplatyna	Cisplatinum Accord	B	Rp
	Cisplatin-Ebewe		Rpz
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu), Cyclophosphamide Sandoz	B	Lz
	Endoxan (tabletki)		Rp
Cytarabina	Alexan	B	Lz
Dakarbazyna	Detimedac 100 mg, Detimedac 200 mg, Detimedac 500 mg, Detimedac 1000 mg	B	Rp
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord	B	Lz
	Doxorubicin-Ebewe		Rp
Doksorubicyna liposomalna pegylowana	Caelyx, Zolsketil	B	Rpz
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord	B	Lz
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	B	Rp
	Etopozyd Accord		Lz

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
Ifosfamid	Holoxan	B	Lz
Karboplatyna ^f	Carbomedac, Carboplatin Accord	B	Lz
	Carboplatin-Ebewe		Rp
Lenalidomid ^e	Kleder, Lenalidomide Accord, Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, Lenalidomide Grindeks, Lenalidomide Krka, Lenalidomide Medical Valley, Lenalidomide Mylan, Lenalidomide Pharmascience, Polalid, Lenalidomide Sandoz	B	Rpz
Melfalan	Alkeran	B	Rp
Pteryksafor ^d	Mozobil, Plerixafor Biofar, Plerixafor MSN, Plerixafor Accord	B	Rpz
Pomalidomid ^e	Imnovid, Pomalidomide Accord, Pomalidomide Krka, Pomalidomide Zentiva, Pomalidomide Glenmark, Pomalidomide PPH	B	Rpz
Winkrystyna	Vincristine Teva	B	Rp

B – bezpłatnie dla pacjenta; G-CSF – czynnik wzrostu granulocytów; Lz – stosowanie wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

a) W drugiej i kolejnych liniach leczenia.

b) Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej.

c) W przypadku: leczenia w skojarzeniu z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub melfalanem i prednizonem dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznego krwiotwórczych komórek macierzystych, albo leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia, albo monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy po przeszczepieniu autologicznym krwiotwórczych komórek macierzystych stosowanym po pierwszej linii leczenia.

d) Jednorazowa mobilizacja macierzystych komórek krwiotwórczych w skojarzeniu z G-CSF u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, u których planowane jest wykonanie autologicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, w przypadku gdy: 1) aktualnie prowadzona mobilizacja nie jest skuteczna, tj. pacjent otrzymał właściwe leczenie mobilizacyjne (G-CSF w dawce $\geq 10 \mu\text{g/kg}$ jeśli stosowany sam lub $\geq 5 \mu\text{g/kg}$ po chemioterapii) a mimo tego maksymalna liczba komórek CD34+ we krwi obwodowej wynosi mniej niż $10/\mu\text{l}$ w dniach 4–6 po rozpoczęciu mobilizacji samym G-CSF lub do 20 dni po chemioterapii i G-CSF lub 2) wcześniejsza mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem, tj. w przypadku uzyskania planu komórek CD34+: a) mniej niż $2,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg masy ciała przed planowanym pojedynczym przeszczepem lub b) mniej niż $4,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg masy ciała przed planowanym przeszczepem tandemowym, przy wykorzystaniu do 4 dawek pteryksaforu, we wskazaniach zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10.

e) W przypadku: leczenia w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid albo leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy, 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 (dotyczy także leczenia skojarzonego z dodatkową składową refundowaną w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)” ze schematem Pd). W przypadku: leczenia w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid albo leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid.

f) Dla kodu ICD-10 C90: Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych.

KATALOG OTWARTY ORAZ KATALOG ŚWIADCZEŃ DODATKOWYCH – LECZENIA SZPITALNEGO (CHEMIOTERAPII)

Deksametazon to lek z grupy glikokortykosteroidów, który jest stosowany w MM zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem i stanowi on składowe schematów leczenia w Polsce, w tym VRd i DRd. Produkty lecznicze ujęte w katalogu otwartym zaprezentowano poniżej (Tabela 29) [108].

Tabela 29.
Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu MM [108, 109]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	Zakres wskazań objętych refundacją (zgodny z ChPL)	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	OD.	Kat. dost.
Prednizon	Encorton (1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg)	Nowotwory złośliwe [110]	ND	B do limitu	Rp
	Esotkaleno (1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg)	Nowotwory złośliwe [111]			
	Medoxa (5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg)	Nowotwory złośliwe [112]			

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	Zakres wskazań objętych refundacją (zgodny z ChPL)	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	OD.	Kat. dost.
Deksametazon	Dexamethasone Krka, Pabi-Dexamethason (4 mg, 8 mg, 20 mg, 40 mg)	Leczenie objawowego MM [113–116]	• nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające – w przypadkach innych niż określone w ChPL; • nowotwory złośliwe – premedykacja – w przypadkach innych niż określone w ChPL	R	Rp
	Pabi-Dexamethason (0,5 mg, 1 mg, 4 mg, 8 mg, 20 mg)	Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami [117]			
	Demezon (1 mg, 4 mg)	W sytuacjach klinicznych wymagających zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej [118]			
	Dexamethasone Zentiva (1 mg, 4 mg)	Leczenie paliatywne nowotworów złośliwych [119]			

B – bezpłatne dla pacjenta; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; ND – nie dotyczy; OD – odpłatność; R – ryczałt; Rp – wydawane z przepisu lekarza.

4.2. Rekomendacje agencji HTA

W celu analizy stanowisk wybranych agencji HTA, dotyczących finansowania terapii DVRd u nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT, przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Niemczech (IQWiG), Francji (HAS) i w Kanadzie (CDA-AMC/CADTH). Żadna z ww. agencji nie wydała jeszcze rekomendacji finansowej dla omawianej interwencji, przy czym agencja kanadyjska jest obecnie w toku przeprowadzania oceny (przewidywaną datę ukończenia oceny: 18 sierpnia 2025 roku; Tabela 30) [120].

Tabela 30.
Rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania schematu DVRd u nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT

Agencja HTA	Rekomendacja
NICE	BR
CDA-AMC/CADTH	BR, rekomendacja w trakcie przygotowania [120]
IQWiG	BR
HAS	BR
AOTMiT	BR
SMC	BR
PBAC	BR

BR – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja.

5. Aktualna praktyka kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	I	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja

- Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT), spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Wnioskowana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla daratumumabu i obejmuje pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Jest to grupa pacjentów, dla których istnieje wysoka potrzeba dostępu do 4-lekowej terapii umożliwiającej uzyskanie długotrwałej i głębokiej remisji choroby, a także wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby i poprawy rokowania. Pacjenci ci charakteryzują się gorszym rokowaniem niż populacja kwalifikowana i leczona z wykorzystaniem ASCT.

6.2. Interwencja

- Daratumumab¹ w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd).

6.3. Komparatory

- Daratumumab, lenalidomid i deksametazon (DRd).
- Bortezomib, lenalidomid i deksametazon (VRd).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w 1. linii leczenia MM wybór postępowania terapeutycznego zależy od braku kwalifikacji lub kwalifikacji przebycia ASCT. Pacjentom z tej pierwszej grupy, stanowiącej populację docelową niniejszych analiz HTA zaleca się stosowanie terapii czterolekowych (DVRd, IsaVRd), a w przypadku braku dostępu do nich – schematów trójlekowych DRd i VRd.

Aktualnie w Polsce w 1. linii leczenia MM niekwalifikującego się do ASCT refundacją w ramach programu lekowego B.54 objęty jest trójlekowy schemat DRd. Ponadto w ramach katalogu chemioterapii refundowany jest schemat VRd, który wcześniej stanowił standard postępowania w omawianym wskazaniu i w znacznym stopniu został już prawdopodobnie zastąpiony przez schemat DRd. Schemat IsaVRd nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

¹ Wniosek o refundację oraz raport HTA obejmuje podanie podskórne daratumumabu.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim opcja terapeutyczna, która będzie zastępowana przez ocenianą interwencję. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, statusem refundacyjnym w Polsce, [REDAKTOWANE] terapiami zastępowanymi przez DVRd w populacji docelowej będą schematy DRd i VRd. Terapie te są objęte refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.54 i katalogu chemioterapii.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Z kolei schemat IsaVRd nie stanowi komparatora, ponieważ nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

6.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite,
- Progresja choroby,
- Odpowiedź na leczenie,
- Minimalna choroba resztkowa,
- Bezpieczeństwo terapii,
- Jakość życia pacjentów.

6.5. Metodyka badań

- Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.
- Badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej).
- Przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

Nazwa schematu	Składowe schematu
DVRd	Daratumumab + bortezomib + lenalidomid + deksametazon
VRd	Bortezomib + lenalidomid + deksametazon
DRd	Bortezomib + lenalidomid + deksametazon

7.1. Daratumumab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory CD38 (Klaster różnicowania 38), kod ATC: L01FC01 [64].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które łączy się z białkiem CD38, prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna [64].

Daratumumab wykazał w warunkach *in vivo* silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, powodując śmierć komórek nowotworowych za pośrednictwem układu immunologicznego. Te badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszała liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+T_{regs}) i komórek B (CD38+B_{regs}). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną [64].

