

Analiza Problemu Decyzyjnego

BLENREP® (belantamab mafodotin)

u dorosłych chorych w leczeniu opornego lub nawrotowego
szpiczaka plazmocytowego, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia:

- w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd);
- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd),
gdy uprzednio zastosowano lenalidomid.

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę GSK Services Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 18 sierpnia 2025 r.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	12
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	22
1 Cel opracowania.....	23
2 Opis problemu zdrowotnego.....	23
2.1 Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90)	23
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	24
2.3 Obraz kliniczny.....	25
2.4 Rozpoznanie	25
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	29
2.6 Epidemiologia	32
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	37
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	43
2.9 Leczenie szpiczaka plazmocytozowego	43
2.9.1 Ocena odpowiedzi na leczenie.....	47
2.9.2 Wytyczne kliniczne	49
2.9.3 Finansowanie leczenia.....	76
2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	79
3 Wybór populacji docelowej.....	80
4 Liczebność populacji docelowej	82
5 Opis ocenianej interwencji – Blenrep (belantamab mafodotin).....	86
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego	87
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	98
6 Rekomendacji agencji HTA	99
6.1 Rekomendacje AOTMiT	99
6.2 Rekomendacje zagraniczne	99
7 Dobór komparatorów.....	103
8 Dobór punktów końcowych	107
9 Zakres analiz.....	110
9.1 Analiza kliniczna	110

9.2	Analiza ekonomiczna	112
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	113
10	Załączniki.....	115
10.1	Klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej.....	115
10.2	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	116
10.3	Opis komparatora.....	119
10.3.1	Standardowy schemat dawkowania komparatorów.....	119
10.3.2	Charakterystyki produktów leczniczych	121
10.3.2.1	Opis komparatora – schemat DRd i DVd.....	122
10.3.2.1.1	Obecny sposób finansowania komparatorów	132
10.3.2.2	Opis komparatora – schemat EloPd	132
10.3.2.2.1	Obecny sposób finansowania komparatorów	138
10.3.2.3	Opis komparatora – schemat IRd.....	139
10.3.2.3.1	Obecny sposób finansowania komparatorów	146
10.3.2.4	Opis komparatora – schemat IsaPd	146
10.3.2.4.1	Obecny sposób finansowania komparatorów	153
10.3.2.5	Opis komparatora – schemat Kd i KRd.....	154
10.3.2.5.1	Obecny sposób finansowania komparatorów	166
10.3.2.6	Opis komparatora – schemat Pd i PVd.....	166
10.3.2.6.1	Obecny sposób finansowania komparatorów	178
10.3.2.7	Opis komparatora – teklistamab (Tec).....	179
10.3.2.7.1	Obecny sposób finansowania komparatorów	185
10.3.2.8	Opis komparatora – elranatamab (Elra)	186
10.3.2.8.1	Obecny sposób finansowania komparatorów	190
10.3.2.9	Opis komparatora – talkwetamab (Tal)	190
10.3.2.9.1	Obecny sposób finansowania komparatorów	197
10.4	Leki refundowane w Polsce w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego	198
10.5	Aktualnie obowiązujący program lekowy	220
10.6	Wnioskowany program lekowy	233
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	248
	Spis Tabel.....	249
	Spis Wykresów	251

Piśmiennictwo	252
---------------------	-----

Wykaz skrótów

ADCC	Cytotoksyczność zależna od przeciwciał (ang. <i>Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity</i>)
allo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AMM	Szpiczak bezobjawowy (tłący) (z ang. <i>asymptomatic multiple myeloma</i>)
ANC	Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. <i>absolute neutrophil counts</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
auto-HSCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
BBD	bendamustyna + bortezomib + deksametazon
bd.	Brak danych
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BLN	belantamab mafodotin
BP	bendamustyna + prednizon
BTP	bendamustyna + talidomid + prednizon
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAR-T	Limfocyty z chimerycznym receptorem antygenowym (ang. <i>Chimeric Antigen Receptors, Chimeric T Cell Receptors</i>)
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CHOP	cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMP	Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CR	Remisja całkowita (z ang. <i>Complete Remission</i>)

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

CRAB	Objawy związane z zaburzeniami stężenia wapnia, niewydolnością nerek, niedokrwistością i zmianami kostnymi (z ang. <i>calcium, renal insufficiency, anemia, bones</i>)
CrCL	Klirens kreatyniny (ang. <i>creatinine clearance</i>)
CT	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computed Tomography</i>)
CTd	cyklofosfamid + talidomid + deksametazon
CVAD	cyklofosfamid + winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon
D	daratumumab
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (z ang. <i>disability-adjusted life years</i>)
Dd	daratumumab + deksametazon
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>duration of response</i>)
DPd	daratumumab + pomalidomid + deksametazon
DRd	daratumumab + lenalidomid + deksametazon
DT PACE	talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd
DVd	daratumumab+ bortezomib +deksametazon
D-VMP	daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizon
D-VTd	daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	Czas przeżycia wolny od zdarzenia (z ang. <i>event-free survival</i>)
EHA	<i>European Hematology Association</i>
EloPd	elotuzumab + pomalidomid + deksametazon
EloRd	elotuzumab + lenalidomid + deksametazon
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMN	<i>European Myeloma Network</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
Fc	Fragment przeciwciała, pełniący funkcję efektorową (ang. <i>Fragment crystallizable region</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food And Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GFR	Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GoR	Kategoria (siła) rekomendacji (ang. <i>Grade of Recommendation</i>)

HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HD	W wysokiej dawce (ang. <i>High Dose</i>)
HDMel	Melfalan w wysokich dawkach (z ang. <i>high-dose melphalan</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	Dożylnie (łac. <i>in venam</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
Ide-cel	Terapia CAR-T idekabtagenem wikleucelu
IgA/IgG	Immunoglobulina A/G
IgH	łańcuchy ciężkie immunoglobulin (z ang. <i>immunoglobulin heavy chain</i>)
IL	interleukina
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IPd	iksazomib + pomalidomid + deksametazon
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRd	iksazomib + lenalidomid + deksametazon
IRR	Reakcje związane z wlewem (ang. <i>Infusion Related Reactions</i>)
IsaKd	izatuksymab + karfilzomib + deksametazon
IsaPd	izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
ISS	Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (z ang. <i>international staging system</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
K	karfilzomib
Kd	karfilzomib + deksametazon
KdD	karfilzomib + deksametazon + daratumumab
KPd	karfilzomib + pomalidomid + deksametazon
KRd	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LD	W niskiej dawce (ang. <i>Low Dose</i>)

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
LoE	Jakość (poziom) dowodów naukowych (z ang. <i>Level of Evidence</i>)
MGUS	Gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (z ang. <i>Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance</i>)
mMSMART	Stratyfikacja szpiczaka oraz terapie dopasowane do ryzyka według Mayo (ang. <i>Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy</i>)
MPR-R	melfalan + prednizon + lenalidomid
MPT	melfalan + prednizon + talidomid
MRD	Minimalna choroba resztkowa (z ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (z ang. <i>Magnetic Resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGF	Cytometria przepływowa nowej generacji (z ang. <i>Next Generation Flow</i>)
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (z ang. <i>Next Generation Sequencing</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSMM	Szpiczak niewydzielający (NSMM, z ang. <i>non-secretory multiple myeloma</i>)
OB	Odczyn Biernackiego
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
p.o.	Doustnie (łac. <i>per os</i>)
PAd	bortezomib + antracyklina + deksametazon
PanoVd	panobinostat + bortezomib + deksametazon
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pc.	Powierzchnia ciała
PCd	pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon
PCL	Białaczka plazmatyczno-komórkowa (z ang. <i>plasma cell leukemia</i>)
MM	Szpiczak plazmocytowy (z ang. <i>plasma cell myeloma</i>)
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
Pd	pomalidomid + deksametazon
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)

PET-CT	Pozytonowa tomografia emisyjna–tomografia komputerowa (z ang. <i>positron emission to-mography–computed tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PFS2	Czas do drugiej progresji choroby (z ang. <i>2nd progression-free survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PICOS	Schemat definiujący problem decyzyjny: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PR	Remisja częściowa (z ang. <i>Partial Remission</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTHiT-PGSz	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polska Grupa Szpiczakowa
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PVd	pomalidomid + bortezomib + deksametazon
QALY	Rok życia w pełnym zdrowiu / skorygowany jego jakością (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
R	lenalidomid
RAD	lenalidomid + adriamycyna + deksametazon
RANKL	Ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-κB (z ang. <i>Receptor Activator of Nuclear Factor NF-κB Ligand</i>)
RCd	lenalidomid + cyklofosafamid + deksametazon
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
Rd	lenalidomid + deksametazon
RIC	Zmniejszenie intensywności kondycjonowania (ang. <i>Reduced Intensity Conditioning</i>)
R-ISS/R2-ISS	Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (z ang. <i>revised international staging system</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	Zdjęcie rentgenowskie
RVd	lenalidomid + bortezomib + deksametazon
s.c.	Podskórnice (łac. <i>subcutis</i>)
sCR	Rygorystyczna remisja całkowita (z ang. <i>stringent Complete Response</i>)
SD	Stabilizacja choroby (z ang. <i>Stable Disease</i>)
sFLC	Wolne łańcuchy lekkie w surowicy (z ang. <i>serum free light chains</i>)
SITC	<i>Society for Immunotherapy of Cancer</i>

SLiM CRAB	Kryteria uszkodzenia narządowego w szpiczaku (ang. S – <i>Sixty</i> , Li – <i>Light Chains</i> , M – <i>Magnetic Resonance</i> , C – <i>Calcium</i> , R – <i>Renal Insufficiency</i> , A – <i>Anemia</i> , B – <i>Bones</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMM	Szpiczak bezobjawowy (tłący) (z ang. <i>smouldering multiple myeloma</i>)
SPR	Istotny nawrót biochemiczny (z ang. <i>significant paraprotein relapse</i>)
tecli	teklistamab
TTNT	Czas do następnej terapii przeciwnowotworowej (z ang. <i>time to next treatment</i>)
TTP	Czas do progresji choroby (ang. <i>Time to Progression</i>)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>time to treatment response</i>)
VCd	bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon
Vd	bortezomib + deksametazon
VDd	bortezomib + doksorubicyna + deksametazon
VGPR	Bardzo dobra remisja częściowa (z ang. <i>Very Good Partial Remission</i>)
VMP	bortezomib + melfalan + prednizon
VPd	pomalidomid + bortezomib + deksametazon
VRd	lenalidomid + bortezomib + deksametazon
VTd	bortezomib + talidomid + deksametazon
VD-PACE	Deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd, bortezomib
WBLD-CT	Niskodawkowana tomografia komputerowa całego ciała (z ang. <i>whole body low dose computed tomography</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
YLL	Utracone potencjalne lata życia (z ang. <i>years of life lost</i>)
ZLC	Zlecenie Ministra Zdrowia skierowane do AOTMiT, opublikowane w BIP AOTMiT
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania belantamabu mafodotin (produkt leczniczy Blenrep) u dorosłych chorych w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-owego, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd) lub, gdy uprzednio zastosowano lenalidomid, w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd), w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi; MM, z ang. *multiple myeloma/plasma cell myeloma*) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych. Szacuje się, że na świecie zachorowania na MM stanowią 1–2% wszystkich nowotworów oraz 10–15% nowotworów hematologicznych. W Unii Europejskiej rozpowszechnienie szpiczaka plazmocyto-owego oceniane jest na 3,3 przypadki na 10 tys. osób, wobec czego schorzenie to spełnia kryterium choroby rzadkiej (chorobowość <5 na 10 tys.). Według danych GLOBOCAN w Polsce w 2022 r. odnotowano 2 433 przypadki zachorowań na szpiczaka plazmocyto-owego oraz 1 787 zgonów związanych z tym rozpoznaniem. Chorobowość 5-letnia wyniosła 19,2 na 100 tys. osób, co stanowi 7 231 przypadków w

analizowanym okresie 5-letnim. W porównaniu do średnich wskaźników dla Europy, Polska odnotowała nieco niższą 5-letnią chorobowość.

Etiopatogeneza szpiczaka plazmocyto-owego pozostaje nie w pełni poznana, choć kluczowe znaczenie mają czynniki genetyczne i środowiskowe. Choroba rozwija się stopniowo – od gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS), przez pełnoobjawowy MM, aż do białaczki plazmocyto-owej, występującej rzadko.

Objawy MM wynikają głównie z trzech kluczowych mechanizmów: 1) nacieku plazmocyto-ów w szpiku kostnym, prowadzącego do niewydolności hematopoezy; 2) produkcji monoklonalnego białka M, które może prowadzić do niewydolności nerek oraz zespołu nadlepkości i 3) wydzielania cytokin prozapalnych, które aktywują osteoklasty, powodując destrukcję kostną. Do objawów ogólnych szpiczaka plazmocyto-owego należą przede wszystkim osłabienie oraz utrata masy ciała, zmiany osteolityczne wywołujące bóle kostne i złamania patologiczne, niedokrwistość, niewydolność nerek, hiperkalcemia, nawracające zakażenia bakteryjne i infekcje wirusowe oraz objawy neurologiczne. Nieswoistość objawów klinicznych sprawia, że MM często jest diagnozowany dopiero w zaawansowanym stadium choroby. Ponadto objawy te wpływają upośledzająco na jakość życia chorych. Pacjenci z MM, szczególnie w fazie nawrotu po pierwszej linii leczenia, często zmagają się z depresją i lękiem wynikającym z diagnozy nieuleczalnego nowotworu i perspektywy kolejnych nawrotów.

W Europie 95% pacjentów z rozpoznaniem szpiczakiem plazmocyto-owym otrzymuje leczenie pierwszej linii, a 61% z nich również leczenie drugiej linii. W kolejnych liniach leczenia, po lenalidomidzie, obserwuje się wzrost oporności na leczenie, co prowadzi do szybszych

nawrotów i większego obciążenia objawami. Szczególnie widocznym to jest w populacji chorych, u których uprzednio stosowano lenalidomid. Analiza danych z poziomu pacjenta dla osób uczestniczących w badaniach nad daratumumabem wykazała, że wśród chorych opornych na lenalidomid odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) po uprzednim zastosowaniu 1 linii leczenia wynosił 73,7%, po 2 liniach 53,9%, a po 3 51,3%. Mediana czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TTNT) w tej grupie wynosiła 13,6 miesięcy dla chorych po zastosowaniu 1 linii leczenia, 9,7 miesięcy dla po 2 liniach i 8,1 miesięcy dla po 3. Z kolei w analizie, gdzie dopasowywano charakterystyki pacjentów brytyjskich leczonych schematem DVd (dane pochodziły z *National Cancer Registration and Analysis Service* przy NHS) do kryteriów włączenia do badań *DREAMM-7* i *DREAMM-8* wykazano niższe wartości mediany TTNT lub zgonu (TTNTD) mieszczące się w zakresie 10,0-10,3 miesięcy. W populacji chorych na R/R MM, którzy utrzymali już uprzednio co najmniej jedną linię leczenia istnieje niezaspokojona potrzeba dostępności nowych, skutecznych terapii o dobrym profilu tolerancji, które mogłyby przedłużyć okresy remisji i złagodzić objawy związane z chorobą oraz jej leczeniem.

