

**LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD-10: C90.0)**

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:</b><br><i>DVTd</i> – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;<br><i>DVd</i> – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;<br><i>DRd</i> – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;<br><i>Kd</i> – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;<br><i>KRd</i> – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;   |   | <i>IRd</i> – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;<br><i>EloPd</i> – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;<br><i>IsaPd</i> – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;<br><i>Tec</i> – teklistamab w monoterapii;<br><i>Etra</i> – elranatamab w monoterapii;<br><i>Tal</i> – talkwetamab w monoterapii.  |
| <b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>  |   |  |
| <b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>  | <b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>   | <b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>  |
| <p>W ramach programu lekowego chorym na szpiczaka plazmocytoowego udostępnia się poniższe terapie, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pacjentom z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym w 1. linii leczenia: <i>DVTd, DRd,</i></li> <li>2) pacjentom z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym: <i>DVd, DRd, Kd, KRd, IRd, EloPd, IsaPd, Tec, Etra, Tal.</i></li> </ol> <p><i>Uwaga: terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych i terapia konsolidująca/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia.</i></p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> | <p><b>1. Dawkowanie leków</b></p> <p><b>1.1. Dawkowanie w 1. linii leczenia w schemacie:</b></p> <p><b>1.1.1. DVTd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>Maksymalna liczba cykli: 6 (maksymalnie 4 cykle indukcyjne i maksymalnie 2 cykle konsolidujące).</p> <p><u>Daratumumab s.c.</u> w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) w leczeniu indukcyjnym: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-16;</li> <li>2) w leczeniu konsolidującym: co dwa tygodnie w tygodniach 1-8.</li> </ol> <p><u>Bortezomib:</u> zalecana dawka 1,3 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu.</p> | <p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;</li> <li>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</li> <li>5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>6) oznaczenie klirensu kreatyniny;</li> <li>7) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;</li> <li>8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (w przypadku pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym – badanie kośćca do decyzji lekarza);</li> </ol> |

|  |   |   |
|--|---|---|
| <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG – za wyjątkiem terapii <i>Tec</i>;</li> <li>3) rozpoznanie szpiczaka plazmocytozy;</li> <li>4) brak przeciwwskazań do stosowania leku/leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego;</li> <li>5) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną/aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</li> </ol> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do 1. linii leczenia w schemacie:</b></p> | <p><b>Talidomid:</b> podawany doustnie w dawce 100 mg raz na dobę w każdym dniu każdego cyklu.</p> <p><b>Deksametazon:</b> podawany doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. w cyklach 1. i 2. oraz w dawce 40 mg w dniach 1.-2. i 20 mg w kolejnych dniach dawkowania (dniach 8., 9., 15., 16.) w cyklach 3-4. <i>Deksametazon</i> w dawce 20 mg powinien być podawany w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. w cyklach 5. i 6.</p> <p><b>1.1.2. DRd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><b>Daratumumab s.c.</b> w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie.</p> <p><b>Lenalidomid:</b> zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p><b>Deksametazon:</b> zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku &gt; 75 lat).</p> <p><b>1.2. Dawkowanie w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy w schemacie:</b></p> <p><b>1.2.1. DVd</b></p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>9) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml wykonany w dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku;</li> <li>10) dodatkowo w przypadku schematu <i>IRd</i>, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do schematu <i>IRd</i> – badania potwierdzające obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka;</li> <li>11) dodatkowo w przypadku schematu <i>DVTd</i>, <i>DVd</i>, <i>DRd</i>, <i>IsaPd</i> – pośredni test antyglobulinowy (pośredni test Coombs'a);</li> <li>12) dodatkowo w przypadku schematu <i>DVTd</i>, <i>DVd</i>, <i>DRd</i>, <i>Tec</i>, <i>Elra</i>, <i>Tal</i> – badanie przesiewowe w kierunku HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA);</li> <li>13) dodatkowo w przypadku schematu <i>Kd</i>, <i>KRd</i>: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</li> <li>b) elektrokardiografia (EKG),</li> <li>c) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca.</li> </ol> </li> </ol> <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia (za wyjątkiem wskazanym dla badania w pkt 9) oraz za wyjątkiem badań z pkt 10, które mogą być wykonane wcześniej).</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p>Badania wykonywane przed każdym cyklem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml, zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>3) dodatkowo w przypadku schematu <i>DVTd</i>, <i>DVd</i>, <i>DRd</i>, <i>IsaPd</i>, <i>Tec</i>, <i>Elra</i>, <i>Tal</i>:</li> </ol> |
|--|---|---|