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 [64].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór jest bezbarwny do koloru żółtego. Każda fiolka 5 ml zawiera 100 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu w 1 ml). Każda fiolka 20 ml zawiera 400 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu w 1 ml). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda fiolka 5 ml roztworu do infuzji zawiera 273,3 mg sorbitolu (E420). Każda fiolka 20 ml roztworu do infuzji zawiera 1093 mg sorbitolu (E420) [64].

DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań. Każda fiolka 15 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1800 mg daratumumabu (120 mg daratumumabu w 1 ml). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda fiolka 15 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 735,1 mg sorbitolu (E420) [64].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany:

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- **w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim,**
- w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię,
- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia obejmującą inhibitor proteasomu i lenalidomid i wykazali oporność na leczenie lenalidomidem, lub którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i wykazali progresję choroby w trakcie lub po ostatniej terapii,
- jako monoterapia 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,
- jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z tłącym się szpiczakiem mnogim, u których występuje wysokie ryzyko rozwoju szpiczaka mnogiego,
- skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany układową amyloidozą AL [64].

STATUS REJESTRACYJNY

Daratumumab w postaci roztworu do wlewu dożylnego (produkt leczniczy DARZALEX, podmiot odpowiedzialny Janssen-Cilag International N.V.) otrzymał w dniu 20 maja 2016 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 6 stycznia 2022 roku [64]. Natomiast daratumumab w formie roztworu do wstrzykiwań podskórnych uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej w dniu 3 czerwca 2020 roku [122].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 roku, produkt leczniczy DARZALEX® (w tym m. in. schemat DRd, wskazany u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego: B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”. Daratumumab jest dostępny bezpłatnie również w ramach programu lekowego B.145: „Leczenie chorych na układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD-10: E85.8) [108].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępnym preparatem daratumumabu jest DARZALEX®, którego wytwórcą jest Janssen Biologics B.V. (podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International N.V.) [109].

Daratumumab - roztwór do wstrzykiwań podskórnych:

DAWKOWANIE I 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 [64].

Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji [64].

Ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek, aby upewnić się, że pacjentowi zostanie podana odpowiednia postać (dożylna lub podskórna) i właściwa, zalecana dla danej postaci dawka. W przypadku pacjentów otrzymujących obecnie daratumumab w postaci dożylniej, DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może być stosowany jako alternatywa dożylnej postaci daratumumabu, począwszy od następnej zaplanowanej dawki. Przed i po infuzji daratumumabu należy podać produkty lecznicze w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR, ang. *Infusion-related reactions*) [64].

Dawkowanie

Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (schemat z cyklami 3-tygodniowymi) w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów niekwalifikujących się do ASCT):

Zalecana dawka wynosi 1800 mg roztworu produktu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych, podawanego przez około 3-5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania (Tabela 32) [64].

Tabela 32.
Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX (wstrzyknięcie podskórne) w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd, schemat z cyklami 3-tygodniowymi) [64]

Tygodnie	Schemat
Tygodnie 1. do 6.	raz w tygodniu (w sumie 6 dawek)
Tygodnie 7. do 24. ^a	co trzy tygodnie (w sumie 6 dawek)
Od 25. tygodnia do progresji choroby ^b	co cztery tygodnie

a) Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 3 tygodnie podaje się w 7. tygodniu.

b) Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 10. tygodniu.

Deksametazon należy podawać w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. Każdego 21-dniowego cyklu, w cyklach 1.-8. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat lub z niedowagą (BMI <18,5) deksametazon można podawać w dawce 20 mg w dniach 1., 4., 8. i 11 [64].

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 [64].

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 [64].

Aby uniknąć zatkania się igły, należy umieścić igłę do iniekcji podskórnej lub zestaw do infuzji podskórnej na strzykawce bezpośrednio przed wstrzyknięciem [64].

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 [64].

Miejsca wstrzyknięć należy zamieniać naprzemiennie przy kolejnych wstrzyknięciach [64].

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 [64].

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 [64].

Podczas terapii produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie należy podawać innych produktów leczniczych do stosowania podskórnego w to samo miejsce, co DARZALEX [64].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w pkt 6.1. [64].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych był podobny do profilu bezpieczeństwa postaci dożylniej z wyjątkiem mniejszej częstości IRR. W badaniu fazy 3. MMY3012 neutropenia była jedynym działaniem niepożądanym zgłaszanym z częstością $\geq 5\%$ większą dla produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w porównaniu do dożylnego daratumumabu (stopnia 3 lub 4: odpowiednio 13% vs 8%) [64].

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu (produkt leczniczy DARZALEX) przedstawiono poniżej (Tabela 33) [64].

Tabela 33.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu w formie podskórnej lub dożylniej (produkt leczniczy DARZALEX) u pacjentów z MM [64]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
zakażenie górnych dróg oddechowych ^a , COVID-19 ^{a, b} , zapalenie płuc ^a , zapalenie oskrzeli ^a , neutropenia ^a , trombocytopenia ^a , niedokrwistość ^a , limfopenia ^a , leukopenia ^a , zmniejszony apetyt, bezsenność, obwodowa czuciowa neuropatia, ból głowy, kaszel ^a , duszność ^a , biegunka, zaparcia, nudności, wymioty, wysypka, ból pleców, ból stawów, skurcze mięśni, zmęczenie, obrzęki obwodowe ^a , gorączka, astenia, reakcje związane z infuzją ^c (daratumumab podawany dożylnie) ^d	zakażenie dróg moczowych, grypa, posocznica ^a , hipogammaglobulinemia ^a , hiperglikemia, hipokalcemia, odwodnienie, zawroty głowy, parestezje, omdlenie, migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze ^a , obrzęk płuc ^a , zapalenie trzustki ^a , świąd, mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej, dreszcze, reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^{a, f} , reakcje związane z infuzją ^c (daratumumab podawany podskórnie) ^e

a) Wskazuje zbiorczy termin.

b) Częstość występowania opiera się na podzbiorze pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku w dniu 01 lutego 2020 roku lub po tej dacie (początek pandemii COVID-19) z badań MMY3003, MMY3006, MMY3008 i MMY3013 oraz wszystkich pacjentów z badania MMY3014 (N = 984).

c) Reakcje związane z infuzją obejmują określone przez badaczy terminy związane z infuzją/wstrzyknięciem.

d) Częstość oparta tylko na badaniach dożylnego daratumumabu (N = 2324).

e) Częstość oparta tylko na badaniach podskórnego daratumumabu (N = 1380).

f) Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują terminy określone przez badaczy jako związane z wstrzyknięciem daratumumabu.

Uwaga: Na podstawie danych od 3704 pacjentów ze szpiczakiem mnogim i amyloidozą AL leczonych daratumumabem dożylnie lub daratumumabem podskórnie.

7.2. Bortezomib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XG01 [123].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna–proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci [123].

Bortezomib jest wysoce selektywnym związkiem dla proteasomu. W stężeniach 10 moli bortezomib nie hamuje żadnego z wielu różnych receptorów i badanych proteaz. Jest jednocześnie ponad 1500 razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano *in vitro*. Wykazano, że bortezomib rozłącza się z połączenia z proteasomem w czasie okresu półtrwania $t_{1/2}$ wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest odwracalne. Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych, kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B (ang. *nuclear factor kappa B* [NF-kB]). Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-kB jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływanie między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku. Z doświadczeń wynika, że bortezomib działa cytotoksycznie na wiele różnych typów komórek nowotworowych. Ponadto, komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na prowadzące do apoptozy działanie spowodowane hamowaniem proteasomu niż komórki zdrowe. Bortezomib *in vivo* powoduje spowolnienie wzrostu nowotworu w licznych nieklinicznych modelach nowotworów, w tym w szpiczaku mnogim. Dane dotyczące bortezomibu pochodzące z badań *in vitro* i *ex vivo* oraz modeli zwierzęcych sugerują, że zwiększa on różnicowanie i czynność osteoblastów oraz hamuje czynność osteoklastów. Efekty te stwierdzano u pacjentów ze szpiczakiem mnogim z zaawansowaną chorobą osteolityczną i leczonych bortezomibem [123].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Biały lub białawy zbrylony proszek lub roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań), przezroczysty, bezbarwny roztwór o pH 4,0–7,0 [123].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Bortezomib jest wskazany w:

- monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego,
- w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych
- w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych [123].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie bortezomibem musi być rozpoczynane pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z nowotworem, jednakże bortezomib może być podawany przez fachowy personel medyczny z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapeutyków. Bortezomib musi być przygotowany do użycia przez fachowy personel medyczny [123]

Dawkowanie

Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Terapia skojarzona z melfalanem i prednizonem

Bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem, według zaleceń (Rysunek 8). Sześciotygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. W trakcie cykli 1-4 bortezomib podaje się dwa razy w tygodniu (w dniach: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32.). W trakcie cykli 5-9 bortezomib podaje się raz w tygodniu (w dniach: 1., 8., 22. i 29.). Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Accord powinny

upłynąć co najmniej 72 godziny. Zarówno melfalan, jak i prednizon powinny być podane doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. pierwszego tygodnia w każdym cyklu bortezomibu. Podaje się dziewięć cykli leczenia skojarzonego [123].