Oceniana interwencja

Belantamab mafodotin (Blenrep) to koniugat przeciwciała monoklonalnego z lekiem cytotoksycznym, stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim. Belantamab mafodotin składa się z humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1k skierowanego przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (BCMA), połączonego z monometyloaurystatyną F (MMAF) – silnym środkiem przeciwnowotworowym. Po

związaniu z BCMA na powierzchni komórek szpiczaka, lek jest internalizowany, a następnie uwalnia MMAF, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i śmierci komórki nowotworowej.

23 lipca 2025 r. Komisja Europejska wydała decyzję wykonawczą o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Blenrep do leczenia u osób dorosłych nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego:

- w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia; i
- w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid.

Schematy BPd i BVd zostały wskazane w odnalezionych wytycznych klinicznych jako:

- **opcja terapeutyczna preferowana dla różnych grup chorych:**
 - pacjentów, którzy otrzymali schemat oparty na bortezomibie jako leczenie pierwszego rzutu i otrzymali lenalidomid – dotyczy BPd;
 - pacjentów, którzy nie otrzymali jeszcze przeciwciała anty-CD38 lub mają chorobę wrażliwą na to przeciwciało i są wrażliwi na lenalidomid i oporni na bortezomib – dotyczy BPd;
 - pacjentów, którzy nie otrzymali jeszcze przeciwciała anty-CD38 lub mają chorobę wrażliwą na

to przeciwciała i są wrażliwi na lenalidomid i bortezomib – dotyczy BPd i BVd;

- pacjentów, którzy nie otrzymali jeszcze przeciwciała anti-CD38 lub mają chorobę wrażliwą na to przeciwciała i są oporni na lenalidomid i wrażliwi na bortezomib – dotyczy BPd (BVd wskazany jako opcja dalszego wyboru);
- pacjentów, którzy nie otrzymali jeszcze przeciwciała anti-CD38 lub mają chorobę wrażliwą na to przeciwciała i są oporni na lenalidomid i bortezomib – dotyczy BPd;
- pacjentów, którzy otrzymali już przeciwciała anti-CD38 i są oporni na lenalidomid i wrażliwi na bortezomib – dotyczy BPd (BVd wskazany jako opcja dalszego wyboru);
- pacjentów, którzy otrzymali już przeciwciała anti-CD38 i są oporni na lenalidomid i bortezomib – dotyczy BPd;
- pacjentów, którzy otrzymali już przeciwciała anti-CD38 i są wrażliwi na lenalidomid dotyczy BPd (wytyczne *European Hematology Association* [EHA] i *European Myeloma Network* [EMN]);
- **terapię stanowiącą obiecującą alternatywę dla pacjentów opornych na lenalidomid oraz daratumumab, mogące stać się terapiami pierwszego wyboru w**

tej populacji (zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej [PGSz]);

- **terapia, która** (po jej dopuszczeniu do obrotu) **może być opcją u pacjentów z szybko postępującą chorobą, którzy wyczerпали standardowe opcje leczenia i nie mają skutecznej terapii pomostowej w trakcie oczekiwania na leczenie CAR-T oraz pacjentów nie kwalifikujących się do terapii CAR-T z powodu złego stanu lub chorób współistniejących, takich jak schorzenia serca czy zaburzenia neurologiczne** (wytyczne *European Myeloma Network* [EMN]).

Wybór populacji docelowej

Zgodnie z wnioskowanym programem zakłada się objęcie refundacją produktu leczniczego Blenrep (belantamab mafodotin) w leczeniu dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia:

- w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd);
- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd), u chorych leczonych lenalidomidem.

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego obejmują:

ogólne kryteria kwalifikacji:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 3) rozpoznanie szpiczaka plazmocytozy;

4) brak przeciwwskazań do stosowania leku/leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego;

5) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;

6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;

7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;

8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;

9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną/aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;

10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia w schemacie

- BPd – stosowanie uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytozy, w tym lenalidomid.
- BVd – stosowanie uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytozy.

Kryteria kwalifikacji ogólne i szczegółowe do leczenia w schemacie BPd lub BVd muszą być spełnione łącznie.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Rozważana w niniejszej analizie populacja docelowa dla BLEN obejmuje populację dorosłych chorych na R/R MM otrzymujących uprzednio ≥ 1 linię leczenia MM, u których wnioskuje się o refundację schematu BVd – zgodnie z głównymi kryteriami włączenia do badania *DREAMM-7* oraz otrzymujących uprzednio ≥ 1 linię leczenia MM, w tym schematem zawierającym lenalidomid, u których wnioskuje się o refundację schematu BPd – zgodnie z głównymi kryteriami włączenia do badania *DREAMM-8*.

Jako wyznacznik aktualnego, krajowego standardu terapii przyjęto przede wszystkim schematy jednocześnie rekomendowane wytycznymi praktyki klinicznej (zwłaszcza PGSz i EHA-EMN) jak i refundowane ze środków publicznych. W związku z powyższym, kierując się aktualnym Obwieszczeniem MZ jako potencjalne komparatory należy rozważyć schematy lekowe trójkowe (jako najsilniej obecnie rekomendowane przez towarzystwa medyczne) oraz dwulekowe i monoterapie przeciwciałami bispecyficznymi (wskazywane w wytycznych praktyki klinicznej, refundowane, a więc stanowiące „rzeczywistą praktykę kliniczną” w rozumieniu obowiązujących wytycznych AOTMiT i przepisów).

Według omawianych wytycznych stosowanie schematów BVd i BPd są rekomendowane w 2 i kolejnych liniach leczenia (*EHA-EMN 2025 – opcie preferowane*; *PGSz 2025* – obiecująca alternatywa dla pacjentów opornych na lenalidomid oraz daratumumab, mogąca stać się terapią pierwszego wyboru w tej populacji). Należy przy tym wskazać, że odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że dobór terapii 2 (i kolejnych linii) u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy powinien być zindywidualizowany,

zależny przede wszystkim od rodzaju wcześniej stosowanego leczenia oraz jego efektywności. W świetle odnalezionych rekomendacji klinicznych wydaje się, że leczenie schematami BVd i BPd będzie wprowadzane możliwie szybko, tj. najczęściej u chorych już w 2. linii leczenia.

W związku z powyższym należy rozważyć uwzględnienie w analizach przede wszystkim terapii objętych finansowaniem w ramach programu lekowego u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, jako optymalnego sposobu postępowania (ponadto jako terapie innowacyjne oceniane schematy z udziałem belantamabu mafodotinu również będą objęte podobnym sposobem finansowania w praktyce będą przejmowały udziały od innych licznych interwencji ujętych w programie lekowym).

Jako komparatory objęte finansowaniem na etapie leczenia analogicznym do wnioskowanego tj. począwszy od 2 linii leczenia należy wskazać schematy trój- i dwulekowe:

- **DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon)** – w drugiej do czwartej linii leczenia u chorych bez oporności na bortezomib;
- **DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon)** – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów;
- **KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon)** – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów, bez przeciwwskazań kardiologicznych;
- **Kd (karfilzomib + deksametazon)** – w drugiej do czwartej linii leczenia, u

chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów, bez przeciwwskazań kardiologicznych.

Należy przy tym wskazać, że schematy z lenalidomidem, jak **DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon)** i **KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon)**, biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną, tj. upowszechnienie stosowania lenalidomidu w pierwszej linii (refundacja w 1 linii od 1 marca 2021 r., spadek ceny lenalidomidu od maja 2022 r. ze względu na objęcie refundacją tańszych odpowiedników), a dodatkowo od stycznia 2023 r. lenalidomidu jako leczenia podtrzymującego u pacjentów po przeszczepie, należy spodziewać się w niedługim czasie pacjentów, u których dojdzie do progresji choroby w czasie leczenia lenalidomidem. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne w przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby podczas leczenia lenalidomidem, w pierwszej kolejności wybór kolejnej terapii powinien dotyczyć schematów bez tej substancji czynnej. Dlatego też, wydaje się, że w znacznej części populacji, tj. u pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem (w tym w ramach leczenia podtrzymującego) [a więc m.in. chorych stanowiących populację badania *DREAMM-8*] w przypadku pierwszej wznowy/progresji, schematy KRd i DRd nie będą stanowiły rzeczywistego komparatora dla schematów zawierających belantamab mafodotin: BVd (belantamab mafodotin + bortezomib + deksametazon) lub BPd (belantamab mafodotin + bortezomib + deksametazon).

Jako komparatory objęte finansowaniem w dalszych etapach, tj. począwszy od 3 linii leczenia należy wskazać schematy trójlekowe:

- **EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon)** – od trzeciej linii leczenia, po schematach zawierających

lenalidomid i inhibitor proteasomu, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów;

- **IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon)** – od trzeciej linii leczenia, po schematach zawierających lenalidomid i inhibitor proteasomu, bez oporności na pomalidomid, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów i czynnością nerek.

Jako komparatory objęte finansowaniem w dalszych etapach, tj. począwszy od 4 linii leczenia należy wskazać przeciwciała bispecyficzne, gdy zastosowano lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów:

- **Tec (teklistamab);**
- **Elra (elranatamab);**
- **Tal (talkwetamab).**

Dodatkowo jako komparator należy wskazać schemat stanowiący grupę kontrolną w badaniu rejestracyjnym (celem szerszej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz możliwości wykonania porównania pośredniego), czyli **PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon)** – od drugiej linii leczenia u chorych leczonych schematem zawierającym lenalidomid.

IRd (iksazomib + lenalidomid + deksametazon) jest finansowany w programie lekowym od drugiej do linii leczenia u pacjentów z brakiem oporności na lenalidomid, jednak jest to schemat zarezerwowany dla wąskiej populacji chorych z grupy wysokiego ryzyka, wyłącznie gdy stwierdza się obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka [del(17p), t(4;14) lub t(14;16)] i nie stanowi właściwego komparatora.

Rozważając tak szeroki zakres potencjalnych komparatorów należy mieć na uwadze, że brak jest badań porównujących bezpośrednio większość wskazanych interwencji ze schematami BVd i BPd. Dodatkowo, dane pochodzące z badań pierwotnych porównujących różne schematy leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego tworzą odrębne sieci analityczne. Jedna z nich koncentruje się wokół terapii opartej na lenalidomidzie z deksametazonem (Rd), druga skupia się na połączeniu bortezomibu z deksametazonem (Vd), a trzecia na połączeniu pomalidomidu z deksametazonem (Vd).

Na ocenę skuteczności leczenia tej choroby wpływają istotne czynniki, takie jak zróżnicowane cechy pacjentów oraz odmienne definicje punktów końcowych. Do tych czynników należą m.in.: wiek pacjentów, ich sprawność fizyczna (np. według skali ECOG), obecność chorób współistniejących, liczba uprzednio zastosowanych linii terapii, występowanie oporności na inhibitory proteasomu lub leki immunomodulujące, ryzyko cytogenetyczne, stopień zaawansowania choroby, obecność zmian pozaszpikowych oraz sposób oceny przeżycia wolnego od progresji lub czasu do progresji. Należy również wziąć pod uwagę różnice w projektach badań klinicznych, takie jak możliwość przechodzenia pacjentów między ramionami badania (*cross-over*) czy zastosowanie zaślepienia (*Cope 2020, Davies 2022*). Mając na uwadze powyżej omówione ograniczenia, w ramach analizy klinicznej zostanie podjęta próba porównania ocenianych schematów z wszystkimi wskazanymi wyżej potencjalnymi komparatorami. Jako jedno z podejść umożliwiających częściowe zniesienie ograniczeń związanych z heterogennością poszczególnych badań w zakresie metodyki i

populacji w przypadku braku porównań *head-to-head* należy przyjąć ocenę wyników korygowanych porównań (np. MAIC). Alternatywnie można wykonać porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej NMA. W związku z tym celem wyłącznie oceny możliwości stworzenia wiarygodnej sieci zależności należy uwzględnić dodatkowe schematy dwulekowe (nieobjęte finansowaniem w ramach programu lekowego): Vd (bortezomib + deksametazon), Rd (lenalidomid + deksametazon) oraz Pd (pomalidomid + deksametazon).

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins 2024).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych,

zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - dorośli (wiek ≥ 18 lat)
 - zdiagnozowany szpiczak plazmocytowy (MM)
 - uprzednie leczenie ≥ 1 linią leczenia
 - uprzednie leczenie lenalidomidem [dot. wyłącznie chorych kwalifikowanych do schematu BPd]
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):**
 - belantamab mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd)
 - belantamab mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*):**
 - **DVd** (daratumumab + bortezomib + deksametazon) – w drugiej do czwartej linii leczenia u chorych bez oporności na bortezomib
 - **PVd** (pomalidomid + bortezomib + deksametazon) – od drugiej linii leczenia, po schematach zawierających lenalidomid
 - **DRd** (daratumumab + lenalidomid + deksametazon) – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów
 - **KRd** (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon) – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów, bez przeciwwskazań kardiologicznych
 - **Kd** (karfilzomib + deksametazon) – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów, bez przeciwwskazań kardiologicznych

- **EloPd** (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon) – od trzeciej linii leczenia, po schematach zawierających lenalidomid i inhibitor proteasomu, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów
- **IsaPd** (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon) – od trzeciej linii leczenia, po schematach zawierających lenalidomid i inhibitor proteasomu, bez oporności na pomalidomid, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów i czynnością nerek
- **Tec** (teklistamab) – od 4 linii leczenia, po leku immunomodulującym, inhibitorze proteasomu oraz przeciwciele anty-CD38, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów
- **Elra** (elranatamab) – od 4 linii leczenia, po leku immunomodulującym, inhibitorze proteasomu oraz przeciwciele anty-CD38, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów
- **Tal** (talkwetamab) – od 4 linii leczenia, po leku immunomodulującym, inhibitorze proteasomu oraz przeciwciele anty-CD38, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów
- dopuszczano dodatkowe komparatory techniczne w porównaniu pośrednim umożliwiające stworzenie sieci zależności (bortezomib + deksametazon [Vd], lenalidomid + deksametazon [Rd], pomalidomid + deksametazon [Pd])
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - skuteczność kliniczna:
 - przeżycie całkowite (OS),
 - przeżycie bez progresji (PFS), Przeżycie bez progresji podczas kolejnej linii leczenia (PFS2),
 - odpowiedź na leczenie (sCR, CR, VGPR, PR, SD i PD), czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas trwania odpowiedzi (DOR),
 - nieobecność (negatywizacja) MRD
 - jakość życia (PROs)
 - bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**
 - BPd i BVd: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketin-gowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo oraz skorygowane porównania pośrednie
 - Porównanie pośrednie: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną w formie pełnotekstowej umożliwiające stworzenie wiarygodnej sieci zależności

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

Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Blenrep w schematach BPd i BVd w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Blenrep w schematach BPd i BVd w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne

jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Blenrep w schematach BPd i BVd w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Blenrep w schematach BPd i BVd jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Blenrep w schematach BPd i BVd w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w

populacji chorych na opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Blenrep w schematach BPd i BVd. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstotliwości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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

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

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania belantamabu mafodotin (produkt leczniczy Blenrep) u dorosłych chorych w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd) lub, gdy uprzednio zastosowano lenalidomid, w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd), w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

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

Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi; MM, z ang. *multiple myeloma/plasma cell myeloma*) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych (PTOK 2020). Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 szpiczak plazmocytowy opisywany jest kodem C.90 (ICD-10 2019). Według klasyfikacji ICD-11 szpiczak plazmocytowy opisywany jest kodem 2A83.1 (ICD-11 2025).