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p><b>1.2.1. DVTd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytoowego;</li> <li>2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń International Myeloma Working Group (IMWG);</li> <li>3) kwalifikowanie się pacjenta do leczenia chemioterapią wysokodawkową z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;</li> <li>4) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).</li> </ol> | <p>Od 1. tygodnia do 24. tygodnia każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie) = pierwsze 8 cykli.<br/>Od 25. tygodnia każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Daratumumab s.c.</u> w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie.</p> <p><u>Bortezomib:</u> w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli.</p> <p><u>Deksametazon:</u> w dawce 20 mg doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli (tj. w dawce 80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku &gt; 75 lat, BMI &lt; 18,5, ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami).</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>e) oznaczenie klirensu kreatyniny;</li> </ol> <p>4) dodatkowo w przypadku schematu <i>Kd, KRd</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</li> <li>b) elektrokardiografia (EKG);</li> </ol> <p>5) dodatkowo w przypadku schematu <i>Tec, Elra, Tal</i> – oznaczenie stężenia immunoglobuliny G (IgG).</p>   |
| <p><b>1.2.2. DRd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytoowego;</li> <li>2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń International Myeloma Working Group (IMWG);</li> <li>3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;</li> <li>4) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).</li> </ol>                                     | <p><b>1.2.2. DRd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Daratumumab s.c.</u> w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie.</p> <p><u>Lenalidomid:</u> zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p>  | <p>W przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>3) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;</li> <li>4) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;</li> <li>5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>6) oznaczenie stężenia elektrolitów;</li> <li>7) oznaczenie stężenia CRP;</li> <li>8) oznaczenie stężenia ferrytyny;</li> <li>9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>10) oznaczenie APTT;</li> <li>11) oznaczenie czasu protrombinowego (PT);</li> </ol> |

|  |   |   |
|--|---|---|
| <p><b>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego w schemacie:</b></p> <p><b>1.3.1. DVd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego;</li> <li>2) nie stwierdzono oporności na leczenie <i>bortezomibem</i>.</li> </ol> <p><b>1.3.2. DRd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego;</li> <li>2) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).</li> </ol> <p><b>1.3.3. Kd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego;</li> <li>2) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> lub <math>\geq 30 \times 10^9/l</math>, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne;</li> <li>3) LVEF <math>\geq 40\%</math>;</li> <li>4) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA;</li> <li>5) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego;</li> </ol> | <p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku <math>&gt; 75</math> lat).</p> <p><b>1.2.3. Kd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Karfilzomib</u> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i 15 każdego cyklu w dawce:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) początkowej 20 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do:</li> <li>2) 70 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniu 8. i 15. cyklu 1., a następnie:</li> <li>3) w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu.</li> </ol> <p>Dawkowanie <i>karfilzomibu</i> może być przerywane lub zmniejszane w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.</p> <p><u>Deksametazon</u>: w dawce 40 mg doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklach 1-9, a następnie w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu. <i>Deksametazon</i> należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem <i>karfilzomibu</i>.</p> <p><b>1.2.4. KRd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Karfilzomib</u> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dawce:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) początkowej 20 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. i 2. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do:</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>12) oznaczenie stężenia fibrynogenu;</li> <li>13) oznaczenie stężenia D-dimerów.</li> </ol> <p>O częstości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowaniu CRS decyduje lekarz.</p> <p>Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy.</p> <p>Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Zapisy dotyczące CRS i ICANS odnoszą się do leczenia teklistamabem, elranatamabem i talkwetamabem.</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>Oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu zalecane jest nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia, a po 6 cyklu leczenia należy wykonać badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoliconymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG), w tym m.in.:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;</li> <li>2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</li> <li>4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>5) oznaczenie klirensu kreatyniny;</li> </ol> |
|--|---|---|

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p>6) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.</p>   | <p>2) 27 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniu 8., 9., 15. i 16. cyklu 1., a następnie:</p> <p>3) w dawce 27 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w cyklach 2-12, a następnie:</p> <p>4) w dawce 27 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 15. i 16. w cyklach 13-18.</p>  | <p>6) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;</p> <p>7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza).</p>  |
| <p><b>1.3.4. KRd</b></p>   | <p>Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m<sup>2</sup> powinni otrzymywać dawkę <i>karfilzomibu</i> obliczoną dla pc. wynoszącej 2,2 m<sup>2</sup>, a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem <i>karfilzomibu</i> w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, które należy kontynuować w następnych cyklach stosownie do potrzeb (zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie należy podawać <i>karfilzomibu</i> w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/ m<sup>2</sup> pc. jest podawana przez 10 minut.</p> | <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p>  |
| <p>1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego;</p> <p>2) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla <i>lenalidomidu</i>);</p> <p>3) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA;</p> <p>4) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego;</p> <p>5) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.</p> | <p><u>Lenalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p>   | <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p>   |
| <p><b>1.3.5. IRd</b></p>   | <p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka 40 mg (20 mg u chorych &gt;75 lat) doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. <i>Deksametazon</i> należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem <i>karfilzomibu</i>.</p>   | <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <p>a) rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR),</p> <p>b) całkowita odpowiedź (CR),</p> <p>c) bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR),</p> <p>d) częściowa odpowiedź (PR),</p> <p>e) choroba stabilna (SD),</p> <p>f) brak odpowiedzi (NR),</p> |