Rysunek 8.

Zalecane dawkowanie bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem [123]

Bortezomib Accord podawany dwa razy w tygodniu (cykle 1-4)												
Tydzień	1				2		3	4		5		6
Bz (1,3 mg/m ² pc.)	Dzi eń 1.	--	--	Dzi eń 4.	Dzi eń 8.	Dzi eń 11.	przerwa w stosowaniu	Dzi eń 22.	Dzi eń 25.	Dzi eń 29.	Dzi eń 32.	przerwa w stosowaniu
M (9 mg/m ² pc.)	Dzi eń 1.	Dzi eń 2.	Dzi eń 3.	Dzi eń 4.	--	--	przerwa w stosowaniu	--	--	--	--	przerwa w stosowaniu
P (60 mg/m ² pc.)												

Bortezomib Accord podawany raz w tygodniu (cykle 5-9)											
Tydzień	1				2	3	4	5	6		
Bz (1,3 mg/m ² pc.)	Dzi eń 1.	--	--	--	Dzień 8.	przerwa w stosowaniu	Dzień 22.	Dzień 29.	przerwa w stosowaniu		
M (9 mg/m ² pc.)	Dzi eń 1.	Dzi eń 2.	Dzi eń 3.	Dzi eń 4.	--	przerwa w stosowaniu	--		przerwa w stosowaniu		
P (60 mg/m ² pc.)											

Bz = Bortezomib Accord; M = melfalan, P = prednizon

Sposób podania

Bortezomib Accord 2,5mg/ml roztwór do wstrzykiwań przeznaczony jest do wstrzykiwań podskórnych i po rozcieńczeniu do wstrzykiwań dożylnych. Bortezomibu nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem [123].

Wstrzyknięcie dożylne

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań należy najpierw rozcieńczyć do stężenia 1 mg/ml i po rozcieńczeniu podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia w formie bolusa, trwającego od 3 do 5 sekund, do żył obwodowych lub przez centralny dostęp żylny. Następnie wkłucie należy przepłukać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Między kolejnymi dawkami produktu Bortezomib Accord powinny upłynąć co najmniej 72 godziny [123].

Wstrzyknięcie podskórne

Bortezomib Accord 2,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań należy podawać w postaci podskórnego wstrzyknięcia w udo (prawe lub lewe) lub brzuch (po prawej lub lewej stronie). Roztwór należy wstrzykiwać podskórnie, pod kątem 45-90°. Należy zmieniać strony podczas kolejnych wstrzyknięć. W razie wystąpienia miejscowej reakcji po wstrzyknięciu podskórnym produktu leczniczego Bortezomib

Accord zaleca się podawać podskórnie roztwór Bortezomib Accord o mniejszym stężeniu (1 mg/ml zamiast 2,5 mg/ml) lub zmianę na podawanie dożylnie [123].

Gdy produkt Bortezomib Accord podaje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z zaleceniami podawania w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) [123].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdza,
- w przypadku stosowania bortezomibu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy sprawdzić przeciwwskazania wymienione w ChPL tych produktów [123].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem bortezomibu przedstawiono poniżej (Tabela 34) [123].

Tabela 34.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem bortezomibu u pacjentów z MM [123]

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

* Wskazuje określenia, które obejmują więcej niż jeden preferowany termin MedDRA.

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Bortezomib Accord w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej 20 lipca 2015 roku, ostatnie przedłużenie pozwolenia: 2020 rok [123].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 roku produkty lecznicze Bortezomib Accord, Bortezomib Eugia, Bortezomib Ever Pharma, Bortezomib Fresenius Kabi, Bortezomib Glenmark, Bortezomib Reddy i

Bortezomib SUN zawierające bortezomib są dostępne bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach uwzględnionych w załączniku C.76. [108].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępne w Polsce preparaty bortezomibu przedstawiono poniżej (Tabela 35) .

Tabela 35.
Preparaty bortezomibu dostępne w Polsce [109, 124]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca/Importer
Adabonib	PENTAFARMA-Sociedade Tecnico-Medicinal, S.A.	Adamed Pharma S.A., Tecnimede – Sociedade Tecnico-Medicinal S.A, Oncotec Pharma Produktion GmbH
Bortezomib Accord	Accord Healthcare S.L.U.	Accord Healthcare B.V., Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., Accord Healthcare Ltd., Accord Healthcare Limited, Wessling Hungary Kft., Wessling Hungary Limited
Bortezomib Adamed	Adamed Pharma S.A.	Synthon Hispania S.L., Synthon s.r.o., Adamed Pharma S.A.
Bortezomib Eugia	Eugia Pharma (Malta) Ltd.	APL Swift Services (Malta) Ltd., Generis Farmaceutica, S.A., Arrow Generiques, APL Swift Services (Malta) Ltd., Generis Farmaceutica, S.A., Arrow Generiques
Bortezomib Fresenius Kabi	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Fresenius Kabi Oncology Plc., Fresenius Kabi, Deutschland GmbH, Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Bortezomib Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	Synthon s.r.o., Synthon Hispania S.L.
Bortezomib Hospira	Pfizer Europe MA EEIG	Pfizer Service Company BVBA, Hospira UK Limited
Bortezomib medac	Medac GmbH	Synthon s.r.o., Synthon Hispania S.L.
Bortezomib MSN	Vivanta Generics s.r.o.	Pharmadox Healthcare Ltd., Wessling Hungary Kft.
Bortezomib Reddy	Reddy Holding GmbH	Betapharm Arzneimittel GmbH, Rual Laboratories SRL, Betapharm Arzneimittel GmbH
Bortezomib EVER Pharma	EVER Valinject GmbH	EVER Pharma Jena GmbH
Bortezomib SUN	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Bortezomib Zentiva	Zentiva k.s.	Synthon Hispania S.L., Synthon s.r.o.
Velcade	Janssen-Cilag International N.V.	Janssen-Cilag International N.V.

7.3. Lenalidomid

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki o działaniu immunosupresyjnym, kod ATC: L04AX04 [125].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. *deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1*), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W komórkach hematopoetycznych

lenalidomid, wiążąc się z cereblonem, rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje bezpośrednią cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym [125].

W szczególności lenalidomid hamuje proliferację i indukuje apoptozę niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym nowotworowych komórek plazmatycznych szpiczaka mnogiego, komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego oraz tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NK, T i NKT. W MDS z delecją 5q lenalidomid wybiórczo hamuje aktywność nieprawidłowego klonu, nasilając apoptozę komórek z delecją 5q [125].

Skojarzenie lenalidomidu i rytuksymabu zwiększa cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. ADCC – *antibody-dependent cell cytotoxicity*) w przypadku komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego [125].

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje także inne rodzaje aktywności, takie jak właściwości antyangiogenne i proerytropoetyczne. Lenalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty [125].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde: Niebiesko-zielone/białe kapsułki, rozmiar 4, 14,3 mm, oznaczone symbolem „REV 2.5 mg”. Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu [125].

Revlimid 5 mg kapsułki twarde: Białe kapsułki, rozmiar 2, 18,0 mm, oznaczone symbolem „REV 5 mg”. Każda kapsułka zawiera 5 mg lenalidomidu [125].

Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde: Jasnożółte/białe kapsułki, rozmiar 2, 18,0 mm, oznaczone symbolem „REV 7.5 mg”. Każda kapsułka zawiera 7,5 mg lenalidomidu [125].

Revlimid 10 mg kapsułki twarde: Niebiesko-zielone/jasnożółte kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 10 mg”. Każda kapsułka zawiera 10 mg lenalidomidu [125].

Revlimid 15 mg kapsułki twarde: Jasnoniebieskie/białe kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 15 mg”. Każda kapsułka zawiera 15 mg lenalidomidu [125].

Revlimid 20 mg kapsułki twarde: Niebiesko-zielone/jasnoniebieskie kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 20 mg”. Każda kapsułka zawiera 20 mg lenalidomidu [125].

Revlimid 25 mg kapsułki twarde: Białe kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 25 mg”. Każda kapsułka zawiera 25 mg lenalidomidu [125].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Szpiczak mnogi

Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych [125].

Produkt Revlimid w terapii skojarzonej z deksametazonem, z bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu [125].

Produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia [125].

Zespoły mielodysplastyczne

Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe [125].

Chłoniak z komórek płaszczu

Produkt Revlimid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu [125].

Chłoniak grudkowy

Produkt Revlimid w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (ang. FL – *follicular lymphoma*) (stopnia 1–3a) [125].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie produktem Revlimid powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych [125].

We wszystkich wskazaniach:

- dawkowanie modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych,
- dostosowania dawki, w trakcie leczenia i przy wznawianiu leczenia, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia, lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem,
- w przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu,
- jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę; jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia [125].