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

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

Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 szpiczaka plazmocytoowego (ICD-11 2025).

ICD-10	Rozpoznanie
2A83	Nowotwory z komórek plazmatycznych
2A83.0	Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu
2A83.1	Szpiczak plazmocytowy
2A83.2	Szpiczak jednoogniskowy
2A83.4	Pozakostna postać szpiczaka

ICD-10	Rozpoznanie
2A83.5	Choroba depozytowa monoklonalnych immunoglobulin
2A83.50	Choroba depozytowa łańcuchów ciężkich
2A83.51	Choroba depozytowa łańcuchów lekkich i ciężkich
2A83.52	Choroba depozytowa łańcuchów lekkich
2A83.Y	Inne określone postacie szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych
2A83.Z	Nowotwór z komórek plazmatycznych, nieokreślony

Zgodnie ze zaktualizowaną w 2016 r. klasyfikacją WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej, wykorzystywanej klinicznie, wyróżnia się następujące warianty szpiczaka plazmocytoowego: szpiczak bezobjawowy, szpiczak niewydzielający oraz białaczka plazmocytoowa (*Giannopoulos 2025, PGSz 2025*). Szczegółowe informacje przedstawiono w załączniku 10.1.

2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiopatogeneza szpiczaka plazmocytoowego pozostaje nie w pełni poznana, choć kluczowe znaczenie mają czynniki genetyczne i środowiskowe. Dowiedziono, że krewni pierwszego stopnia chorych na MM mają czterokrotnie wyższe ryzyko zachorowania (*PTOK 2020*).

Przed rozwinięciem objawowego MM wyróżnia się bezobjawowe stadia, takie jak gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (z ang. *monoclonal gammopathy of undermined significance*, MGUS) oraz szpiczak tłący się (z ang. *smouldering multiple myeloma*, SMM). Choroba rozwija się stopniowo – od MGUS, przez pełnoobjawowy MM, aż do białaczki plazmocytoowej, występującej rzadko. Przewlekła stymulacja antygenowa (związana z infekcjami, przewlekłymi chorobami, ekspozycją na karcynogeny i promieniowanie) prowadzi do powstawania klonów plazmocytów. W efekcie dochodzi do translokacji onkogenów lub rozwoju kariotypu hyperdiploidalnego, co inicjuje MGUS (*PTOK 2020*).

MGUS zwykle przebiega bezobjawowo, ale u około 1% pacjentów rocznie przekształca się w MM, często przez etap SMM. Ryzyko progresji SMM wynosi 10% rocznie w pierwszych pięciu latach, po czym maleje do poziomu typowego dla MGUS. Procesy te napędza niestabilność genetyczna, wtórne mutacje oraz aberracje chromosomowe, takie jak delecje 13q i 17p. Istotną rolę odgrywa również mikrośrodowisko szpiku kostnego, które stymuluje klony nowotworowe (*PTOK 2020*).

Zaburzenia w równowadze między ligandem RANKL a osteoprotegeryną prowadzą do aktywacji osteoklastów, które nasilają angiogenezę i wzrost komórek MM. Jednocześnie hamowana jest aktywność

osteoblastów przez białko DKK1, produkowane przez komórki MM, oraz blokadę czynnika RUNX2, co zaburza dojrzewanie osteoblastów (*Giannopoulos 2025*).

2.3 Obraz kliniczny

Do objawów ogólnych szpiczaka plazmocytozowego należą przede wszystkim osłabienie (u około 32% pacjentów) oraz utrata masy ciała (u 24% chorych) (*Giannopoulos 2025*). Objawy te wynikają głównie z trzech kluczowych mechanizmów: 1) nacieku plazmocytów w szpiku kostnym, prowadzącego do niewydolności hematopoezy; 2) produkcji monoklonalnego białka M, które może prowadzić do niewydolności nerek oraz zespołu nadlepkkości i 3) wydzielania cytokin prozapalnych, które aktywują osteoklasty, powodując destrukcję kostną (*PTOK 2020*).

Najbardziej charakterystyczną cechą MM są zmiany osteolityczne, będące rezultatem nadmiernej aktywacji osteoklastów przy jednoczesnym zahamowaniu osteoblastów (*Giannopoulos 2025*). Objawiają się one głównie bólem kostnym (występującym u 70% pacjentów przy diagnozie), często zlokalizowanym w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa. Zmiany te mogą prowadzić do złamań patologicznych, w tym kompresyjnych złamań kręgów (*PTOK 2020*).

Inne istotne objawy to: niedokrwistość (u 60% pacjentów), niewydolność nerek (20%), hiperkalcemia (13%), nawracające zakażenia bakteryjne i infekcje wirusowe (które u chorych na MM występują nawet 10 razy częściej niż w populacji ogólnej), objawy neurologiczne, takie jak ucisk lub uszkodzenie rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych, polineuropatia obwodowa (symetryczna, czuciowa lub czuciowo-ruchowa, o charakterze dystalnym). Wszystkie te objawy znacząco wpływają na jakość życia pacjentów i są wynikiem zarówno bezpośrednich skutków nacieku nowotworowego, jak i powikłań związanych z produkcją białka M oraz procesami metabolicznymi zachodzącymi w organizmie (*Giannopoulos 2025*).

2.4 Rozpoznanie

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

Podstawowa diagnostyka przesiewowa, przeprowadzana w warunkach ambulatoryjnych, np. przez lekarza rodzinnego, powinna obejmować szereg badań laboratoryjnych i obrazowych, które mogą pomóc w postawieniu wstępnego rozpoznania. Zaleca się wykonanie morfologii krwi obwodowej z rozmazem,

badania stężenia kreatyniny, wapnia, albumin oraz dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy, a także odczynu Biernackiego (OB). Ważnym elementem diagnostyki jest również elektroforeza białek (tzw. proteinogram), zarówno w surowicy, jak i w zagęszczonym moczu pochodzącym z 24-godzinnej zbiórki. W przypadku zgłaszanych przez pacjenta dolegliwości bólowych zlokalizowanych w określonym obszarze kostnym, należy dodatkowo wykonać badanie rentgenowskie (RTG) tej okolicy (PTOK 2020).

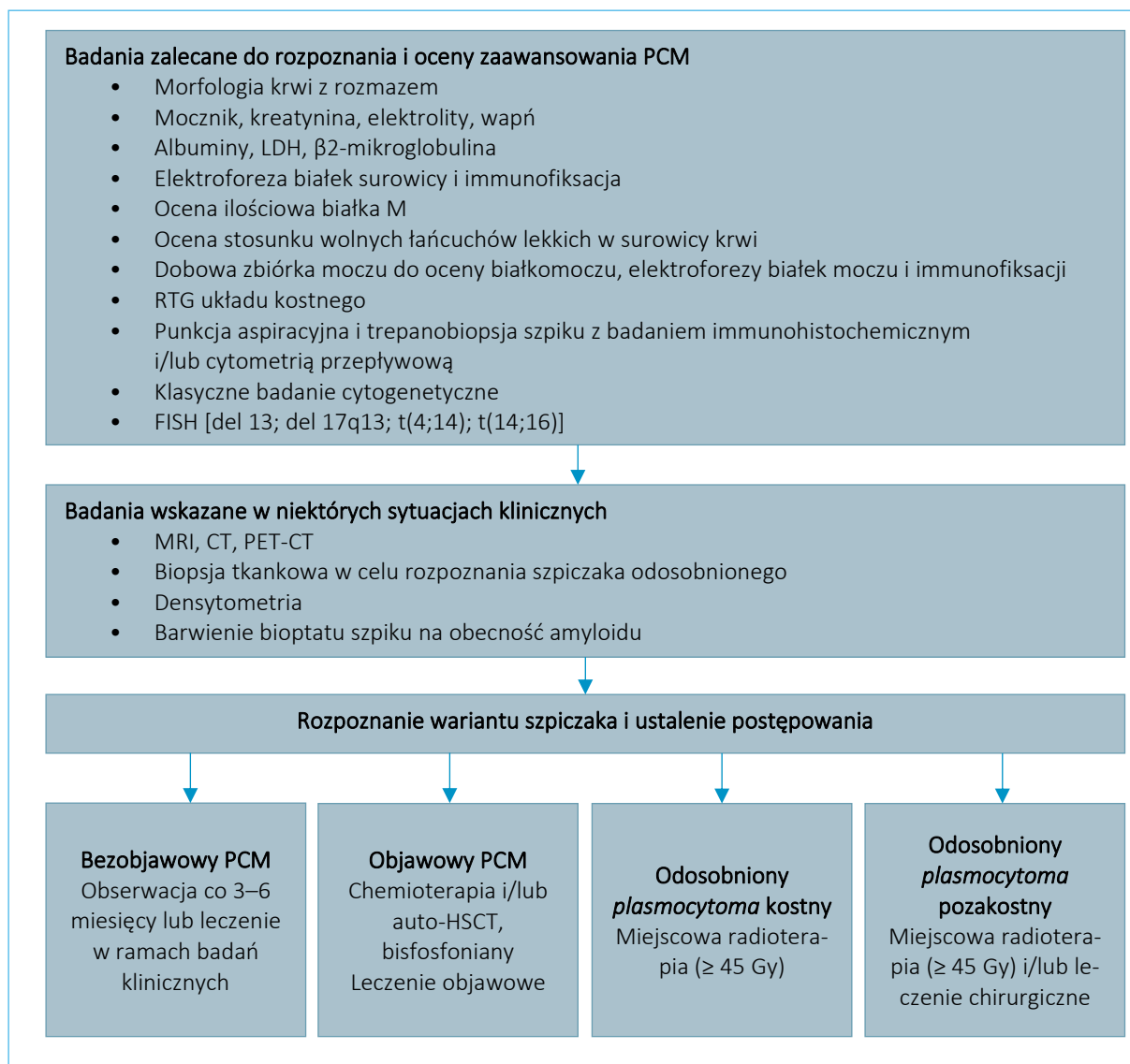
Pełna diagnostyka, przeprowadzana w specjalistycznych ośrodkach hematologicznych, wymaga zastosowania bardziej zaawansowanych metod badawczych. Obejmuje to szczegółową ocenę obecności monoklonalnego białka M, charakterystycznego dla MM. Jego wykrycie odbywa się za pomocą metod densytometrycznych w surowicy, a także poprzez analizę moczu z 24-godzinnej zbiórki w celu ilościowego określenia wydzielanego białka monoklonalnego. Immunofiksacja surowicy i moczu jest niezbędną, aby potwierdzić obecność białka M oraz dokładnie określić jego typ. Ważnym elementem diagnostyki jest także analiza stosunku stężeń wolnych łańcuchów lekkich lambda i kappa w surowicy (z ang. *serum free light chains*, sFLC) przeprowadzana metodą nefelometryczną. Wyniki wskazujące na znaczne odchylenia od normy (stosunek >100 lub $<0,01$) stanowią jedno z kryteriów diagnostycznych szpiczaka według Międzynarodowej Grupy ds. Szpiczaka (*International Myeloma Working Group*, IMWG). W celu oceny stopnia nacieku plazmocytoowego konieczne jest również badanie szpiku kostnego, które umożliwia wykrycie klonalnych zmian nowotworowych (PTOK 2020).

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

Jeżeli u pacjenta z podejrzeniem MM lub jego bezobjawowej formy (SMM) wyniki badań RTG, WBLD-CT lub PET-CT nie wykazują zmian osteolitycznych, wskazane jest wykonanie badania rezonansem

magnetycznym (z ang. *magnetic resonance imaging*, MRI). Technika ta pozwala wykryć ogniskowe zmiany kostne, które mogą poprzedzać rozwój widocznych w innych badaniach zmian osteolitycznych. Obecność co najmniej dwóch zmian ogniskowych wykrytych w MRI jest obecnie uznawana za jeden z objawów definiujących szpiczaka, zgodnie z kryteriami IMWG. Ponadto MRI kręgosłupa jest preferowaną metodą obrazowania w przypadku podejrzenia ucisku rdzenia kręgowego przez guz plazmocytowy, jak również w diagnostyce zmian pozaszpikowych (PTOK 2020).

Wykres 1. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z podejrzeniem szpiczaka plazmocytoowego (PTOK 2020).



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

W celu ostatecznego potwierdzenia rozpoznania MM należy przeprowadzić biopsję aspiracyjną szpiku kostnego, której materiał poddaje się szczegółowej ocenie cytologicznej. Dodatkowo wykonuje się trepanobiopsję szpiku, pozwalającą na analizę immunohistochemiczną, w tym na ocenę klonalności komórek wykazujących ekspresję markera CD138, charakterystycznego dla plazmacytów. Alternatywnie, klonalność plazmacytów może być oceniona za pomocą immunofenotypowania materiału pobranego podczas biopsji aspiracyjnej. Stwierdzenie obecności klonalnych plazmacytów w materiale uzyskanym drogą biopsji chirurgicznej guza jest wymagane do rozpoznania odosobnionego guza plazmacytowego. Zgodnie z najnowszymi kryteriami diagnostycznymi opracowanymi przez Międzynarodową Grupę ds. Szpiczaka (IMWG), podstawowym wymogiem dla postawienia rozpoznania MM jest wykazanie, że klonalne plazmacyty stanowią co najmniej 10% wszystkich komórek jądrowych szpiku (PTOK 2020).

Tabela 3. Kryteria rozpoznania szpiczaka plazmacytowego według klasyfikacji IMWG z 2014 roku (PTOK 2020).