|  |   |   |
|--|---|---|
| <p>3) brak oporności na leczenie <i>lenalidomidem</i>;</p> <p>4) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 75 \times 10^9/l</math> lub <math>\geq 30 \times 10^9/l</math>, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.</p> <p><b>1.3.6. EloPd</b></p> <p>1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytozy, w tym zawierające <i>lenalidomid</i> i inhibitor proteasomu;</p> <p>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</p> <p>3) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).</p> <p><b>1.3.7. IsaPd</b></p> <p>1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytozy, w tym zawierające <i>lenalidomid</i> i inhibitor proteasomu;</p> <p>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</p> <p>3) brak oporności na leczenie <i>pomalidomidem</i>;</p> <p>4) bezpośrednio przed pierwszym podaniem <i>izatuksymabu</i> szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) <math>&lt; 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> pow. ciała;</p> <p>5) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).</p> | <p><b>1.2.5. IRd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Iksazomib</u>: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu.</p> <p><u>Lenalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka: 40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.</p> <p><b>1.2.6. EloPd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Elotuzumab</u>: zalecana dawka: 10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1. i 2., a następnie w dawce 20 mg/kg mc. w 1. dniu każdego kolejnego cyklu.</p> <p><u>Pomalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu <i>elotuzumabu</i>, gdy podawane są w tym samym dniu.</p> <p>Liczba dni podawania <i>pomalidomidu</i> w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.</p> | <p>g) progresja choroby (PD),</p> <p>h) przeżycie bez progresji choroby (PFS),</p> <p>i) przeżycie całkowite (OS);</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p> |
|--|---|---|

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p><b>1.3.8. Tec</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;</li> <li>2) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38;</li> <li>3) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</li> <li>4) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).</li> </ol> <p><b>1.3.9. Elra</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38;</li> <li>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</li> <li>3) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 25 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).</li> </ol> <p><b>1.3.10. Tal</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38;</li> <li>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</li> </ol> | <p><u>Deksametazon w dniach, w których podawany jest elotuzumab:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) u pacjentów w wieku <math>\leq 75</math> lat: zalecana dawka <i>deksametazonu</i>: 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i> oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i>,</li> <li>2) u pacjentów w wieku <math>&gt;75</math> lat: zalecana dawka <i>deksametazonu</i> to 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i> oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i>.</li> </ol> <p><u>Deksametazon w dniach, w których nie jest podawany elotuzumab, a w których zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu, tj. w dniach 8., 15. i 22. każdego cyklu od 3. cyklu:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) u pacjentów w wieku <math>\leq 75</math> lat: w dawce 40 mg doustnie,</li> <li>2) u pacjentów w wieku <math>&gt; 75</math> lat: w dawce 20 mg doustnie.</li> </ol> <p><b>1.2.7. IsaPd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Izatuksymab:</u> zalecana dawka: 10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1., a następnie w dniach 1. i 15. każdego kolejnego cyklu.</p> <p><u>Pomalidomid:</u> zalecana dawka: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>Liczba dni podawania <i>pomalidomidu</i> w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.</p> |  |
|--|--|--|

3) bezwzględna liczba neutrofilii  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ; liczba płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/l$  (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

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

- 1) *DVTd* – leczenie trwa do maksymalnie 4 cykli (16 tygodni) w leczeniu indukcyjnym, oraz do maksymalnie 2 cykli (8 tygodni) w leczeniu konsolidującym;
- 2) *KRd* – leczenie *karfilzomibem* w skojarzeniu z *lenalidomidem* i *deksametazonem* trwa maksymalnie do 18 cykli, następnie kontynuowane jest leczenie *lenalidomidem* i *deksametazonem*.

## 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;
- 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia – nie dotyczy stosowania terapii według schematu *DRd* w 1. linii leczenia;

Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie lub dożylnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.

### 1.2.8. Tec

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Teklistamab: leczenie teklistamabem należy rozpocząć od dawek startowych 0,06 mg/kg m.c. i 0,3 mg mg/kg m.c., zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki teklistamabu opisanym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS).