Dawkowanie

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, podawany do progresji choroby, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofilii (ang. ANC – *Absolute Neutrophil Count*) wynosi $< 1,0 \times 10^9 /l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^9 /l$. Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 powtarzanych 28-dniowych cykli. Pacjenci mogą kontynuować leczenie lenalidomidem i deksametazonem do progresji choroby lub nietolerancji [125].

Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, z kontynuacją w postaci leczenia lenalidomidem i deksametazonem do wystąpienia progresji choroby, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu

Leczenie początkowe: lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem:

- Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, jeśli wartość ANC wynosi $< 1,0 \times 10^9 /l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^9 /l$.
- Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Bortezomib należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym (1,3 mg/m² powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu.
- Zaleca się przeprowadzenie maksymalnie ośmiu 21-dniowych cykli leczenia (24 tygodnie leczenia początkowego) [125].

Kontynuacja leczenia: lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do wystąpienia progresji:

- Kontynuowanie podawania lenalidomidu w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli w skojarzeniu z deksametazonem. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności [125].

Lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, z kontynuacją w postaci leczenia podtrzymującego lenalidomidem, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi $< 1,5 \times 10^9 /l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9 /l$. Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli, przez nie więcej niż 9 cykli. Zalecana dawka melfalanu wynosi 0,18 mg/kg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4. powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka prednizonu wynosi 2 mg/kg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4. powtarzanych 28-dniowych cykli [125].

Pacjenci, którzy ukończą 9 cykli lub którzy nie mogą ukończyć leczenia skojarzonego z powodu nietolerancji, leczeni są lenalidomidem w monoterapii, według schematu: 10 mg raz na dobę doustnie w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli do progresji choroby [125].

Sposób podawania

Podanie doustne. Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać doustnie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez. W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia [125].

PRZECIWWSKAZANIA

Lenalidomid jest przeciwwskazany:

- w nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u kobiet ciężarnych,
- u kobiet mogących zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży [125].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu (produkt leczniczy Revlimid) przedstawiono poniżej (Tabela 36, Tabela 37) [125].

Tabela 36.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu* (produkt leczniczy Revlimid) w terapii skojarzonej u pacjentów z MM [125]

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

3.–4. stopnia

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

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

Rd – lenalidomid, deksametazon; RMP – lenalidomid, melfalan, prednizon; VRd – bortezomib, lenalidomid, deksametazon.

* Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Revlimid w schemacie Rd, RMP, VRd.

a) Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, lub z melfalanem i prednizonem.

b) Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów z NDMM, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

c) Szczegóły w ChPL w sekcji Opis wybranych działań niepożądanych.

d) Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku.

e) W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem leczonych lenalidomidem/deksametazonem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

Tabela 37.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu (produkt leczniczy Revlimid) zgłoszone w okresie po wprowadzaniu leku do obrotu [125]

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

STATUS REJESTRACYJNY

Lenalidomid (produkt leczniczy Revlimid, podmiot odpowiedzialny Celgene Europe B.V.) otrzymał w dniu 14 czerwca 2007 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 16 lutego 2017 roku [125].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 roku, produkty lecznicze: Kleder, Lenalidomide Accord, Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, Lenalidomide Grindeks, Lenalidomide Medical Valley, Lenalidomide Krka, Lenalidomide Mylan, Lenalidomide Pharmascience, Lenalidomide Sandoz, Polalid są dostępne bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach ujętych w załącznikach C.84.a., C.84.b., C.84.c. i C.84.d. [108].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępne w Polsce preparaty lenalidomidu przedstawiono poniżej (Tabela 38) [109].

Tabela 38.

Preparaty lenalidomidu dostępne w Polsce [109]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca/Importer
Kleder	STADA Arzneimittel AG	Alvogen Malta (Out-Licensing) Ltd, STADA Arzneimittel AG, Pharmadox Healthcare Ltd., Pharmacare Premium Ltd., Stadapharm GmbH, Adalvo Ltd. MT
Lenalidomide Accord	Accord Healthcare S.L.U.	Accord Healthcare B.V., Pharmadox Healthcare Ltd., Accord Healthcare Limited, Accord Healthcare Polska Sp. z o.o
Lenalidomide Eugia	Eugia Pharma (Malta) Ltd.	Arrow Generiques, Generis Farmaceutica, S.A., APL Swift Services (Malta) Ltd.
Lenalidomide Fresenius Kabi	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	Synthon B.V. NL, Synthon Hispania S.L. ES
Lenalidomide Gedeon Richter	Gedeon Richter Plc.	Adalvo Ltd., Pharmadox Healthcare Ltd.
Lenalidomide G.L.	G.L. Pharma GmbH	Pharmadox Healthcare Ltd., Alvogen Malta (Out-Licensing)Ltd, Adalvo Ltd., Pharmacare Premium Ltd.
Lenalidomide Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	Synthon Hispania S.L., Synthon B.V.
Lenalidomide Grindeks	AS Grindeks	AS Grindeks
Lenalidomide Krka	Krka, d.d., Novo mesto	Krka-Farma d.o.o., TAD Pharma GmbH, Krka, d.d., Novo mesto

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca/Importer
Lenalidomide Medical Valley	Medical Valley Invest AB	Adalvo Ltd., Pharmadox Healthcare Ltd.
Lenalidomide Mylan	Mylan Ireland Limited	Mylan Germany GmbH, McDermott Laboratories Ltd t/a, Gerard Laboratories, Mylan Hungary Kft., Mylan UK Healthcare Ltd
Lenalidomide Pharmascience	Pharmascience International Limited	Alvogen Malta (Out-Licensing)Ltd, Adalvo Ltd., Pharmacare Premium Ltd., Pharmadox Healthcare Ltd.
Lenalidomide Sandoz	Sandoz GmbH	Salutas Pharma GmbH, Synthon Hispania S.L., Synthon B.V.
Lenalidomide Teva	Teva B.V.	Teva Pharma B.V., Pliva Croatia Ltd. (Pliva Hrvatska d.o.o.), Merckle GmbH, Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Lenalidomide Zentiva	Zentiva, k.s.	Synthon B.V., Synthon Hispania S.L.
Polalid	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	Tecnimed – Sociedade Tecnico-Medicinal S.A
Revlimid	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Celgene Distribution B.V.

7.4. Deksametazon

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy. Kod ATC: H02AB02 [113–117].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Deksametazon jest bardzo silnym glikokortykosteroidem o długim okresie działania i pomijalnym efekcie zatrzymywania sodu w organizmie, w związku z czym jest szczególnie użyteczny u pacjentów z niewydolnością serca i nadciśnieniem [113–116].

Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż prednizolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne [113–116].

Deksametazon charakteryzuje się biologicznym okresem półtrwania wynoszącym 36–54 godzin i dlatego nadaje się do stosowania w leczeniu chorób, w przypadku których wymagane jest ciągłe działanie glikokortykosteroidu [113–116].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

0,5 mg, 1 mg tabletki: Tabletki koloru białego, z odcieniem słabo żółtawym, okrągłe, obustronnie płaskie, obustronnie grawerowane; po jednej stronie „Dx”, a po drugiej stronie linia podziału [117].

4 mg tabletki: Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki ze ściętymi krawędziami, z linią podziału po jednej stronie (grubość: 2,5–3,5 mm; średnica: 5,7–6,3 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki. Każda tabletkę zawiera 4 mg deksametazonu [115].

8 mg tabletki: Białe lub prawie białe, owalne tabletki z linią podziału po jednej stronie (grubość: 3,5–5,5 mm; długość: 8,7–9,3 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki. Każda tabletkę zawiera 8 mg deksametazonu [115].

20 mg tabletki: Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki ze ściętymi krawędziami, z linią podziału i wygrawerowanym napisem 20 na jednej stronie (grubość: 4,0–6,0 mm; średnica: 10,7–11,3 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki [116].

40 mg tabletki: Białe lub prawie białe, owalne tabletki z linią podziału po obu stronach (grubość: 6,0–8,0 mm; długość: 18,7–19,3 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki [116].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami. Pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu [117].

Choroby neurologiczne

Obrzęk mózgu (wyłącznie z objawami zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego potwierdzonego badaniem przy użyciu tomografii komputerowej) wywołany guzem mózgu, interwencją neurochirurgiczną, ropniem mózgu [115].

Choroby płuc i dróg oddechowych

Zaostrzenie objawów astmy w przypadkach, w których właściwe jest użycie kortykosteroidów doustnych (OCS – ang. *oral corticosteroids*), krup [115].

Choroby dermatologiczne

Początkowy etap leczenia rozległych, poważnych, ostrych chorób skóry wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów, np. erythrodermia (złuszczające zapalenie skóry), pęcherzyca zwykła [115, 116].