Choroba	Kryteria rozpoznania
Tłący się szpiczak plazmacytowy	- Immunoglobulinowe białko monoklonalne klasy IgA lub IgG w surowicy w stężeniu ≥ 30 g/l lub w moczu w stężeniu > 500 mg/h i/lub - Naciek klonalnych plazmacytów w szpiku stanowiący 10–60% komórek szpiku oraz - Brak objawów definiujących szpiczaka wymienionych poniżej
Szpiczak plazmacytowy	Naciek klonalnych plazmacytów w szpiku $> 10\%$ lub klonalne plazmacyty w biopsji tkankowej oraz ≥ 1 z objawów definiujących szpiczaka: - hiperkalcemia (skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> 0,25$ mmol/l powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub $> 2,75$ mmol/l (11 mg/dl)) - niewydolność nerek: klirens kreatyniny < 40 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy > 173 μmol/l (2 mg/dl) - niedokrwistość: stężenie hemoglobiny > 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub < 10 g/dl - zmiany osteolityczne w klasycznym RTG kości, CT lub PET-CT - naciek klonalnych plazmacytów stanowiący $> 60\%$ komórek szpiku - stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy > 100 lub $< 0,01$ - obecność ≥ 2 zmian ogniskowych w badaniu MRI

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

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

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg kliniczny szpiczaka plazmocytoowego (MM) charakteryzuje się naprzemiennymi okresami remisji i nawrotów choroby, które uzyskuje się dzięki chemioterapii. Pomimo stosowania różnych leków cytotoksycznych odpowiedzi na leczenie mają przejściowy charakter, a ich czas trwania skraca się wraz z kolejnymi liniami terapii. Z tego powodu MM jest w większości przypadków schorzeniem nieuleczalnym (PTOK 2020).

Wyróżnia się dwie główne kategorie czynników rokowniczych: związane z pacjentem i czynniki biologiczne nowotworu. Czynniki niekorzystnego rokowania związane z pacjentem to zaawansowany wiek (powyżej 75 lat), zły stan ogólny (>2 punkty w skali ECOG) i współistniejąca niewydolność nerek przy diagnozie. Wśród czynników biologicznych kluczowe w ocenie rokowania są anomalie cytogenetyczne są kluczowe w ocenie rokowania. Ze względu na rodzaj aberracji cytogenetycznych MM dzieli się na dwie duże kategorie: 1) typ hiperdiploidalny – charakteryzujący się występowaniem trisomii chromosomów nieparzystych i lepszym rokowaniem i 2) typ niehiperdiploidalny – związany z translokacjami genów immunoglobulinowych i agresywniejszym przebiegiem choroby (PTOK 2020).

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

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

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

Określenie czynników prognostycznych jest kluczowym elementem kompleksowego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w przypadku szpiczaka plazmocytoowego. Markery prognostyczne umożliwiają identyfikację pacjentów obciążonych ryzykiem niekorzystnego przebiegu choroby i skróconego całkowitego czasu przeżycia. W ocenie rokowania w szpiczaku plazmocytoowym wykorzystuje się wiele klinicznych i laboratoryjnych wskaźników o różnej wartości prognostycznej. Obecnie oceny dokonuje się najczęściej w oparciu o wprowadzoną w 2005 roku klasyfikację Greippa i wsp. znaną jako ISS (Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna, z ang. *International Staging System*), a obecnie zastępowaną a obecnie zastępowaną przez jej wersję zmodyfikowaną R-ISS (z ang. *Revised International Staging System*). Klasyfikacja R-ISS poza dotychczas stosowanymi w skali ISS parametrami: stężeniem β_2 -mikroglobuliny (β_2 -M) i albuminy w surowicy wykorzystuje ocenę ryzyka cytogenetycznego (do grupy wysokiego ryzyka zaliczono chorych z del17p, t(4;14) i t(14;16)) oraz stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (PGSz 2022/2023). Oba systemy oceny przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 5. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (ISS) (PGSz 2022/2023).

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

Tabela 6. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (R-ISS) (PGSz 2022/2023).

Stadium	Parametr	Odsetek przeżycia 5-letniego
R-ISS 1	β_2 -M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl brak aberracji wysokiego ryzyka (patrz R-ISS 3) stężenie LDH w normie	82%
R-ISS 2	niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%
R-ISS 3	β_2 -M > 5,5 mg/l i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16) lub/i LDH powyżej normy	40%

W ostatnim czasie opublikowano drugą rewizję klasyfikacji R-ISS (R2-ISS) (D'Agostino 2022). R2-ISS wykorzystuje różne dostępne narzędzia prognostyczne, pozwalające na określenie ryzyka na podstawie poziomu ISS, poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i obecności aberracji zidentyfikowanych w badaniu FISH, takich jak del(17p), t(4;14) i 1p-/1q+. Cechy te zostały połączone, aby zdefiniować addytywną punktację dla stratyfikacji pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem w celu stworzenia jednolitego wskaźnika prognostycznego (PGSz 2025).

Tabela 7. Druga rewizja międzynarodowego systemu oceny stopnia zaawansowania (R2-ISS) dla nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego (*Giannopoulos 2025, PGSz 2025*).

Czynnik ryzyka	Liczba punktów za dany czynnik ryzyka
ISS 2	1
ISS 3	1,5
del(17p)	1
aktywność LDH w surowicy >GGN	1
t(4;14)	1
1q+	0,5

Grupa ryzyka	Suma punktów	5-letnie OS
niskiego (I)	0	88%
nisko-pośredniego (II)	0,5-1	75%
pośrednio-wysokiego (III)	1,5-2,5	56%
wysokiego (IV)	3-5	37%

W ostatniej dekadzie dzięki zastosowaniu nowych leków uzyskano co najmniej podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomie 5–7 lat. Należy jednak wziąć pod uwagę, że poprawa rokowania dotyczy przede wszystkim pacjentów z grupy standardowego ryzyka (*PTOK 2020*). Według aktualnych danych *American Cancer Society*, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium I, II i III wynosi według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ISS), odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy. W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania (R-ISS) 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio: 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III (*PGSz 2022/2023*), a zgodnie z R2-ISS odpowiednio 88% dla R2-ISS I, 75% dla R2-ISS II, 56% dla R2-ISS III, 37% dla R2-ISS IIV (*D'Agostino 2022*).

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

Tabela 8. Łączne przeżycia pacjentów rozpoznanych ze szpiczakiem w 2016 r., którzy w latach 2016–2018 byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (NFZ 2019).

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

W Europie 95% pacjentów z rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytowym otrzymuje leczenie pierwszej linii, a 61% z nich również leczenie drugiej linii (Yong 2016). Warto zauważyć, że **wskaźniki odpowiedzi na leczenie oraz okresy przeżycia wolnego od progresji choroby są krótsze w każdej kolejnej linii leczenia**. Analiza danych z poziomu pacjenta dla osób uczestniczących w badaniach nad daratumumabem wykazała, że **wśród chorych opornych na lenalidomid odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) po uprzednim zastosowaniu 1 linii leczenia wynosił 73,7%, po 2 liniach 53,9%, a po 3 51,3%**. Mediana czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TTNT) w tej grupie wynosiła 13,6 miesięcy dla chorych po zastosowaniu 1 linii leczenia, 9,7 miesięcy dla po 2 liniach i 8,1 miesięcy dla po 3 (Yong 2025). Z kolei w analizie, gdzie dopasowywano charakterystyki pacjentów brytyjskich leczonych schematem DVd (dane pochodziły z *National Cancer Registration and Analysis Service* przy NHS) do kryteriów włączenia do badań *DREAMM-7* i *DREAMM-8* wykazano niższe wartości mediany TTNT lub zgonu (TTNTD) mieszczące się w zakresie 10,0-10,3 miesięcy (Moore 2024).

2.6 Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy

Świat i Europa

Szpiczak plazmocytowy stanowi 1–2% wszystkich nowotworów oraz 10–15% nowotworów hematologicznych. Jest trzecim najczęściej występującym nowotworem limfoidalnym, ustępując jedynie przewlekłej białaczce limfocytowej oraz chłoniakowi z dużych komórek B.

Pierwotna białaczka plazmatyczno-komórkowa (charakteryzująca się liczbą klonalnych plazmocytwów we krwi obwodowej przekraczającą $2 \times 10^9/l$ lub stanowiących ponad 20% leukocytów w rozmazie krwi) jest rzadka i występuje w 2–5% przypadków szpiczaka. Natomiast izolowany szpiczak kości diagnozowany jest u 3–5% pacjentów, przy czym w 65% przypadków dotyczy mężczyzn, a mediana wieku zachorowania

wynosi 55 lat. Pozakostna postać szpiczaka wykazuje podobne cechy demograficzne (*PGSz 2022/2023, PTOK 2020*).

Według GLOBOCAN (2022) na świecie odnotowano ponad 187 tys. nowych przypadków szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90 oraz C88 - złośliwe choroby immunoproliferacyjne), a liczba zgonów z jego powodu wyniosła 121 tys. Współczynnik zachorowalności jest wyższy u mężczyzn niż u kobiet, ze standaryzowaną względem wieku zapadalnością wynoszącą 2,1 na 100 tys. wśród mężczyzn oraz 1,5 na 100 tys. wśród kobiet. Wskaźniki umieralności kształtują się na poziomie 1,3 dla mężczyzn i 0,9 na 100 tys. dla kobiet. Skumulowane ryzyko zachorowania wynosi 0,25 u mężczyzn i 0,18 u kobiet, natomiast skumulowane ryzyko zgonu – 0,15 i 0,10 (*Bray 2024*).

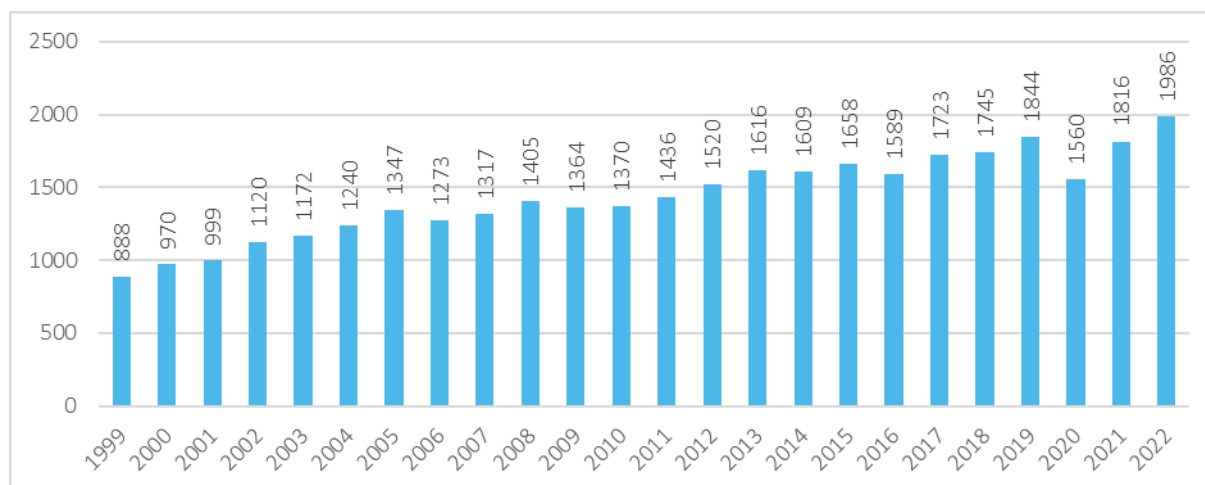
W Unii Europejskiej rozpowszechnienie szpiczaka plazmocytoowego oceniane jest na 3,3 przypadki na 10 tys. osób, wobec czego schorzenie to spełnia kryterium choroby rzadkiej (chorobowość <5 na 10 tys.; *EMA 2015; Orphanet 2021 - ORPHA:29073*).

Polska

Według danych GLOBOCAN w Polsce w 2022 r. odnotowano 2 433 przypadki zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego oraz 1 787 zgonów związanych z tym rozpoznaniem. Chorobowość 5-letnia wyniosła 19,2 na 100 tys. osób, co stanowi 7 231 przypadków w analizowanym okresie 5-letnim. W porównaniu do średnich wskaźników dla Europy, Polska odnotowała nieco niższą 5-letnią chorobowość (19,2 vs 20,0 na 100 tys.) (*GLOBOCAN 2022*).

Na poniższym wykresie zestawiono nowe zachorowania na szpiczaka plazmocytoowego oraz inne nowotwory wywodzące się z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) zgodnie z danymi KRN (*KRN 2025*).

Wykres 2. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN 2025).



Surowy współczynnik zapadalności na szpiczaka plazmocytoowego na 100 tys. ludności wynosi wg KRN (2022 r.) 5,25 ogółem; 5,23 wśród mężczyzn i 5,26 wśród kobiet (KRN 2025).

Tabela 9. Dane dotyczące zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce w 2022 r. (KRN 2025).

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

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

Dane dotyczące umieralności dostępne są w KRN i w latach 1999-2022 wskazują na wzrost umieralności z powodu szpiczaka plazmocytoowego. W 2022 r. wg KRN odnotowano 1311 zgonów związanych z rozpoznaniem ICD-10 C90. Surowy współczynnik umieralności wynosi wg KRN (2022 r.) 3,47 na 100 tys. ogółem; 3,44 wśród mężczyzn i 3,49 wśród kobiet (KRN 2025). Szczegółowo liczby zgonów w kolejnych latach analizowanego przedziału czasowego przedstawiono poniżej na wykresie i w tabeli.

Wykres 3. Liczba zgonów z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN 2025).

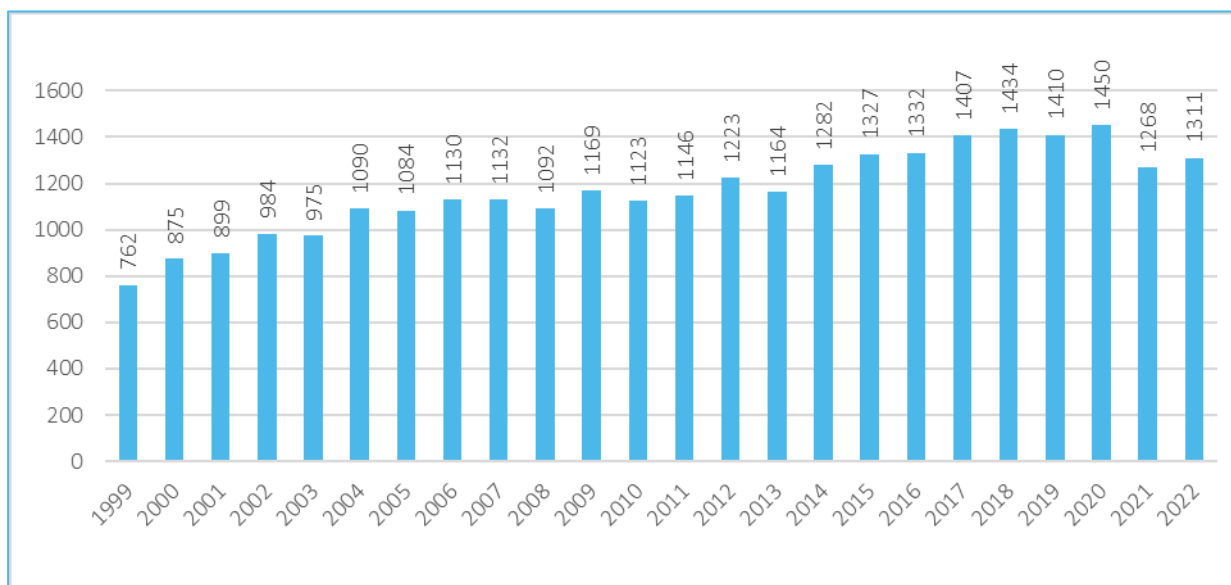


Tabela 10. Dane dotyczące zgonów z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce w 2022 r. (KRN 2025).