Następnie, po zastosowaniu schematu stopniowego zwiększania dawki, zalecana dawka teklistamabu to 1,5 mg/kg m.c., podawana podskórnie 1 raz w tygodniu.

U pacjentów, którzy mieli całkowitą odpowiedź (CR) lub rygorystyczną CR (sCR) przez co najmniej 6 miesięcy, można rozważyć zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg mc. co dwa tygodnie.

Przed podaniem każdej dawki teklistamabu należy zastosować produkty lecznicze w premedykacji, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS.

### 1.2.9. Elra

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Elranatamab: leczenie elranatamabem podawanym we wstrzyknięciu podskórnym, należy rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia CRS i ICANS, zgodnie ze

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p>3) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego;</p> <p>8) powikłania okołoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego – dotyczy schematów zawierających leki podawane dożylnie.</p> | <p>schematem opisanym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dawkowanie stopniowo zwiększane: elranatamab podawany w dawce:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 12 mg w 1. dniu 1. tygodnia, a następnie:</li> <li>b) w dawce 32 mg w 4. dniu 1. tygodnia,</li> </ol> </li> <li>2) następnie od 1. dnia 2. tygodnia elranatamab podawany jest w dawce 76 mg 1 raz na tydzień w tygodniach 2-24,</li> <li>3) po co najmniej 24 tygodniach leczenia elranatamabem, lek należy podawać w dawce 76 mg 1 raz na dwa tygodnie, począwszy od 25. tygodnia leczenia, u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie,</li> <li>4) począwszy od 49. tygodnia leczenia elranatamabem, lek należy podawać w dawce 76 mg 1 raz na cztery tygodnie u pacjentów, którzy zostali poddani co najmniej 24-tygodniowemu leczeniu w schemacie co dwa tygodnie, i u których utrzymała się odpowiedź na leczenie.</li> </ol> <p>Szczegóły dotyczące sposobu modyfikacji schematu dawkowania leku oraz stosowanej premedykacji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p><b>1.2.10. Tal</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Talkwetamab</u>: należy podawać podskórnie w schemacie dawkowania <u>co tydzień lub co dwa tygodnie</u> zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla talkwetamabu.</p> <p>W przypadku pacjentów otrzymujących talkwetamab zgodnie ze schematem dawkowania 0,4 mg/kg mc. co tydzień, u których uzyskano odpowiednią odpowiedź kliniczną (tj. sCR, CR, VGPR lub PR) potwierdzoną w co najmniej dwóch</p> |  |
|--|--|--|

kolejnych ocenach choroby wykonywanych nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia (dobór badań diagnostycznych powinien być zgodny z aktualnymi kryteriami IMWG odpowiednio dla każdego rodzaju uzyskanej odpowiedzi), można rozważyć przejście na schemat dawkowania 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie.

1) Talkwetamab w schemacie dawkowania co tydzień:

a) faza wstępna stopniowego zwiększania dawki:

talkwetamab podawany podskórnio w dawce:

- 0,01 mg/kg mc. w dniu 1., następnie
- w dawce 0,06 mg/kg mc. w dniu 3., następnie
- w dawce 0,4 mg/kg mc. w dniu 5., a następnie:

b) faza leczenia: talkwetamab podawany podskórnio w dawce 0,4 mg/kg mc. 1 raz na tydzień.

2) Talkwetamab w schemacie dawkowania co dwa tygodnie:

a) faza wstępna stopniowego zwiększania dawki:

talkwetamab podawany podskórnio w dawce:

- 0,01 mg/kg mc. w dniu 1., następnie
- w dawce 0,06 mg/kg mc. w dniu 3., następnie
- w dawce 0,4 mg/kg mc. w dniu 5., następnie
- w dawce 0,8 mg/kg mc. w dniu 7., a następnie:

b) faza leczenia: talkwetamab podawany podskórnio w dawce 0,8 mg/kg mc. 1 raz na 2 tygodnie.

Szczegóły dotyczące stosowanej premedykacji oraz sposobu modyfikacji schematu dawkowania leku, w tym możliwości opóźniania dawki i warunków dotyczących możliwości zmiany dawkowania z cotygodniowego na co dwa tygodnie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

**2. Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje**

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p> <p>Zaleca się profilaktykę żylną choroby zakrzepowo-zatorowej zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami.</p> <p>W przypadku leczenia <i>daratumumabem</i>, <i>teclistamabem</i> lub inhibitorami proteasomu, przed rozpoczęciem terapii zaleca się profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa HSV/VZV.</p> <p><u>Leki podawane w infuzji:</u></p> <p>Przed i po infuzji należy podać leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji okołoinfuzyjnych zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Zmiany szybkości infuzji powinny być prowadzone zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia, dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.</p> |  |
|--|---|--|