Zaburzenia autoimmunologiczne i choroby reumatyczne

Początkowy etap leczenia chorób autoimmunologicznych, takich jak układowy toczeń rumieniowaty. Fazy aktywne układowych zapaleń naczyń, takich jak guzkowe zapalenie tętnic (czas trwania terapii powinien być ograniczony do dwóch tygodni w przypadkach współtowarzyszącego pozytywnego wyniku badania serologicznego wirusowego zapalenia wątroby typu B) [115].

Poważny postępujący przebieg aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów np. szybko postępujące destrukcyjne formy choroby i (lub) objawy pozastawowe [115].

Poważny układowy przebieg młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (choroba Still'a) [115].

Zapalenie mięśni [116].

Choroby hematologiczne

Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych [115, 116].

Choroby zakaźne

Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wyłącznie w połączeniu z terapią przeciwniekcyjną [115].

Choroby onkologiczne

Opieka paliatywna w chorobach nowotworowych [115].

Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi [115, 116].

Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami [115, 116].

Przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego [116].

Inne choroby

Profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych, w ramach terapii przeciwwymiotnej [115].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Deksametazon jest zwykle podawany w dawkach od 0,5 mg do 10 mg na dobę, w zależności od leczonej choroby. W poważniejszych stanach chorobowych konieczne może być stosowanie dawek powyżej 10 mg na dobę. Dawka powinna być ustalana w zależności od reakcji indywidualnych pacjentów oraz nasilenia choroby. W celu zminimalizowania skutków ubocznych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę [113–116].

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, wskazane jest stosowanie następujących dawek: Wymienione poniżej zalecenia dotyczące dawkowania mają wyłącznie charakter informacyjny. Początkowe i dobowe dawki należy zawsze określić w oparciu o reakcję indywidualną pacjentów oraz nasilenie choroby [115, 116].

Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami: zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg lub 20 mg raz na dobę. Dawka i częstość podawania różnią się w zależności od protokołu terapii i innych

przyjmowanych leków. Podawanie deksametazonu powinno odbywać się zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania deksametazonu opisanymi w charakterystyce produktu leczniczego innego przyjmowanego leku, jeżeli zostały tam umieszczone. Jeżeli nie, należy postępować zgodnie z krajowymi lub międzynarodowymi protokołami i wytycznymi dawkowania. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić właściwą dawkę w każdym przypadku, biorąc pod uwagę stan pacjenta i status jego choroby [115, 116].

Sposób podawania

Deksametazon należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego. Należy unikać spożywania napojów zawierających alkohol lub kofeinę [115, 116].

Dexamethasone Krka występuje w postaci tabletek 4 mg, 8 mg, 20 mg i 40 mg. Tabletki można podzielić na połowy co zapewnia dodatkową moc 2 mg i 10 mg i pozwala pacjentowi łatwiej połknąć tabletkę [115, 116].

Gdy schemat leczenia co drugi dzień, nie jest możliwy, całą dawkę dobową glikokortykosteroidu zazwyczaj można podać rano jako dawkę pojedynczą; Jednakże, niektórzy pacjenci wymagają podzielenia dobowej dawki glikokortykosteroidów [115, 116].

PRZECIWWSKAZANIA

Deksametazon jest przeciwwskazany:

- w nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- w przypadku zakażeń układowych, chyba że zostanie zastosowana specyficzna terapia przeciwniekcyjna,
- w przypadku owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy,
- wykonywanie szczepień z użyciem szczepionek żywych jest przeciwwskazane w trakcie leczenia dużymi terapeutycznymi dawkami deksametazonu (i innych kortykosteroidów) ze względu na możliwość wystąpienia infekcji wirusowej [115, 116].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Częstość występowania przewidywanych skutków ubocznych jest skorelowana ze względną mocą substancji, dawką, porą podania i czasem trwania terapii. Podczas krótkiej kuracji, zgodnej z zalecanym dawkowaniem i połączonej z dokładną obserwacją pacjentów, ryzyko wystąpienia skutków ubocznych jest niskie [115, 116].

Zwykle występujące skutki uboczne krótkotrwałej kuracji deksametazonem (dni/tygodnie) obejmują przyrost masy ciała, zaburzenia psychiczne, nietolerancję glukozy oraz przejściową niedoczynność kory nadnerczy. Długotrwałe leczenie deksametazonem (miesiące/lata) zwykle powoduje otyłość

brzuszną, wrażliwość skórą, atrofię mięśni, osteoporozę, zahamowanie wzrostu i długotrwałą niewydolność nadnerczy (szczegóły przedstawiono powyżej w sekcji – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) [113–116].

W ChPL dla deksametazonu (Dexamethasone Krka, Pabi-Dexamethason) nie raportowano zdarzeń niepożądanych występujących z częstością: bardzo często ($>1/10$), często ($>1/100$, $<1/10$). Częstość wystąpienia wszystkich raportowanych zdarzeń niepożądanych dla deksametazonu określono jako nieznaną, ze względu na fakt, że częstość zdarzeń niepożądanych nie mogła zostać określona na podstawie dostępnych danych [113–117].

STATUS REJESTRACYJNY

Deksametazon (produkt leczniczy Pabi-Dexamethason, podmiot odpowiedzialny Adamed Pharma S.A.) otrzymał w dniu 20 grudnia 1972 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 2 lutego 2015 roku [117].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 roku, deksametazon (produkty lecznicze Dexamethasone Krka, Demezón, Pabi-Dexamethason, Dexamethasone Zentiva) jest dostępny z odpłatnością ryczałtową w ramach katalogu otwartego [108].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępne w Polsce preparaty deksametazonu przedstawiono poniżej (Tabela 39) [109].

Tabela 39.
Preparaty deksametazonu^a dostępne w Polsce [109]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca/Importer
Demezón	Sun-Farm Sp. z o.o.	Cyndeia Pharma S.L., Formula Pharmazeutische und chemische Entwicklungs GmbH
Neofordex	Laboratoires CTRS	Laboratoires CTRS
Dexamethasone Krka (0,5 mg, 4 mg, 8 mg, 20 mg, 40 mg)	Krka, d.d., Novo mesto	Krka, d.d., Novo mesto, TAD Pharma GmbH
Pabi-Dexamethason (0,5 mg, 1 mg, 4 mg, 8 mg, 20 mg)	Adamed Pharma S.A.	Adamed Pharma S.A.

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

Bibliografia

1. Gajewski P. 5.2. Szpiczak plazmocytoowy. Dostęp przez aplikację eMPendium *Interna Szczeklika* Kraków 2022.
2. Jamrozik K. (2013) Wytyczne PTOK. Nowotwory z komórek plazmatycznych. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_20_Nowotwory_z_komerek_plazmatycznych_20130301.pdf.
3. Dmoszyńska A. Nowotwory limfoproliferacyjne. Gammapatie monoklonalne. Szpiczak plazmocytoowy, w: *Interna Szczeklika 2019* Kraków 2019.
4. WHO. (2008) CSIOZ: Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Dostęp: https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf.
5. WHO. ICD-11 codes. Dostęp: <https://icd.who.int/> (21.10.2019).
6. WHO. (2019) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. ICD-10 Version: 2019. Dostęp: https://icd.who.int/browse10/2019/en# (9.12.2024).
7. WHO. (2024) ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Dostęp: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (9.12.2024).
8. Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurcyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Druzd-Sitek A, Wróbel T, Walter-Croneck A. (2025) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2025. Dostęp: https://hematoonkologia.pl/uploads/Zalecenia%20Polskiej%20Grupy%20Szpiczakowej_lipiec%202023.pdf (9.4.2025).
9. Becker N. (2011) Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res* 183:25–35.
10. Global Cancer Observatory. (2024) GLOBOCAN 2022. Multiple myeloma. Dostęp: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/35-multiple-myeloma-fact-sheet.pdf> (11.12.2024).
11. International Agency for Research on Cancer. Cancer today. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/en> (11.12.2024).
12. Wojciechowska U, Didkowska J, Barańska K, Miklewska M, Michałek I, Olasek P, Jawołowska A. (2024) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2022 roku. Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2025-01/nawotwory_2022.pdf.
13. Krajowy Rejestr Nowotworów. (2022) Raporty. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90). Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (16.12.2024).
14. Narodowy Funduszu Zdrowia. Departament Analiz i Innowacji, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia. (2019) Szpiczak plazmocytoowy. Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Dostęp: https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/191231_szpiczak_plazmocytoowy (16.12.2024).
15. AOTMiT. (2021) 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. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/036/AWA/36_AWA_OT.4231.4.2021_Imnovid_2021.04.22_BIP.pdf.
16. AOTMiT. (2022) Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać podskórna 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. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/AWA/180_AWA_OT.4231.65.2021_Darzalex_S_C_BIP_REOPTR.pdf.
17. AOTMiT. (2022) Wniosek o objęcie refundacją leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/044/AWA/2022%2008%2003%20AWA%20OT.4231.28.2022%20Empliciti%20BIP.pdf.
18. AOTMiT. (2022) Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/086/AWA/86_AWA_OT.4231.47.2022_Sarclisa_BIP_REOPTR.pdf.
19. AOTMiT. (2023) Wniosek o objęcie refundacją leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/121/AWA/121_AW_4231.63.2022_Kyprolis_AWA_B_IP_REOPTR.pdf.
20. AOTMiT. (2025) Analiza weryfikacyjna. Abecma (idekabtagen wikleucel) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”. nr OT.423.1.27.2025. Data ukończenia:

- 16.07.2025 r. Dostęp:
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/052/AWA/52_AWA%20Abecma%20BIP_REOPTR.pdf
 (18.7.2025).
21. AOTMiT. (2024) Wniosek o objęcie refundacją leku Tecvayli (teklistamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/101/AWA/101_AWA_OT.423.1.34.2023_Tecvayli_BIP_REOPTR2.pdf.
 22. AOTMiT. (2024) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Elrexfio (elranatamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/130/AWA/130_WS_423.3.2024_Elrexfio_AWA_BIP_REOPTR.pdf (15.7.2025).
 23. Agencja Ochrony Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. (2024) Wniosek o objęcie refundacją leku Talvey (talkwetamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.423.1.55.2024. Data ukończenia: 14.11.2024. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/161/AWA/161_AWA_OT.423.1.55.2024_Talvey_BIP_REOPTR.pdf (16.12.2024).
 24. Styczeń 2023: Zmiany refundacyjne w hematologii. Dostęp: <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/id/5812-styczen-2023-zmiany-refundacyjne-w-hematologii> (16.7.2025).
 25. Yang P, Qu Y, Wang M, Chu B, Chen W, Zheng Y, Niu T, Qian Z. (2022) Pathogenesis and treatment of multiple myeloma. *MedComm* 3(2):e146.
 26. Jamrozik K. (2020) Wytoczne PTOK. Szpiczak plazmocytoowy. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytoowy_200520.pdf.
 27. Dmoszyńska A. Nowotwory limfoproliferacyjne. Gammopatie monoklonalne. Szpiczak plazmocytoowy *Interna Szczeklika* 2019 Kraków 2019.
 28. Instytut Hematologii i Transfuzjologii. (2015) Szpiczak plazmocytoowy/ mnogi. Dostęp: <http://bip.ihit.waw.pl/jak-diagnozowany-jest-szpiczak-plazmocytoowy.html>.
 29. Medycyna Praktyczna. Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Interna - mały podręcznik. Dostęp: https://www.mp.pl/interna/table/016_8031 (9.12.2024).
 30. Polska Grupa Szpiczakowa. (2021) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2021. Dostęp: <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf>.
 31. NCCN. (2024) Multiple Myeloma. Version 1.2025 — September 17, 2024. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf (9.1.2025).
 32. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos M-V, Zweegman S, Cook G, Engelhardt M, Delforge M, Hajek R, Schjesvold F, Gay F, Manier S, Weisel KC, Kaiser M, i in. (2025) EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 1–21.
 33. Fundacja WHC. (2022) Leczenie szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) w Polsce choroba, pacjent, system. Dostęp: <https://phtit.pl/wp-content/uploads/2023/01/Raport-WHC-Szpiczak-Choroba-Pacjent-System.pdf> (10.12.2024).
 34. Kurtin S. Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Adv Pract Oncol* 4(Suppl 1):5-14.
 35. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, Kyriakou C, Williams CD, Peters S, Davies FE. (2014) Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer* 22(2):417–426.
 36. Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. (2009) Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. *Eur J Haematol* 83(2):139–148.
 37. Rizzo M, Xu Y, Panjabi S, Iheanacho I. (2014) A Systematic Literature Review of the Humanistic Burden of Multiple Myeloma. *Value Health* 17(7):A537.
 38. Despiégl N, Touboul C, Flinois A, Saba G, Suzan F, Gonzalez-McQuire S, Bonnetain F. (2019) Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 19(1):e13–e28.
 39. Robinson D, Esseltine D-L, Regnault A, Meunier J, Liu K, van de Velde H. (2016) The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials. *Br J Haematol* 174(3):368–381.
 40. Hulin C, Hansen T, Heron L, Pughe R, Streetly M, Plate A, Perkins S, Morgan K, Tinel A, Rodrigues F, Ramasamy K. (2017) Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res* 59:75–84.

41. Gatopoulou X, Iraqi W, Morgan K, Helme K, Spain VA, Redfearn J, Gardiner B. (2022) The Burden of a Multiple Myeloma Diagnosis on Patients and Caregivers in the First Year: Western European Findings. *Clinicoecon Outcomes Res* 14:731–753.
42. Borget I, Guilmet C, Javelot M, Pierres M, Helene D, Herquelot E, Raguideau F, Touzeau C, Aurore P, Augusto V, Lamarsalle L. (2022) POSC91. Economic burden of multiple myeloma according to treatment lines in France from 2014 to 2019, the MYLORD study. *Value in Health*, 2022, 25.1: S104. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2021-3409/111920> & https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2021/janssen-mylord-poster-ispor2021-v3-pdf.pdf?sfvrsn=8bb46686_0.
43. Robinson D, Orlowski RZ, Stokes M. (2017) Economic burden of relapsed or refractory multiple myeloma: Results from an international trial. -. *Eur J Haematol* 99(2):119–132.
44. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal Statystyczny. Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (18.7.2025).
45. Bustoros M, Mouhieddine TH, Detappe A, Ghobrial IM. (2017) Established and Novel Prognostic Biomarkers in Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* (37):548–560.
46. Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, Aljurf M, Alsharif F. (2017) The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Adv Hematol* 2017:4812637.
47. Lang A. (2019) Światowy Dzień Walki ze Szpiczakiem – wyzwania dla polskiej hematologii. Dostęp: <https://www.termedia.pl/wartowiedziec/Swiatowy-Dzien-Walki-ze-Szpiczakiem-wyzwania-dla-polskiej-hematologii,33617.html> (10.12.2024).
48. Knauf W, Aldaoud A, Hutzschenreuter U, Klausmann M, Dille S, Wetzel N, Jänicke M, Marschner N, and the TLN-Group (Tumour Registry Lymphatic Neoplasms). (2018) Survival of non-transplant patients with multiple myeloma in routine care differs from that in clinical trials-data from the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Ann. Hematol.* 97(12):2437–2445.
49. Paquin AR, Kumar SK, Buadi FK, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Dingli D, Hwa L, Fonder A, Hobbs M, Hayman SR, Zeldenrust SR, Lust JA, Russell SJ, Leung N, i in. (2018) Overall survival of transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: comparative effectiveness analysis of modern induction regimens on outcome. *Blood Cancer J* 8(12):125.
50. Tang HKK, Fung CY, Hwang YY, Lee H, Lau G, Yip SF, Kho B, Lau CK, Leung KH, Au E, Tse E, Sim J, Kwong YL, Chim CS. (2024) Prognostic factors in 448 newly diagnosed multiple myeloma receiving bortezomib-based induction: impact of ASCT, transplant refusal and high-risk MM. *Bone Marrow Transplant* 59(5):660–669.
51. Fonseca R, Usmani SZ, Mehra M, Slavcev M, He J, Cote S, Lam A, Ukropec J, Maiese EM, Nair S, Potluri R, Voorhees PM. (2020) Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Cancer* 20(1):1087.
52. Weisel K, Kumar S, Moreau P, Bahlis N, Facon T, Plesner T, Orlowski R, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner C, i in. (2023) P09. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated analysis of the phase 3 MAIA study. The 4th European Myeloma Network Meeting. 20–22 April 2023, Amsterdam. Dostęp: https://journals.lww.com/hemasphere/fulltext/2023/05002/p09_daratumumab_plus_lenalidomide_and.28.aspx. *HemaSphere* 7(S2):14.
53. Mateos M, San-Miguel J, Cavo M, Creixenti J, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, Doyen C, Lucio P, Nagy Z, Pour L, Grosicki S, Crepaldi A, Liberati A, Campbell P, i in. (2022) Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (D-VMP) Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (VMP) Alone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 Alcyone Study. *BLOOD* 140:10157–10159.
54. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, Bahlis NJ, Venner CP, Braunstein M, Pour L, Martí JM, Basu S, Cohen YC, Matsumoto M, Suzuki K, Hulin C, Grosicki S, Legiec W, i in. (2025) Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med* 31(4):1195-1202. Dostęp: <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03485-7>.
55. KRN. (2021) Leki przeciwnowotworowe. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-leki>.
56. Medycyna Praktyczna. (2014) Dla pacjentów. Onkologia. Wszystko o nowotworach. Leczenie chorób nowotworowych. Leczenie systemowe. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/84482> (10.12.2024).
57. Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pińkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Małkowski B, Druzd-Sitek A, Robak T, i in. (2018) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2018/2019. *Acta Haematologica Polonica* 49(4):157–206.
58. Dimopoulos M, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis N, Usmani S, Rabin N, Orlowski R, Suzuki K, Plesner T, Yoon S, Ben Yehuda D, Richardson P, Goldschmidt H, Reece D, i in. (2022) P05: DARATUMUMAB PLUS LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE VERSUS LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE ALONE IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA: OVERALL SURVIVAL RESULTS FROM THE PHASE 3 POLLUX TRIAL. *Hemasphere* 6(Suppl):13–13.

59. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, Gupta R, Varnado W, Fiala MA, Chhabra S, Malek E, Mansour J, Paul B, Barnstead A, Kodali S, i in. (2019) Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 33(9):2266–2275.
60. EMA. ChPL Carvykti (ciltacabtagene autoleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_en.pdf (10.12.2024).
61. EMA. ChPL Abecma (idebaktagen wikleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_en.pdf (10.12.2024).
62. Giebel S. (2019) Trendy w leczeniu chorób hematologicznych. *Kurier Medyczny* 2019(1):4–5.
63. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. (2015) Multiple myeloma. *Lancet* 385(9983):2197–2208.
64. EMA. (2025) ChPL Darzalex (daratumumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf (11.7.2025).
65. Center for Drug Evaluation and Research. (2016) Daratumumab (DARZALEX). FDA granted daratumumab breakthrough therapy and orphan drug designation. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/daratumumab-darzalex> (10.12.2024).
66. EMA. (2016) New treatment for patients with multiple myeloma. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-treatment-patients-multiple-myeloma> (10.12.2024).
67. European Commission. (2025) Commission implementing decision of 4.4.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2017)2958 final for “Darzalex - daratumumab”, an orphan medicinal product for human use. Brussels, 4.4.2025. C(2025)2222 final. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250404165862/dec_165862_en.pdf (1.6.2025).
68. European Commission. (2025) Public Health - Union Register of medicinal products. Product information. Darzalex (daratumumab). Dostęp: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1101.htm> (21.7.2025).
69. EMA. (2025) ChPL Darzalex (daratumumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_en.pdf (31.1.2025).
70. Perzyński AS, Jamroziak K. (2017) Rola daratumumabu w leczeniu chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytyowego. *Hematologia* 8(4):255–264.
71. FDA. (2018) Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
72. Sanchez-Vega B, Ayala R, Cedena T, Martinez-Lopez J. (2017) Ocena minimalnej choroby resztkowej w szpiczaku plazmocytyowym. *Hematologia* 8(3):219–227.
73. Paiva B, van Dongen JJM, Orfao A. (2015) New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 125(20):3059–3068.
74. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/trial-development#ctcae-and-ctep-codes> (15.7.2025).
75. MedDRA. Dostęp: <https://www.meddra.org/> (15.7.2025).
76. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkowicz M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.
77. EORTC. Questionnaire EORTC QLQ-MY20. Dostęp: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-MY20-English.pdf> (17.7.2025).
78. AOTMiT. (2022) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytyowego (ICD-10: C90.0)”. Nr: OT.4231.47.2022. Data ukończenia: 8 grudnia 2022 r. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/086/AWA/86_AWA_OT.4231.47.2022_Sarclisa_BIP_R EOPTTR.pdf (17.6.2025).
79. Osborne TR, Ramsenthaler C, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, Higginson IJ. (2012) What issues matter most to people with multiple myeloma and how well are we measuring them? A systematic review of quality of life tools. *Eur J Haematol* 89(6):437–457.
80. AOTMiT. (2020) Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego. Blenrep (belantamab mafodotin) we wskazaniu: szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0). 004/2020. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_004.pdf (17.6.2025).
81. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Dostęp: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/09/EQ-5D-5L-English-User-Guide_version-3.0-Sept-2019-secured.pdf.
82. Haslam A, Hey SP, Gill J, Prasad V. (2019) A systematic review of trial-level meta-analyses measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology. *Eur. J. Cancer* 106:196–211.

83. Holstein SA, Suman VJ, McCarthy PL. (2019) Should Overall Survival Remain an Endpoint for Multiple Myeloma Trials? *Curr Hematol Malig Rep* 14(1):31–38.
84. Pawlyn C, Schjesvold FH, Cairns DA, Wei LJ, Davies F, Nadeem O, Abdulhaq H, Mateos M-V, Laubach J, Weisel K, Ludwig H, Rajkumar SV, Sonneveld P, Jackson G, Morgan G, i in. (2024) Progression-free survival as a surrogate endpoint in myeloma clinical trials: an evolving paradigm. *Blood Cancer J.* 14(1):134.
85. Etekal T, Koehn K, Sborov DW, McClune B, Prasad V, Haslam A, Berger K, Booth C, Al Hadidi S, Abdallah A-O, Goodman A, Mohyuddin GR. (2023) Time-to-event surrogate end-points in multiple myeloma randomised trials from 2005 to 2019: A surrogacy analysis. *Br J Haematol* 200(5):587–594.
86. Ntanasis-Stathopoulos I, Filippatos C, Ntanasis-Stathopoulos A, Malandrakis P, Kastritis E, Tsitsilonis OE, Dimopoulos MA, Terpos E, Gavriatopoulou M. (2025) Evaluating Minimal Residual Disease Negativity as a Surrogate Endpoint for Treatment Efficacy in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Hematol* 100(3):427–438.
87. Paiva B, Zherniakova A, Nuñez-Córdoba JM, Rodríguez-Otero P, Shi Q, Munshi NC, Durie BGM, San-Miguel J. (2023) Impact of treatment effect on MRD and PFS: an aggregate data analysis from randomized clinical trials in multiple myeloma. *Blood Adv* 8(1):219–223.
88. Avet-Loiseau H, Ludwig H, Landgren O, Paiva B, Morris C, Yang H, Zhou K, Ro S, Mateos M-V. (2020) Minimal Residual Disease Status as a Surrogate Endpoint for Progression-Free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Studies: A Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 20(1):e30–e37.
89. Shah Z, Khan I, Selene II, Waqar SHB, Khanam R, Abid Q, Tahir N, Sathe S, Laek B, Chattaraj A, Roksana Z, Badu I, Anwer F. (2022) The association between minimal residual disease status and survival outcomes in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (TIE-NDMM) patients: Systematic review. *JCO* 40(16_suppl):e20009–e20009.
90. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, Dimopoulos M, Kulakova M, Lam A, Hashim M, He J, Heeg B, Ukropec J, Vermeulen J, Cote S, i in. (2020) A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv* 4(23):5988–5999.
91. FDA. Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/134605/download>.
92. (2021) Reflection paper on the use of measurable residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-measurable-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf.
93. FDA. (2024) Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Final Summary Minutes of the Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting April 12, 2024. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/180108/download> (17.7.2025).
94. FDA. (2024) Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC) Meeting April 12, 2024. Drug Topic: Use of Minimal Residual Disease (MRD) as an Endpoint in Multiple Myeloma Clinical Trial. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/177652/download> (18.7.2025).
95. Landgren O, Devlin SM. (2025) Minimal Residual Disease as an Early Endpoint for Accelerated Drug Approval in Myeloma: A Roadmap. *Blood Cancer Discovery* 6(1):13–22.
96. International Myeloma Foundation. (2025) The IMF Proudly Announces EMA-CHMP Positive Qualification Advice to i2TEAMM Novel Biomarker Procedure Application on the Use of MRDnegCR as an Intermediate Early Endpoint for Conditional Market Approval in Myeloma Clinical Trials. Another Remarkable Milestone for the IMF and i2TEAMM, Following the FDA-ODAC Unanimous 12-0 Vote in April 2024. Dostęp: <https://www.myeloma.org/news-events/multiple-myeloma-news/imf-proudly-announces-ema-chmp-positive-qualification-advice-i2teamm-novel-biomarker-procedure> (21.7.2025).
97. Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Druzd-Sitek A, Wróbel T, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Charliński G, Jędrzejczak WW, Małkowski B, Hus I, i in. (2025) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytowych na rok 2025. Dostęp: <https://hematoonkologia.pl/uploads/Zalecenia-PGSz-2025.pdf> (16.7.2025).
98. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, i in. (2021) Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 32(3):309–322.
99. Sive J, Cuthill K, Hunter H, Kazmi M, Pratt G, Smith D, British Society of Haematology. (2021) Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. *Br J Haematol* 193(2):245–268.
100. International Myeloma Foundation. (2025) Frontline Treatment Options. Dostęp: <https://www.myeloma.org/frontline-treatment-options> (17.7.2025).
101. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, Landgren O, Hajek R, Einsele H, Anderson KC, Dimopoulos MA, Richardson PG, Cavo M, Spencer A, Stewart AK, i in. (2014) International

- Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 32(6):587–600.
102. NCCN. (2025) Multiple Myeloma. Version 1.2026 — June 24, 2025. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf (17.7.2025).
 103. Kortüm M, Auner HW, Bassermann F, Driessen C, Einsele H, Engelhardt M, Goldschmidt H, Gonsilius E, Krauth MT, Kraywinkel K, Kröger N, Krönke J, Mügge L-O. (2024) Onkopedia Leitlinien. Multiples Myelom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO), Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO), Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie (SGH). Dostęp: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html#ID0E5DAG> (17.7.2025).
 104. Tumorzentrum Oberösterreich. (2024) Multiples Myelom. Medizinische Leitlinie. Dostęp: https://www.tumorzentrum.at/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Leitlinie_Multiples_Myelom.pdf (16.7.2025).
 105. AHS. (2023) Guidelines: Multiple Myeloma: Transplant Ineligible. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe014-mmnti.pdf> (16.7.2025).
 106. NICE. (2016) Myeloma: diagnosis and management. Guidance [NG35]. Published: 10 February 2016. Last updated: 25 October 2018. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35> (10.12.2024).
 107. Narodowy Fundusz Zdrowia. (2024) Zarządzenie nr 119/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43426/Zarzadzenie-119_2024_DGL (17.12.2024).
 108. MZ. (2025) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/57383b39-0348-4cf8-abf8-d554b9a93585> (11.7.2025).
 109. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2025) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 20 grudnia 2024 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. DZ. URZ. Min. Zdr. 2024.141. Dostęp: https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2024/141/akt.pdf (12.12.2024).
 110. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL Encorton (prednizon) 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg. Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (17.12.2024).
 111. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. (2024) ChPL Esotkaleno (prednizon). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (15.7.2025).
 112. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. (2024) ChPL Medoxa (prednizon). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (15.7.2025).
 113. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL Pabi-Dexamethason (deksametazon) tabletki 20 mg. Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.12.2024).
 114. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL Pabi-Dexamethason (deksametazon) tabletki 4 mg, 8 mg. Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.12.2024).
 115. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL Dexamethasone Krka (deksametazon) tabletki 4 mg, 8 mg. Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.12.2024).
 116. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL Dexamethasone Krka (deksametazon) tabletki 20 mg. Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.12.2024).
 117. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL Pabi-Dexamethason (deksametazon) tabletki 0,5 mg, 1 mg. Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.12.2024).
 118. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL Demezón (deksametazon) 4 mg/ml. Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (17.12.2024).
 119. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. (2023) ChPL Dexamethasone Zentiva. Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (15.7.2025).
 120. daratumumab | CDA-AMC. Dostęp: <https://www.cda-amc.ca/daratumumab-2> (14.7.2025).

122. EUR-Lex. (2020) Information and Notices. C:2020:253:TOC. Dostęp: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ%3AC%3A2020%3A253%3ATOC> (13.12.2024).
123. EMA. (2025) ChPL Bortezomib Accord. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bortezomib-accord-epar-product-information_pl.pdf (14.7.2025).
124. Rejestr Produktów Lekniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Rejestr Produktów Lekniczych. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (12.12.2024).
125. EMA. (2025) ChPL Revlimid (lenalidomid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf (14.7.2025).

Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Zachorowania i zgony na MM na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [10, 11].....	8
Tabela 2.	Rozpowszechnienie MM na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [10, 11].....	8
Tabela 3.	Zachorowania i zgony na MM w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [11].....	10
Tabela 4.	Rozpowszechnienie MM w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [11].....	10
Tabela 5.	Zachorowania i zgony z powodu szpiczaka plazmocytozy i nowotworów z komórek plazmatycznych (ICD-10: C90) w Polsce w 2022 roku (KRN) [13].....	10
Tabela 6.	Nowe zachorowania oraz struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów z MM w Polsce w latach 2014–2016 (Raport NFZ 2019 – na podstawie danych NFZ) [14].....	10
Tabela 7.	Liczba rozpoznanych osób w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i grup wiekowych w Polsce w latach 2014–2016 (Raport NFZ 2019 – na podstawie danych NFZ i GUS) [14].....	10
Tabela 8.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem MM (ICD-10: C90.0 lub ICD: C90, AOTMiT, NFZ).....	11
Tabela 9.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54.....	12
Tabela 10.	Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytozy (SIIM CRAB) [8].....	14
Tabela 11.	Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [27, 30].....	15
Tabela 12.	Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (R-ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [8, 26, 27, 30].....	16
Tabela 13.	Druga rewizja kryteriów ISS (R2-ISS) wykorzystywana w ocenie zaawansowania i rokowania MM [8, 31].....	16
Tabela 14.	Grupy ryzyka cytogenetycznego w MM wg MayoClinic, IMWG [8] oraz IMS-IMWG 2024 [32].....	16
Tabela 15.	Skala ECOG (inaczej nazywana skalą WHO Zubroda) do oceny stanu sprawności pacjenta chorego na nowotwór [29].....	17
Tabela 16.	Średnie całkowite koszty (€) w 1. linii leczenia pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT we Francji (SNDS, lata 2014–2019) (Borget 2022) [42].....	22
Tabela 17.	Średnie całkowite koszty (€) w 1. linii leczenia pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT w 2017 roku we Francji (SNDS, Borget 2022) [42].....	22
Tabela 18.	Charakterystyka zawodowa pacjentów z MM (którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia) poddanych badaniu ankietowemu (Robinson 2017) [43].....	22
Tabela 19.	Świadczenia ZUS wydane w latach z powodu MM (ICD-10 C90.0) [44].....	23
Tabela 20.	Rodzaje terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy [27, 30, 60–63].....	27
Tabela 21.	Ocena odpowiedzi na leczenie w MM wg IMWG (2016) [27].....	32
Tabela 22.	Definicje oceny minimalnej choroby resztkowej – MRD w odpowiedzi na leczenie wg IMWG [8].....	33
Tabela 23.	Opis i interpretacja kwestionariuszy EORTC QLQ-30, EQ-5D-5L, EQ-5D VAS.....	34
Tabela 24.	Charakterystyka i wnioski z opracowań oceniających zależność pomiędzy minimalną chorobą resztkową (MRD), a przeżyciem całkowitym (OS) i przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS).....	37
Tabela 25.	Zestawienie wyników badań EVIDENCE i I ² TEAMM oraz analiz FDA oceniających zależność pomiędzy minimalną chorobą resztkową (MRD) u pacjentów, którzy uzyskali co najmniej całkowitą odpowiedź na leczenie (≥CR), a przeżyciem całkowitym (OS) i przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) [94, 95].....	38
Tabela 26.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla MM.....	39
Tabela 27.	Kryteria kwalifikacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT do leczenia w schemacie DRd w ramach programu lekowego B.54 [108].....	41
Tabela 28.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii wskazane dla kodu ICD-10: C90.0 szpiczak mnogi [108, 109].....	42
Tabela 29.	Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu MM [108, 109].....	43

Tabela 30. Rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania schematu DVRd u nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM niekwalifikujących się do ASCT	44
.....	45
Tabela 32. Schemat dawkowania produktu leczniczego DARZALEX (wstrzyknięcie podskórne) w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DVRd, schemat z cyklami 3-tygodniowymi) [64]	51
Tabela 33. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem daratumumabu w formie podskórnej lub dożylniej (produkt leczniczy DARZALEX) u pacjentów z MM [64]	52
Tabela 34. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem bortezomibu u pacjentów z MM [123]	56
Tabela 35. Preparaty bortezomibu dostępne w Polsce [109, 124]	57
Tabela 36. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu* (produkt leczniczy Revlimid) w terapii skojarzonej u pacjentów z MM [125]	62
Tabela 37. Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu (produkt leczniczy Revlimid) zgłoszone w okresie po wprowadzaniu leku do obrotu [125]	63
Tabela 38. Preparaty lenalidomidu dostępne w Polsce [109]	63
Tabela 39. Preparaty deksametazonu ^a dostępne w Polsce [109]	68

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Etapy rozwoju MM (opracowanie własne na podstawie [1, 26])	13
Rysunek 2. Etapy przebiegu MM oraz czas przeżycia chorych [1]	17
Rysunek 3. Najczęstsze objawy MM [1, 33]	18
Rysunek 4. Przebieg MM z uwzględnieniem nawrotów i czasu remisji choroby (opracowanie własne na podstawie Kurtin 2013) [34]	19
Rysunek 5. Sfery życia obciążone nawrotem MM (opracowanie własne na podstawie [40])	21
Rysunek 6. Mechanizm działania daratumumabu [70]	29
Rysunek 7. Głębokość i rodzaj odpowiedzi na leczenie oraz poziom występowania komórek nowotworowych (opracowanie na podstawie Paiva 2015 [73])	30
Rysunek 8. Zalecane dawkowanie bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem [123]	55

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Struktura zachorowań na nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego w 2022 roku (Dane KRN)	9
Wykres 2. Liczba rozpoznanych osób w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i grup wiekowych w Polsce w latach 2014–2016 (Raport NFZ 2019 – na podstawie danych NFZ i GUS) [14]	11
Wykres 3. Globalna ocena jakości życia przeprowadzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zależności od linii leczenia [38]	20
Wykres 4. Średnie ^a wyniki dla ogólnego stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w ogólnej populacji dorosłych (EORTC) oraz w populacji MM (w zależności od stadium choroby i grupy wiekowej) ^b [39]	20
Wykres 5. Średnie całkowite koszty (€) w 1. linii leczenia pacjentów z MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT w 2017 roku we Francji (SNSD) [42]	23
Wykres 6. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pacjentów z MM, niekwalifikujących i kwalifikujących się do ASCT [50]	25