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

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

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

Istotne jest jednak zwrócenie uwagi na rozbieżności w zakresie danych epidemiologicznych dotyczących szpiczaka plazmocytoowego w Polsce raportowanych przez GLOBOCAN i KRN.

Dane dotyczące chorobowości szpiczaka plazmocytoowego (kod ICD-10 C90.0) w Polsce, pochodzące od NFZ, zidentyfikowano w analizach weryfikacyjnych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Dane zawarte w analizach weryfikacyjnych AOTMiT (AWA) dotyczących zróżnicowanych populacji chorych na szpiczaka plazmocytoowego (AWA *Kyprolis* 2019, AWA *Ninlaro* 2019, AWA *Darzalex* 2018, AWA *Darzalex* 2021, AWA *Darzalex* 2021a, AWA *Sarclisa* 2021, AWA *Imnovid* 2021, AWA *Empliciti* 2022, AWA *Sarclisa* 2022, AWA *Kyprolis* 2023) przedstawiono w tabeli poniżej.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (Bpd)

Tabela 11. Liczba chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego w Polsce na podstawie danych NFZ dostępnych w najnowszych analizach weryfikacyjnych AOTMiT (AWA Kyprolis 2019, AWA Ninlaro 2019, AWA Darzalex 2018, AWA Darzalex 2021, AWA Darzalex 2021a, AWA Sarclisa 2021, AWA Imnovid 2021, AWA Sacrlisa 2022, AWA Kyprolis 2023).

Pacjenci	Źródło	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne lub współistniejące	AWA Empliciti 2022, AWA Sacrlisa 2022, AWA Kyprolis 2023	-	-	-				10 452	10 980	10 841	11 100
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne lub współistniejące	AWA Darzalex 2021 ¹	-	-	-	-	-	-	12 666	13 183	12 902	10 681
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne	AWA Sarclisa 2021 ² , AWA Darzalex 2021a ² , AWA Imnovid 2021 ²	-	-	8 560	9 153	9 546	10 027	10 452	10 980	8 877	
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne lub współistniejące	AWA Kyprolis 2019	-	-	8 560	9 153	9 546	10 027	10 452			
Pacjenci ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD.10: C90.0	AWA Ninlaro 2019	-	-	-	-	9 544	10 026	10 448			
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne lub współistniejące	AWA Darzalex 2018	-	-	-	-	-	10 030	-			
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne	AWA Darzalex 2018	6 494	6 933	7 737	8 354	8 814	9 190	-			

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

2 dane za rok 2020 obejmują tylko pierwsze półrocze;

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

Polska populacja chorych na opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C90 (wraz z rozszerzeniami), w tym którzy byli leczeni w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” w latach 2017-2023 w oparciu o dane NFZ (AWA Elrexfio 2024, NFZ 2024).

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BvD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Tabela 12. Liczba chorych na szpiczaka plazmocytoowego w Polsce leczonych w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” w latach 2017-2023 (AWA Elrexfio 2024, NFZ 2024).

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

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

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Koszty pośrednie

Objawy szpiczaka plazmocytoowego znacząco wpływają na zdolność pacjentów do pracy oraz wykonywania codziennych czynności. Neuropatia, jedna z częstszych dolegliwości, może uniemożliwiać długotrwałe stanie, a osłabienie kości oraz złamania są bardzo powszechne. Dodatkowo zmęczenie stanowi istotną przeszkodę w podejmowaniu aktywności zawodowej. Jednak nie tylko objawy fizyczne stwarzają wyzwania – trudności psychiczne, takie jak akceptacja diagnozy czy nawrotu choroby, mogą prowadzić do obniżonego nastroju oraz braku motywacji (Bennink 2021).

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w 2023 roku wydano ponad 2,9 tys. zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy z powodu rozpoznania „C90 Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych”. W latach 2020 i 2021 r. wartość utrzymywała się na zbliżonym do 2019 r. poziomie, co mogło mieć związek z pandemią COVID-19 i utrudnionym dostępem do leczenia. Łącznie w 2024 roku rozpoznanie C90 było przyczyną ponad 64 tys. dni absencji chorobowej (ZUS 2025). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 (ZUS 2025).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2024	64 216	3 339
2023	57 987	2924
2022	53 532	2 605
2021	54 955	2 565
2020	58 348	2 567
2019	55 137	2 673
2018	62 310	2 550

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2024 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C90 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymały 178 osób, natomiast orzeczenia ponowne z tego tytułu otrzymało 80 osób. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C90 (ZUS 2025).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2024	178	120	57	1	80	49	31	-
2023	142	86	56	-	69	39	30	-
2022	150	103	44	3	76	44	32	-
2021	155	89	64	2	67	40	27	-
2020	158	91	66	1	72	44	28	-
2019	141	79	62	-	48	24	24	-
2018	131	66	65	-	39	23	16	-

W przypadku wyczerpania możliwości otrzymywania świadczenia rehabilitacyjnego lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej

takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2024 osobom z rozpoznaniem C90 wydano 118 pierwszorazowych i 354 ponowne orzeczenia rentowne. Wydane chorym na szpiczaka orzeczenia pierwszorazowe w większości dotyczyły całkowitej niezdolności do pracy, a orzeczenia ponowne – niezdolności do samodzielnej egzystencji lub całkowitej niezdolności do pracy. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych wydane dla osób z rozpoznaniem C90 (ZUS 2025).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
Ogółem								
2024	118	77	37	4	354	226	126	2
2023	167	111	52	4	347	231	112	4
2022	148	82	66	0	371	221	148	2
2021	148	84	60	4	355	236	114	5
2020	162	110	47	5	379	249	124	6
2019	136	78	58	-	312	208	101	3
2018	164	120	43	1	399	251	147	1
Niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2024	28	17	8	3	111	70	40	1
2023	33	23	9	1	108	73	31	4
2022	33	24	9	-	112	70	41	1
2021	35	25	10	-	118	84	32	2
2020	40	28	10	2	130	89	37	4
2019	28	17	11	-	139	90	48	1
2018	56	37	18	1	157	98	58	1
Całkowita niezdolność do pracy								
2024	80	56	23	1	190	118	71	1
2023	122	80	39	3	187	121	66	-
2022	106	54	52	-	197	118	78	1
2021	100	51	45	4	184	121	60	3
2020	112	77	32	3	191	128	61	2
2019	98	56	42	-	137	91	44	2

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2018	96	75	21	-	198	131	67	-
Częściowa niezdolność do pracy								
2024	10	4	6	-	53	38	15	-
2023	12	8	4	-	52	37	15	-
2022	9	4	5	-	62	33	29	-
2021	13	8	5	-	53	31	22	-
2020	10	5	5	-	58	32	26	-
2019	10	5	5	-	36	27	9	-
2018	12	8	4	-	44	22	22	-

Chorzy na szpiczaka plazmocytoowego mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. Rentę taką przyznawano w latach 2013-2024 pojedynczym osobom z rozpoznaniem C90. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 16. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej wydane osobom z rozpoznaniem ICD-10 C90 (ZUS 2025).

Rok	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Mężczyźni	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	3	-
Kobiety	1	2	1	1	1	-	-	1	1	1	-	-
Nieustalona płeć	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Razem	1	2	1	1	2	-	-	2	1	1	3	-

Koszty bezpośrednie

Istotną składową kosztów leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego stanowią hospitalizacje. Przykładowo w Wielkiej Brytanii odsetek pacjentów wymagających co najmniej jednej hospitalizacji wzrastał wraz z kolejnymi liniami leczenia – od 10% w przypadku leczenia drugiej linii do 22% dla piątej i kolejnych linii leczenia. Głównymi przyczynami hospitalizacji w trakcie aktywnej terapii były podawanie leków oraz zarządzanie działaniami niepożądanymi. Dodatkowo, u pacjentów po trzech wcześniejszych liniach leczenia wskaźnik hospitalizacji był wyższy podczas aktywnego leczenia (67%) niż w okresach remisji lub stabilnej choroby (29%) czy po progresji choroby (21%) (Gonzalez-McQuire 2018).

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

(JGP). Oszacowany, całkowity roczny koszt hospitalizacji chorego z rozpoznaniem o kodzie ICD-10 C90.0 w ramach JGP dedykowanych leczeniu pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego, w 6-letnim okresie od 2018 do 2023 r., przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Rok	Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C90.0	Procentowy udział hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C90.0 [%]	Mediana czasu pobytu (dni)	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C90.0 [zł]*
S02 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO > 10 DNI					
2023	1 122	19,42	17	33 253,44	37 310 360
2022	1 081	20,09	17	42 685,37	46 142 885
2021	874	19,19	17	33 253,44	29 063 507
2020	724	18,24	15	26 192,63	18 963 464
2019	829	19,24	17	25 284,52	20 960 867
2018	785	18,64	16	23 279,86	18 274 690
S03 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO > 1 DNIA					
2023	2 594	11,11	4	10 866,32	28 187 234
2022	2 669	12,28	4	8 763,10	23 388 714
2021	2 454	11,96	4	6 772,32	16 619 273
2020	2 411	11,73	4	3 403,82	8 206 610
2019	3 127	12,78	4	3 360,77	10 509 127
2018	3 016	12,85	4	3 072,89	9 267 836
S04 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO < 2 DNI					
2023	5 627	20,11	0	3 291,57	18 521 664
2022	5 105	20,87	0	2 889,59	14 751 357
2021	5 161	21,73	0	2 076,95	10 719 139
2020	5 256	23,24	0	1 591,56	8 365 239
2019	6 432	25,34	0	1 245,57	8 011 506
2018	6 019	26,18	0	1 082,94	6 518 216
S21 PRZESZCZEPIENIE AUTOLOGICZNYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH					
2023	403	33,25	23	88 224,94	35 554 651
2022	358	33,15	22	70 966,25	25 405 918
2021	404	39,57	23	58 304,70	23 555 099
2020	403	38,71	21	57 507,66	23 175 587
2019	403	37,42	21	56 659,67	22 833 847

Rok	Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C90.0	Procentowy udział hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C90.0 [%]	Mediana czasu pobytu (dni)	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C90.0 [zł]*
2018	486	41,47	22	56 015,12	27 223 348

* obliczono, na podstawie liczby i średniej wartości hospitalizacji

† w okresie opracowywania APD dane nie były dostępne (ostatni dostęp w dniu 17.12.2024 r.)

Z przedstawionych wyżej danych NFZ wynika, że liczba hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego, niezależnie od czasu trwania hospitalizacji (S02 - >10 dni, S03 - >1 dnia, S04 - <2 dni), rokrocznie wzrastała w okresie do 2018 r. do 2023 r. Spowolnienie wzrostu w wymienionych grupach JGP począwszy od 2020 r. mogło mieć związek z pandemią COVID-19. Całkowity koszt hospitalizacji sygnowanych kodem rozpoznania ICD-10 C90.0, rozliczanych w ramach JGP S02, S03, S04 i S21 w 2023 roku przekroczył wartość, odpowiednio, 37 mln, 28 mln, 18 mln oraz 35 mln zł, dając łącznie wartość 119 mln zł.

W oparciu o dane udostępniane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń w systemie JGP możliwe jest również ocenienie kosztów leczenia w ramach programu lekowego (NFZ 2024). Dane za lata 2017-2023 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Koszty rozliczone w ramach wybranych JGP z tytułu leczenia w programie lekowym pacjentów z rozpoznaniem C90.0 w latach 2014-2023 (NFZ 2024).

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
Liczba pacjentów	1 449	1 662	2 213	2 481	2 692	3 401	2 416	
Całkowity koszt leczenia [w mln zł]	139,66	163,21	218,17	297,36	319,49	261,77	334,77	
Koszt leczenia poszczególnymi substancjami [w mln zł]	daratumumab pozajelitowo	-	7,89	29,16	48,08	73,75	2,48	-
	daratumumab podskórnie	-	-	-	-	-	228,56	-
	karfilzomib	-	2,38	8,59	15,74	44,88	38,45	-
	lenalidomid	163,21	189,43	221,47	220,51	105,47	-	139,66
	pomalidomid	0,00009	18,48	38,15	34,26	34,81	44,42	-
	elotuzumab	-	-	-	-	-	14,16	-
	iksazomib	-	-	-	0,91	2,87	6,01	-
	izatuksymab	-	-	-	-	-	0,70	-

Analizując powyższe dane widoczny jest, związany z rozszerzeniem dostępności do leczenia w ramach programu lekowego, wzrost liczby leczonych chorych oraz rocznego kosztu refundacji leków. Należy przy

tym zauważyć, że najnowsze dane prezentowane w systemie JGP pochodzą z 2023 r., a więc przed wprowadzeniem do refundacji kolejnych leków.

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Wraz z przechodzeniem pacjentów z fazy bez leczenia po pierwszej linii leczenia do terapii drugiej linii i kolejnych etapów leczenia obserwuje się pogarszanie jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) (Acaster 2013, Patel 2024). W miarę postępu choroby objawy oraz powikłania związane z wcześniejszym leczeniem mogą się utrzymywać i/lub pogłębiać. Chorzy na szpiczaka plazmocytoowego cechują się dużym obciążeniem objawami, takimi jak zmęczenie, ból kostny, niedokrwistość oraz depresja, co znacznie obniża jakość życia związaną ze zdrowiem (Baz 2015, Ramsenthaler 2016). W metaanalizie 34 badań klinicznych dotyczących chorych na MM, obejmującej 3 023 osoby, w tym 12 badań z udziałem pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby, najczęściej występującymi objawami były: zmęczenie (98,8%), ból (73%), zaparcia (65,2%) oraz mrowienie w dłoniach i stopach (53,4%) (Ramsenthaler 2016). Ponadto, stwierdzono, że pacjenci z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytoowym mają wyższy wskaźnik Charlsona (umożliwiający ocenę wpływu chorób współistniejących na przeżycie pacjenta – wyższe wartości wskazują na wyższy wpływ na śmiertelność) w porównaniu do pacjentów nowozdiagnozowanych (Hari 2018).

Mimo że nowe, celowane terapie dla MM wydłużają życie pacjentów i opóźniają progresję choroby, wciąż wiążą się z istotnymi działaniami niepożądanymi. W badaniu przeprowadzonym wśród chorych na opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego w Europie (n=30) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były neuropatia obwodowa i obrzęk dłoni oraz stóp (92%), biegunka/zaparcia (83%) oraz zaburzenia poznawcze (67%) (He 2021). Ponadto, ból i zmęczenie uznano za najbardziej obciążające objawy. Międzynarodowe badanie jakości życia i kosztów leczenia wykazało, że 30,4% chorych na opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego cierpi na umiarkowany do silnego ból, a 70,6% zgłasza zmęczenie (Robinson 2017).

2.9 Leczenie szpiczaka plazmocytoowego

Rozpoznanie objawowego MM, na podstawie kryteriów SLiM CRAB, stanowi wskazanie do natychmiastowego rozpoczęcia chemioterapii (PGSz 2025, PTOK 2020). Wyjątek stanowią przypadki, w których jedynym objawem definiującym chorobę jest pojedyncza zmiana osteolityczna. W takich sytuacjach nie wypracowano jeszcze jednolitego schematu postępowania, jednak w większości przypadków zaleca się

radioterapię. W przypadku pacjentów z odosobnionym guzem plazmocytowym kostnym standardowe leczenie obejmuje miejscową radioterapię lub w zależności od rozmiaru i lokalizacji guza, chirurgiczne jego usunięcie. Podobne podejście stosuje się w przypadku nowo zdefiniowanej kategorii odosobnionych guzów kostnych z minimalnym zajęciem szpiku kostnego (PTOK 2020).

Leczenie szpiczaka plazmocytowego dzieli się na kilka etapów: terapię indukującą remisję, wysokodawkową chemioterapię z zastosowaniem melfalanu (HDMel, z ang. *high-dose melphalan*) wspartą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, z ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), konsolidację i leczenie podtrzymujące. Podstawową czynnością przed rozpoczęciem chemioterapii indukującej remisję jest zakwalifikowanie pacjentów do jednej z dwóch grup: osób będących kandydatami do HDMel z auto-HSCT lub osób, które nie kwalifikują się do tej procedury (PTOK 2020).

Pierwsza grupa to młodszy pacjenci, poniżej ok. 70. roku życia, bez współistniejących innych chorób, które wpływałyby na ich stan ogólny - stan sprawności wg Karnofskiego ≥ 90 , indeks chorób współistniejących (HCT-CI) ≤ 2) (PGSz 2025). Terapia indukująca w grupie chorych kwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT: Chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT powinni otrzymać leczenie indukujące według protokołów D-VTD (daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametazon), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) lub PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) (PGSz 2025). Po podaniu 2-4 cykli, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi, przeprowadza się mobilizację komórek krwiotwórczych z użyciem chemioterapii (cyklofosfamid lub cytarabina) z G-CSF, rzadziej samego G-CSF. W przypadkach nieefektywnej mobilizacji można zastosować pleryksafor, który jest odwracalnym antagonistą receptora chemokinowego CXCR4. Następnie po separacji krwiotwórczych komórek macierzystych ($\geq 5 \times 10^6$ komórek CD34+/kg mc. na 2 auto-PBSCT) podaje się najczęściej melfalan w dużej dawce (200 mg/m² lub w dawce zredukowanej [140 mg/m²] u chorych w wieku >65-70 lat, z niewydolnością nerek, w gorszym stanie sprawności ogólnej lub z chorobami współistniejącymi), po czym wykonuje wlew wcześniej zebranych komórek krwiotwórczych. W celu pogłębienia odpowiedzi na leczenie stosuje się leczenie konsolidujące po auto-HSCT, polegające na podaniu 2 cykli protokołu zastosowanego przed auto-HSCT (Giannopoulos 2025).

Terapia indukująca w grupie pacjentów niekwalifikujących się do HDMel z auto-HSCT: wcześniej leczenie tej grupy chorych bazowało na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach, z dodatkiem nowszych leków, tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu, jednak obecnie leczenie takie należy

traktować jako drugi wybór wyłącznie w przypadkach braku możliwości rozpoczęcia terapii w oparciu o lenalidomid. Protokoły zalecane do: DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), RVd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) lub Rd (lenalidomid, deksametazon). Obecnie znacznie rzadziej w tej grupie chorych stosowane są schematy VCD lub VCD-Lite, a niekiedy VTD z redukcją dawek cyklofosfamid, talidomidu i bortezomibu zależnie od wieku i stanu sprawności ogólnej. Również schematy IsaVRd (izatuksymab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon) i D-VRd (daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon) są dobrze tolerowane i wykazują wyraźną przewagę nad standardowym leczeniem trójkowym, co może uzasadniać ich implementację jako nowego standardu leczenia pierwszej linii u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia (PGSz 2025).

U wszystkich chorych po auto-HSCT (90-110 dni po procedurze) lub po leczeniu indukującym niezakończonym auto-HSCT zaleca się zastosowanie leczenia podtrzymującego remisję jednym z następujących leków do czasu progresji lub wystąpienia toksyczności: lenalidomid, bortezomib (u chorych wrażliwych na lek, zwłaszcza z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego, wskazanie pozarejestacyjne) lub rzadko stosowanymi talidomidem (u chorych bez niekorzystnych zaburzeń genetycznych) lub prednizonem. Lenalidomid jest jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia podtrzymującego u chorych poddawanych procedurze auto-PBSCT (na podstawie badania, które wykazało wydłużenie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego). U chorych z grupy wysokiego ryzyka można rozważyć leczenie podtrzymujące bortezomibem w skojarzeniu z lenalidomidem. Po leczeniu D-VRD wykorzystuje się leczenie podtrzymujące daratumumabem i lenalidomidem (Giannopoulos 2025).

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

Badania szpiku kostnego powinny być przeprowadzone tylko w przypadku podejrzenia nawrotu MM (PTOK 2020).

W obliczu szerokiej dostępności różnych klas leków stosowanych w terapii szpiczaka plazmocytoowego – obejmujących nie tylko leki alkilujące i glikokortykosteroidy, ale także immunomodulatory (takie jak talidomid, lenalidomid i pomalidomid), inhibitory proteasomów (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), przeciwciała monoklonalne (elotuzumab, daratumumab, izatuksymab), immunotoksynę (belantamab mafodotin), inhibitor deacetylazy histonowej (panobinostat), autologiczną transplantację szpiku, selektywny inhibitor eksportu jądrowego (selinexor), terapie komórkowe CAR-T (ide-cel, cilta-cel) oraz przeciwciała bispecyficzne (teklistamab, elranatamab, linwoseltamab, talkwetamab) – **wybór najbardziej odpowiedniego leczenia w przypadku nawrotu lub progresji choroby stanowi poważne wyzwanie kliniczne.** Obecny stan wiedzy nie pozwala na jednoznaczne ustalenie optymalnej sekwencji terapii, głównie z powodu braku bezpośrednich badań porównawczych (*head-to-head*) oceniających nowe opcje terapeutyczne w tej samej populacji pacjentów. W związku z tym zaleca się podejście indywidualizowane, uwzględniające takie czynniki jak: ogólny stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, dotychczasowe leczenie – z oceną nie tylko jego skuteczności, ale również toksyczności – oraz preferencje pacjenta. Z punktu widzenia biologii choroby, szczególnie przy podejmowaniu decyzji o leczeniu drugiej linii, kluczowe znaczenie ma ocena wrażliwości na daratumumab, lenalidomid i bortezomib – leki powszechnie stosowane w leczeniu pierwszoliniowym (PGSz 2025).

W leczeniu nawrotowego i/lub opornego MM stosuje się schematy dwu- i trójlekowe, złożone zarówno z leków stosowanych w pierwszej linii (jak lenalidomid, bortezomib, czy deksametazon), ich nowszych analogów (pomalidomidu, karfilzomibu, iksazomibu), tradycyjnych i nowszych leków cytotoksycznych (bendamustyny, cyklofosfamid, melfalanu) oraz leków o innych mechanizmach działania (daratumumabu, izatuksymabu, elotuzumabu, panobistotatu, elotuzumabu (Giannopoulos 2025, PGSz 2025). Wybór terapii zależy od wielu czynników: charakterystyki choroby, wcześniejszego leczenia, jego skuteczności i toksyczności, czasu utrzymywania się odpowiedzi, wieku, stanu sprawności chorego, chorób współistniejących, dostępności leków oraz od tego, czy nawrót jest powolny, czy agresywny. Można również rozważyć powtórzenie wcześniej stosowanego leczenia, jeśli było skuteczne i dobrze tolerowane przez chorego, a przerwa w leczeniu trwała >6-9 miesięcy, choć ze względu na zwiększenie dostępności do innych opcji terapeutycznych najczęściej korzysta się z leków wcześniej niestosowanych u chorego (Giannopoulos 2025). Szczegółowe informacje dotyczące leczenia choroby opornej/nawrotowej przedstawiono w rozdziale 2.9.2.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

2.9.1 Ocena odpowiedzi na leczenie

Podstawą do stwierdzenia **odpowiedzi na leczenie** jest ustępowanie objawów choroby związanych ze szpiczakiem oraz redukcja monoclonalnych plazmocytów w szpiku/zmniejszenie rozmiarów guza *plazmocytoza* z towarzyszącą redukcją ilości białka M w surowicy i moczu (pod warunkiem możliwości pomiaru ilościowego białka M metodą elektroforezy lub immunofiksacji, tzn. w surowicy stężenie ≥ 10 g/l, a w moczu wydalanie ≥ 200 mg/24 h obliczane na podstawie próbki z moczu zagęszczonego). W aktualnych polskich wytycznych zaleca się dokonywanie oceny odpowiedzi szpiczaka mnogiego na leczenie w oparciu o ujednolicone kryteria przyjęte przez IMWG w 2006 roku i zaktualizowane w 2014 roku (*PGSz 2022/2023*). Wyróżniono następujące kategorie odpowiedzi:

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

Ponadto w 2016 roku rekomendacje IMWG uzupełniono o kategorię minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*), której nieobecność (negatywizacja – MRD(-)) oznacza uzyskanie odpowiedzi głębszej niż konwencjonalnie zdefiniowana CR lub sCR. Wg PTHiT-PGSz w Polsce wprowadzenie tych terminów na razie ogranicza się do badań klinicznych, a stosowane obecnie metody oceny MRD wymagają walidacji i standaryzacji zanim znajdą szersze zastosowanie w praktyce klinicznej (*PGSz 2022/2023*).

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

Tabela 19. Definicje odpowiedzi na leczenie i choroby resztkowej (*Giannopoulos 2025, PGSz 2022/2023*).

Kategoria odpowiedzi	Definicja*
Standardowe kryteria oceny odpowiedzi	

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Kategoria odpowiedzi	Definicja*
Remisja całkowita (CR)	- ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 x), < 5% plazmocytołów w szpiku (niewymagane powtarzanie biopsji szpiku) - całkowite zniknięcie guzów <i>plazmocytołoma</i> w tkankach miękkich
Rygorystyczna CR (scr)	- prawidłowy współczynnik FLC - nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek $\kappa[+]/\lambda[+]$ > 4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytołów)
Immunofenotypowa CR	Nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana metodą cytometryczną (analiza co najmniej miliona komórek oraz użycie co najmniej 4-kolorowej cytometrii)
Molekularna CR	Nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana przy użyciu allelo-swoistej polimerazowej reakcji łańcuchowej (ASO-PCR) przy czułości 10^{-5}
Bardzo dobra remisja częściowa (VGPR)	- białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub > 90% redukcji białka M w surowicy - białko M w moczu < 100 mg/24 h
Remisja częściowa (PR)	> 50% redukcji białka M w surowicy > 90% redukcji białka M w moczu 24 h lub poniżej < 200 mg/24 h - jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy <i>plazmocytołoma</i> w tkankach miękkich, dodatkowo do ww. kryteriów wymaga się > 50% redukcji ich rozmiaru
Stabilizacja choroby (SD)	Niepełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD)
Progresja choroby (PD)	> 25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi co najmniej 0,5 g/dl, jeżeli białko M nie spadło poniżej 5 g/dl, PD definiuje wzrost o > 1 g/dl > 25% wzrostu białka M w moczu dobowym pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej >200 mg/24 h - gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: > 25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum > 10 mg/dl) > 25% wzrostu odsetka plazmocytołów w szpiku (absolutny % wzrostu > 10%) - nowe zmiany kostne lub <i>plazmocytołoma</i> w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tkankach miękkich - hiperkalcemia (skorygowany Ca^{2+} w surowicy >11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją
Ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD)	
Utrzymująca się MRD(-)	Brak MRD w szpiku kostnym (potwierdzony za pomocą NGF, NGS lub oboma metodami) potwierdzony w kolejnym badaniu w odstępie ≥ 1 roku
MRD(-) badana za pomocą NGF	Brak komórek plazmatycznych o aberrantnym immunofenotypie w aspiracie szpiku kostnego stwierdzony za pomocą NGF, z wykorzystaniem procedury <i>EuroFlow</i> oznaczająca MRD w szpiczaku plazmocytołowym (lub zwalidowanej równoważnej procedury), z minimalną czułością 10^{-5} komórek jądrowych
MRD(-) badana za pomocą NGS	Brak komórek klonalnych w aspiracie szpiku kostnego stwierdzony za pomocą NGS, przy czym obecność klonu jest definiowana jako obecność więcej niż dwóch identycznych odczytów sekwencjonowania przeprowadzonego z wykorzystaniem platformy <i>LymphoSiGHT</i> (lub ekwiwalentnej procedury), z minimalną czułością 10^{-5} komórek jądrowych
Choroba wyjściowo obecna w badaniach obrazowych MRD(-)	Nieobecność MRD potwierdzona za pomocą NGF lub NGS oraz zanik wszystkich obszarów z podwyższonym wychwytem znacznika obserwowanym wyjściowo lub podczas ostatniej oceny PET/CT albo obniżenie wychwytu poniżej wartości stwierdzonej w śródpierściu lub otaczających tkankach

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytołowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BvD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Rozpoznanie nawrotu szpiczaka plazmocytoowego dotyczy sytuacji klinicznej chorego i nie jest stosowane wprost do obliczania TTP i PFS. Wymaga 2-krotnego pomiaru (głównie pomiaru białka M) wykonanego w dowolnym odstępie czasu przed sklasyfikowaniem jako nawrót i wprowadzeniem nowej linii leczenia. Zgodnie z definicją *International Myeloma Working Group* (IMWG) stwierdzenie nawrotu klinicznego wymaga wystąpienia co najmniej jednego objawu klinicznego choroby +/- objawu CRAB. Pojęcie „nawrotu z CR” stosowane jest wyłącznie do obliczania DFS. Definicje nawrotu szpiczaka plazmocytoowego wg IMWG (za: *PGSz 2022/2023*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Definicje nawrotu szpiczaka plazmocytoowego wg IMWG (za: *PGSz 2022/2023*).

Kategoria nawrotu	Kryteria
Nawrót (ang. <i>relapse</i>)	Wystąpienie progresji (PD) u chorego, który uzyskał uprzednio odpowiedź na leczenie (nawrotowy szpiczak), przy nie spełnionych kryteriach nawrotowego i opornego szpiczaka (<i>relapsed and refractory myeloma</i>).
Nawrót z CR (ang. <i>relapse from CR</i>)	Pojęcie stosowane wyłącznie do obliczania DFS; wystąpienie co najmniej 1 z następujących objawów: • pojawienie się białka M w surowicy lub moczu, w immunofiksacji albo elektroforezie (np. „śląd”) • zwiększenie plazmocytów w szpiku > 5% (dla innych kategorii nawrotu wymagane minimum 10%, podobnie jak w progresji) • wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowy <i>plazmocytoz</i>, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia) • nawrotowy i oporny szpiczak (<i>relapsed and refractory myeloma</i>), • nawrót choroby w czasie terapii ratunkowej • progresja w ciągu 60 dni od ostatniego leczenia
Nawrót kliniczny	• nowe zmiany kostne lub guzy plazmocytoz • znamienne powiększenie rozmiarów istniejących <i>plazmocytoz</i> lub zmian kostnych, tj. powiększenie o 50% (ale min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmian • hiperkalcemia (> 11,5 mg/dl) [2,65 mmol/l] obniżenie hemoglobiny o > 2 g/dl [1,25 mmol/l] zwiększenie kreatyniny o > 2 mg/dl [177 mmol/l +]

2.9.2 Wytyczne kliniczne

W dniu 18.08.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2020-2025, stanowiące rekomendacje międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych i grup eksperckich (europejskich lub północnoamerykańskich).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez:

- organizacje krajowe:
 - Polską Grupę Szpiczakową na rok 2025 (*PGSz 2025*);

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BvD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) zaktualizowane 26 maja 2020 r. (*PTOK 2020*);
- organizacje międzynarodowe, europejskie lub północnoamerykańskie:
 - *European Hematology Association* (EHA) i *European Myeloma Network* (EMN) z 2025 r. (*EHA-EMN 2025*);
 - *European Myeloma Network* (EMN) z 2025 r. (*EMN 2025*);
 - *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 16 lipca 2025 r. (*NCCN 2.2026*);
 - *International Myeloma Working Group* (IMWG) – wytyczne dotyczące leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, marzec 2021 r. (*IMWG 2021*) oraz dotyczące leczenia z zastosowaniem terapii CAR-T i przeciwciał bispecyficznych ukierunkowanych na limfocyty T, maj i sierpień 2024 r. (*IMWG 2024, IMWG 2024a*) oraz dotyczące sekwencji leczenia, styczeń 2025 r. (*IMWG 2025*);
 - *Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC) – konsensus ekspertów dotyczący stosowania immunoterapii w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego, lipiec 2020 r. (*SITC 2020*) i ich częściowa szybka (*rapid*) aktualizacja w latach 2021-2022 r. (*SITC 2021/2022*);
 - *European Hematology Association* i *European Society for Medical Oncology* (EHA-ESMO) – opublikowane w 2021 r. (*EHA-ESMO 2021, EHA-ESMO 2022*);
 - stanowisko panelu belgijskich ekspertów klinicznych opublikowane online w 2020 r. (*Vekemans 2022*).

We wszystkich wytycznych klinicznych, także tych polskich, zaleca się by terapia R/R MM opierała się głównie na schematach trójkowych, wykorzystując nowoczesne leki (inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne). Standardowe schematy terapeutyczne obejmują leki takie jak daratumumab, karfilzomib, bortezomib, lenalidomid, elotuzumab, pomalidomid, iksazomib, izatuksymab oraz deksametazon, a w niektórych przypadkach mogą także zawierać wenetoklaks lub selineksor – należy tutaj wskazać na mnogość różnych zalecanych schematów. Alternatywnie, niektóre dokumenty proponują schematy dwulekowe, jak karfilzomib + deksametazon lub lenalidomid + deksametazon, jednakże niektórzy eksperci (na przykład belgijscy, *Vekemans 2022*) wspominają o gorszych wynikach takiego podejścia w porównaniu do schematów trójkowych, szczególnie u pacjentów

z czynnikami wysokiego ryzyka. Terapie dwulekowe są zazwyczaj polecane dla pacjentów w złym stanie ogólnym lub z chorobą o wolnym przebiegu.

Odnosząc się do możliwości leczenia II linii wyraźnie widoczna jest tendencja do podziału chorych z uwagi na wcześniejsze leczenie, zwłaszcza lenalidomidem lub bortezomibem (*PGSz 2025, NCCN 2.2026, EHA-EMN 2025, IMWG 2021, EHA-ESMO 2021*).

Schematy BPd i BVd zostały wskazane w odnalezionych wytycznych klinicznych jako:

- **opcja terapeutyczna preferowana dla różnych grup chorych:**
 - pacjentów, którzy otrzymali schemat oparty na bortezomibie jako leczenie pierwszego rzutu i otrzymali lenalidomid – dotyczy BPd;
 - pacjentów, którzy nie otrzymali jeszcze przeciwciała anti-CD38 lub mają chorobę wrażliwą na to przeciwciała i są wrażliwi na lenalidomid i oporni na bortezomib – dotyczy BPd;
 - pacjentów, którzy nie otrzymali jeszcze przeciwciała anti-CD38 lub mają chorobę wrażliwą na to przeciwciała i są wrażliwi na lenalidomid i bortezomib – dotyczy BPd i BVd;
 - pacjentów, którzy nie otrzymali jeszcze przeciwciała anti-CD38 lub mają chorobę wrażliwą na to przeciwciała i są oporni na lenalidomid i wrażliwi na bortezomib – dotyczy BPd (BVd wskazany jako opcja dalszego wyboru);
 - pacjentów, którzy nie otrzymali jeszcze przeciwciała anti-CD38 lub mają chorobę wrażliwą na to przeciwciała i są oporni na lenalidomid i bortezomib – dotyczy BPd;
 - pacjentów, którzy otrzymali już przeciwciała anti-CD38 i są oporni na lenalidomid i wrażliwi na bortezomib – dotyczy BPd (BVd wskazany jako opcja dalszego wyboru);
 - pacjentów, którzy otrzymali już przeciwciała anti-CD38 i są oporni na lenalidomid i bortezomib – dotyczy BPd;
 - pacjentów, którzy otrzymali już przeciwciała anti-CD38 i są wrażliwi na lenalidomid – dotyczy BPd (*EHA-EMN 2025*);
- **terapię stanowiącą obiecującą alternatywę dla pacjentów opornych na lenalidomid oraz daratumumab, mogące stać się terapiami pierwszego wyboru w tej populacji (*PGSz 2025*);**
- **terapia, która (po jej dopuszczeniu do obrotu) może być opcją u pacjentów z szybko postępującą chorobą, którzy wyczerpali standardowe opcje leczenia i nie mają skutecznej terapii pomostowej w trakcie oczekiwania na leczenie CAR-T oraz pacjentów nie kwalifikujących się do terapii**

CAR-T z powodu złego stanu lub chorób współistniejących, takich jak schorzenia serca czy zaburzenia neurologiczne (*EMN 2025*).

Szczegółowo odnalezione zalecenia omówiono w tabeli poniżej. W załączniku 10.2 przedstawiono klasyfikację jakości dowodów naukowych oraz siły zaleceń/rekomendacji dla poszczególnych dokumentów.

Tabela 21. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	Wytyczne polskie
PGSz 2025 [PGSz 2025]	- Do preferowanych opcji terapii chorych opornych na lenalidomid można zaliczyć pomalidomid + bortezomib + deksametazon, daratumumab + bortezomib + deksametazon, karfilzomib + deksametazon. - Terapie trójkowe złożone z przeciwciała antyCD38 (izatuksymab lub daratumumab) oraz terapii KD: IzaKD (izatuksymab + karfilzomib + deksametazon) i DaraKD (karfilzomib + deksametazon + daratumumab) wykazują wyższą skuteczność niż wymienione terapie: PVD, DVD oraz KD i <u>są terapiami rekomendowanymi jako pierwszy wybór dla chorych leczonych w sytuacji oporności na lenalidomid</u>. - Najskuteczniejszą terapią jest cilta-cel (ciltacabtagene autoleucl), której skuteczność potwierdzono w badaniu CARTITUDE-4, została zarejestrowana już od drugiej linii leczenia u chorych na szpiczaka plazmocytoowego opornych na lenalidomid. W badaniu tym mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu cilta-cel w porównaniu do 11,8 miesiąca w ramieniu standardowej terapii (HR=0,26), co czyni tę terapię – podobnie jak DKd czy Isa-Kd – <u>jedną z preferowanych opcji u pacjentów opornych na lenalidomid</u>. - Belantamab mafodotin został czasowo wycofany z rynku z powodu braku przewagi nad pomalidomidem z deksametazonem w monoterapii w badaniu DREAMM-3. <u>Jednak już w sierpniu 2025 roku spodziewana jest ponowna rejestracja tej cząsteczki w dwóch skutecznych schematach – BVD (belantamab, bortezomib, deksametazon) na podstawie wyników badania DREAMM-7 oraz BPd (belantamab, pomalidomid, deksametazon) w oparciu o badanie DREAMM-8</u>. W badaniu DREAMM-7 BVD wykazał istotną przewagę nad standardową terapią DVD – mediana PFS wyniosła 36,6 miesiąca vs. 13,4 miesiąca (HR=0,41), a wskaźnik przeżycia całkowitego po 18 miesiącach wyniósł odpowiednio 84% vs. 73%. W DREAMM-8 BPd istotnie wydłużył PFS w porównaniu do PVD (HR=0,52), a 12-miesięczne przeżycie bez progresji wyniosło 71% dla BPd vs. 51% dla PVD. <u>Obie terapie, które będą zarejestrowane od drugiej linii leczenia, stanowią bardzo obiecującą alternatywę dla pacjentów opornych na lenalidomid oraz daratumumab i mogą stać się terapiami pierwszego wyboru w tej populacji</u>. - U pacjentów, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub stosowanie bortezomibu jest zasadne ze względu na długotrwały efekt, opcją jest rozważenie ponownej terapii z powtórzną transplantacją autologiczną. Procedura ta jest rekomendowana chorym, u których pierwsza transplantacja prowadziła do odpowiedzi długotrwałej, tj. trwającej co najmniej 2 lata. U chorych, u których stosowano leczenie podtrzymujące, okres ten powinien być dłuższy. <u>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych, którzy nie są oporni na lenalidomid</u>, należy rozważyć według poniższej kolejności: DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), KRD (karfilzomib 27 mg/m², lenalidomid, deksametazon). W dalszej kolejności: IRD (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon). <u>W przypadkach wznowy lub progresji po co najmniej dwóch liniach leczenia</u>, dostępne są terapie: Pd (pomalidomid, deksametazon). Rekomenduje się stosowanie na tym etapie także wspomnianych wcześniej terapii KD (+/-Iza/Dara), BVD, BPd oraz CAR-T <u>badź przy zasadności powtórznego leczenia bortezomibem</u> (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności), chemioterapii VD lub DVD. Od trzeciej linii leczenia dostępna jest również druga terapia CAR-T- ide--cel (idecabtagene vicleucl). Należy pamiętać, że daratumumab jest skuteczny także w monoterapii i od 2016 jest zarejestrowany na podstawie badania SIRIUS dla chorych po co najmniej trzech liniach leczenia obejmującego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u chorych podwójnie opornych na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący. Bendamustyna, <u>która jest wskazana zarówno w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z powodu polineuropatii, ale także w schematach dla</u>

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wytczne	Kluczowe zalecenia
PTOK 2020 [PTOK 2020]	<u>opornych/nawrotowych postaci w skojarzeniu z talidomidem (BTD – bendamustyna, talidomid, deksametazon / BTP – bendamustyna, talidomid, prednizon) lub z bortezomibem (BBD – bendamustyna, bortezomib, deksametazon). <u>Terapia ta jest terapią o niewielkiej skuteczności i traktowana jest jako leczenie objawowe.</u></u> • U chorych z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub potwierdzoną klinicznie opornością na leczenie (np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem autotransplantacji) i w dobrym stanie biologicznym, należy rozważyć przeszczepienie allogeniczne. • Krótkotrwałą stabilizację aktywnej choroby u młodych chorych, z perspektywą konsolidacji odpowiedzi przy użyciu transplantacji autologicznej lub allogenicznej, można uzyskać, stosując terapię DT-PACE. Należy jednak pamiętać o wysokiej toksyczności tej formy leczenia. • Wszystkim chorym należy proponować udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię. • U chorych na szpiczaka leczonego więcej niż trzema liniami leczenia rekomenduje się: wspomniane powyżej terapie CAR-T oraz przeciwciała dwuswoiste (TCE). W 2022 roku zarejestrowano w Europie teklistamab – pierwsze przeciwciała bispecyficzne (BCMA/CD3) adresowane dla chorych leczonych co najmniej trzema liniami leczenia. Elranatamab to bispecyficzne przeciwciała monoklonalne, które również wiąże się zarówno z antygenem BCMA na komórkach szpiczaka plazmocytozowego, jak i z CD3 na limfocytach T, aktywując je do skierowanej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Talkwetamab to bispecyficzne przeciwciała monoklonalne, które wiąże się zarówno z receptorem GPRC5D na komórkach szpiczaka plazmocytozowego, jak i z kompleksem CD3 na limfocytach T, aktywując je do skierowanej odpowiedzi immunologicznej przeciwko komórkom nowotworowym. • <u>Brakuje wystarczających podstaw naukowych, by definitywnie wybrać optymalną strategię leczenia nawrotu i/lub opornego szpiczaka mnogiego. Przy wyborze terapii należy uwzględnić wiele czynników, w tym m. in. rodzaj stosowanych wcześniej terapii czy wywiad dotyczący chorób współistniejących.</u> Ostateczna decyzja powinna być podejmowana indywidualnie na podstawie następujących możliwości [IVD]: - o w każdej sytuacji zaleca się udział w badaniu klinicznym z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem; obecnie szczególnie należy rozważyć badania z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38; - o zastosowanie innego schematu terapeutycznego/rozszerzenie poprzednio stosowanego schematu o dodatkowy lek o innym mechanizmie działania; postępowanie to jest zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała < 6 miesięcy, lecz można je rozważyć także w przypadku dłużej trwającej odpowiedzi; - o powtórzenie ostatnio stosowanego schematu leczenia; postępowanie to jest zalecane w przypadku odpowiedzi utrzymującej się co najmniej 6 miesięcy; - o kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT, jeśli remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12-18 miesięcy; - o u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i z krótkotrwałą odpowiedzią na zastosowaną optymalną chemioterapię można rozważyć allo-HSCT (metoda zasadniczo eksperymentalna, którą należy stosować w warunkach badania klinicznego); - o po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań rekomendowane jest postępowanie paliatywne. • Jako leczenie pierwszego wyboru (w przypadku jego dostępności) u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego zaleca się zastosowanie takich schematów, jak daratumumab + lenalidomid + deksametazon, daratumumab + bortezomib + deksametazon, karfilzomib + lenalidomid + deksametazon, iksazomib + lenalidomid + deksametazon, elotuzumab + lenalidomid + deksametazon i pomalidomid + bortezomib + deksametazon [IA]. Dalszych badań wymagają nowe bardzo aktywne (w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów) kombinacje dwulekowe, jak karfilzomib + deksametazon lub pomalidomid + deksametazon. Podkreśla się także wysoką skuteczność immunoterapii z daratumumabem, w tym schematów daratumumab + lenalidomid + deksametazon i daratumumab + bortezomib + deksametazon. Wymienione opcje leczenia należy

Wytyczne

Kluczowe zalecenia

stosować w jak najwcześniejszych liniach terapii, by w pełni wykorzystać ich potencjał terapeutyczny. W kolejnych nawrotach można zastosować schematy oparte na starszych lekach, m. in. **bendamustynie** w skojarzeniu z **prednizonem** lub z **bortezomibem i deksametazonem**. W indywidualnych przypadkach, u młodszych chorych z nawrotem szpiczaka bardzo wysokiego ryzyka, można rozważyć kwalifikację do allo-HSCT, najlepiej we wczesnych etapach choroby, szczególnie przy pierwszym nawrocie.

Wytyczne zagraniczne

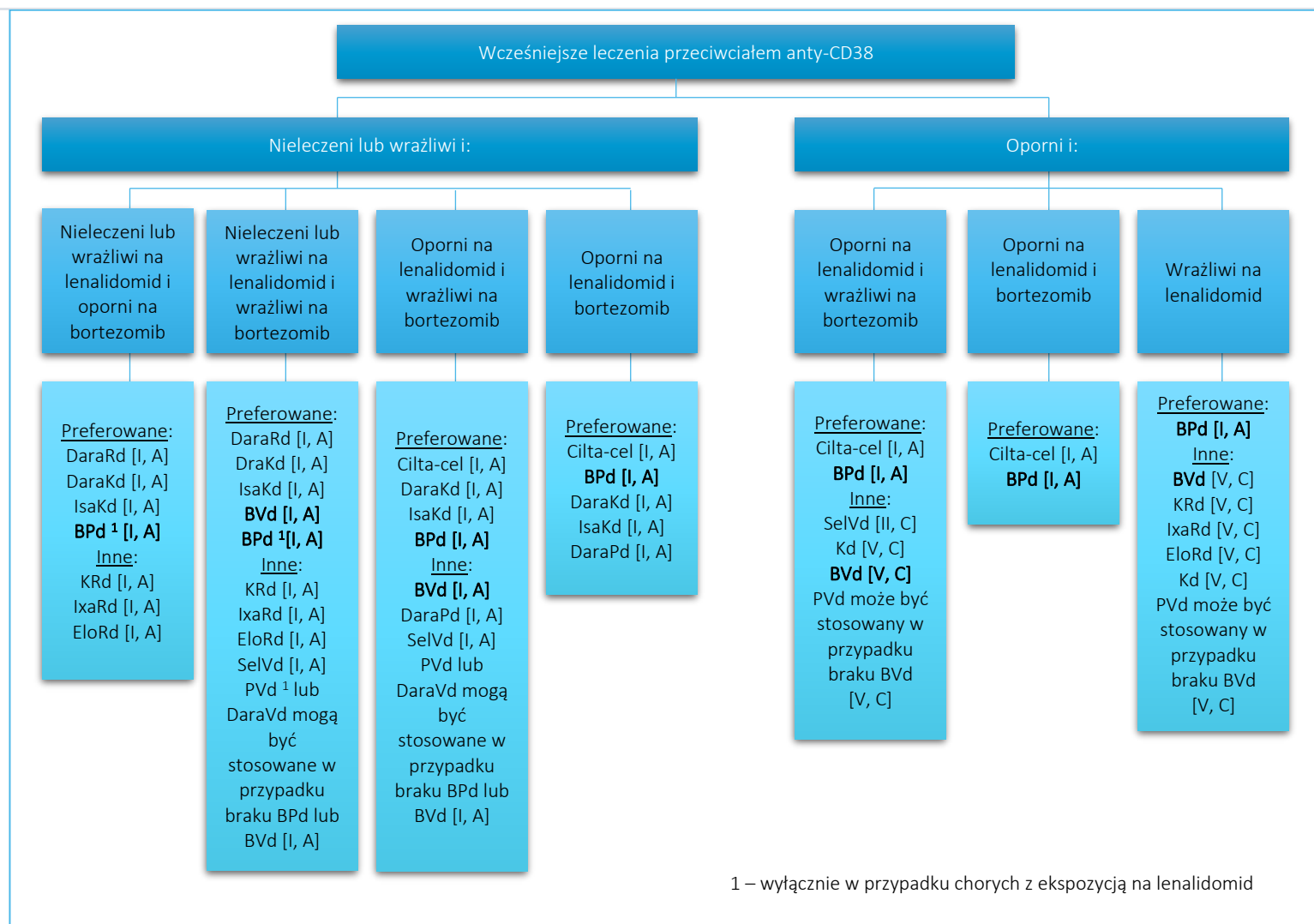
Zalecenia dot. leczenia chorych, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia:

- U pacjentów, którzy otrzymali schemat oparty na bortezomibie jako leczenie pierwszego rzutu, bez lenalidomidu ani przeciwciała anty-CD38, i mają chorobę oporną na bortezomib preferowanymi schematami są **DaraRd, DaraKd** oraz **IsaKd** [I, A]. Inne zatwierdzone schematy to **KRd, IksRd** oraz **elotuzumab (Elo)** z **Rd** [I, A]. U pacjentów, którzy otrzymali lenalidomid można również zastosować **BPd** [I, A].
- U pacjentów, którzy otrzymali schemat oparty na bortezomibie jako leczenie pierwszego rzutu, bez lenalidomidu ani przeciwciała anty-CD38 i mają chorobę wrażliwą na bortezomib preferowanymi schematami są **DaraRd, DaaKd, IsaKd** lub **BVd** [I, A]. Inne zatwierdzone schematy to **KRd, IxaRd, EloRd, SelVd** oraz **Kd** [I, A]. U pacjentów, którzy otrzymali lenalidomid **BPd** również stanowi skuteczną opcję [I, A]. **DaraVd** lub **PVd** mogą być stosowane, jeśli **BVd** lub **BPd**, odpowiednio, są niedostępne [zgodność panelu; I, A].
- Pacjenci kwalifikujący się do leczenia komórkami CAR T z chorobą oporną na lenalidomid w pierwszej linii, którzy nie otrzymali jeszcze przeciwciała anty-CD38 lub mają chorobę wrażliwą na to przeciwciała powinni otrzymać **cilta-cel**, jeśli jest dostępne [I, A]. Inne opcje w chorobie odpornej na lenalidomid to **DaraKd, IsaKd, BPd, BVd, DaraPd** oraz **SelVd** [I, A]; **kombinacje przeciwciał anty-CD38 z Kd** lub **BPd** zapewniają najlepsze wyniki i są preferowane. **PVd** lub **DaraVd** mogą być stosowane, jeśli **BPd** lub **BVd**, odpowiednio, są niedostępne [zgodność panelu; I, A].
- Pacjenci z chorobą zarówno oporną na lenalidomid, jak i bortezomib, którzy nie otrzymali jeszcze przeciwciała anty-CD38 lub mają chorobę wrażliwą na to przeciwciała, powinni otrzymać **cilta-cel, BPd, DaraKd** lub **IsaKd** [I, A], lub **DaraPd** [II, B].
- U pacjentów z chorobą oporną zarówno na lenalidomid, jak i daratumumab preferowanymi opcjami są **cilta-cel** oraz **BPd** [I, A], ponieważ są to jedyne schematy, które zostały przetestowane u pacjentów wcześniej leczonych zarówno lenalidomidem, jak i daratumumabem we wczesnym nawrocie. Schematy **SelVd** [II, C], **BVd** [V, C] oraz **Kd** [V, C] mogą być stosowane w tej sytuacji (tylko u pacjentów z chorobą wrażliwą na bortezomib), jeśli inne opcje są niedostępne; jednak ograniczone lub brakujące dane wspierają te zalecenia, ponieważ prawie żaden pacjent z chorobą oporną na daratumumab nie był objęty badaniami rejestracyjnymi tych schematów [zgodność panelu].
- U pacjentów z ograniczonym dostępem do nowoczesnych schematów leczenia autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT) jako leczenie drugiej linii może być opcją u osób, które otrzymały leczenie pierwszoliniowe z uwzględnieniem ASCT, następnie leczenie podtrzymujące lenalidomidem i osiągnęły początkową remisję trwającą ≥36 miesięcy [zgodność panelu; III, C].

EHA-EMN 2025
[EHA-EMN 2025]

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)



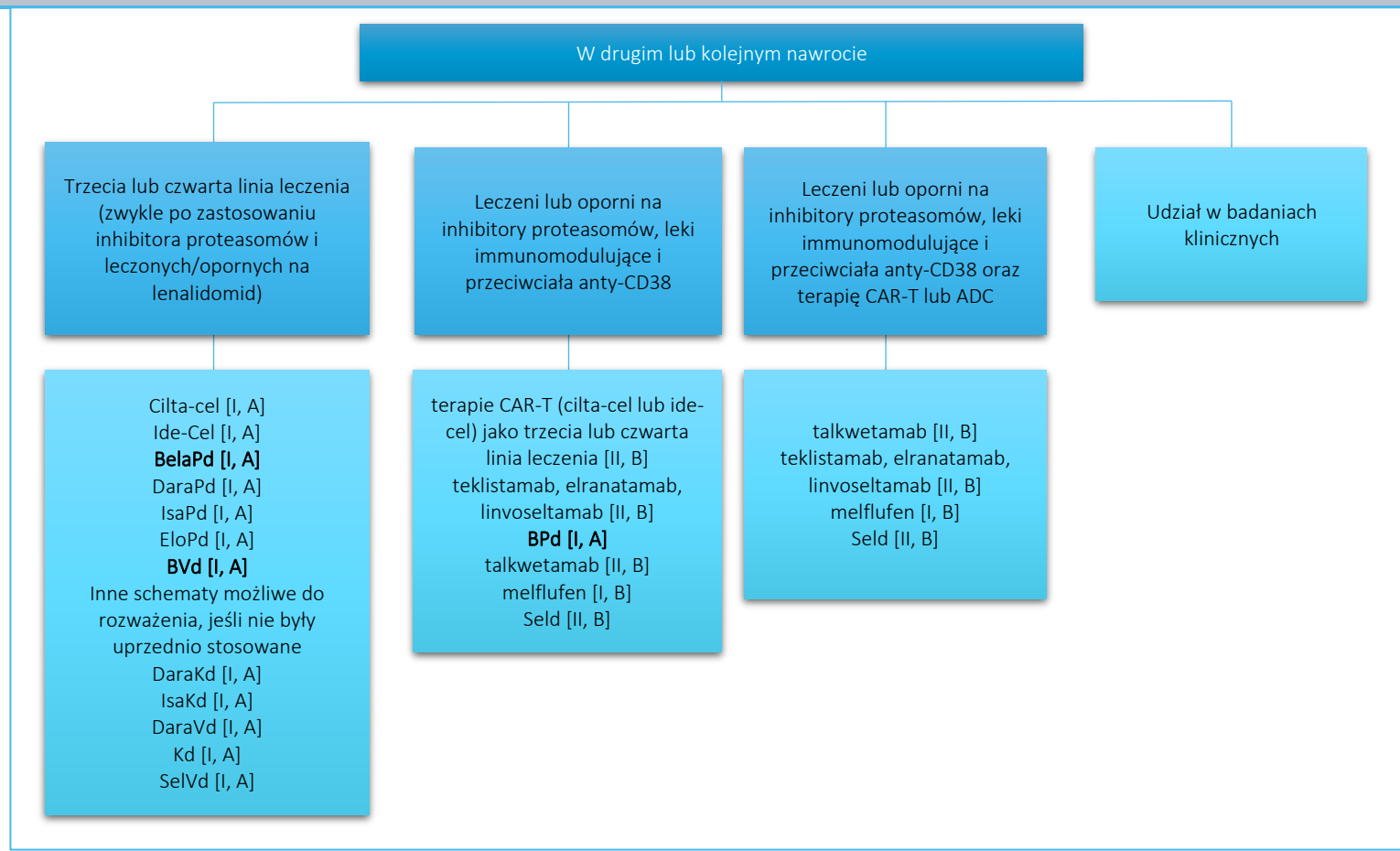
BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	Zalecenia dot. leczenia chorych, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia: • <u>W trzeciej lub czwartej linii leczenia pacjenci mogą otrzymać terapie, na które wcześniej nie byli eksponowani, w tym cilta-cel, ide-cel, BPd, DaraPd, IsaPd, EloPd, BVd [I, A] lub inne schematy.</u> • <u>Ponowne leczenie przeciwciałem anty-CD38 po progresji choroby podczas terapii z tej klasy nie jest zalecane.</u> Jeśli taka strategia ponownego leczenia jest jedyną opcją, należy ją rozpocząć dopiero po przerwie wolnej od anty-CD38 trwającej co najmniej 1 rok [zgodność panelu; IV, C]. • Pacjenci z szpiczakiem opornym na trzy klasy leków (<i>triple-class refractory MM</i>) mogą otrzymać cilta-cel lub ide-cel w trzeciej lub czwartej linii leczenia [I, A], a także w piątej linii i później [II, B], teklistamab [II, B], elranatamab [II, B], linvoseltamab [II, B], talkwetamab [II, B] lub BPd [I, A]. Ci pacjenci mogą także otrzymać melflufen, jeśli wcześniej nie przeszli ASCT lub jeśli czas do progresji po ASCT wynosi ≥ 3 lata [I, B]. Inną opcją w tej grupie pacjentów jest Seld [II, B]. • <u>U pacjentów z chorobą oporną na trzy klasy leków, która jest również oporna na komórki CAR T lub ADC (koniugaty przeciwciało-lek), opcje terapeutyczne obejmują talkwetamab, teklistamab, elranatamab oraz linvoseltamab [II, B], a także melflufen i Seld, jeśli nie ma innych dostępnych opcji [zgodność panelu; V, C].</u> • Sekwencjonowanie immunoterapii u chorych na nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego stanowi wyzwanie; dalsze badania prospektywne pozwolą lepiej zrozumieć tę kwestię. <u>Obecnie dostępne dane sugerują, że terapie CAR T powinny być podawane pacjentom kwalifikującym się do tego leczenia przed zastosowaniem ADC skierowanych przeciwko BCMA lub bispecyficznych aktywatorów limfocytów T [zgodność panelu; III, B]. Bispecyficzne aktywatory limfocytów T mogą być skuteczne bezpośrednio po progresji choroby na terapii CAR T, a talkwetamab prawdopodobnie daje najlepsze wyniki w tej sytuacji [zgodność panelu; V, C].</u>

Wytyczne

Kluczowe zalecenia



BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wytyczne

Kluczowe zalecenia

Zalecenia dotyczące doboru pacjentów, kierowania ich do leczenia oraz strategii mających na celu optymalizację bezpieczeństwa i skuteczności immunoterapii z udziałem limfocytów T w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego, w tym sekwencyjnego stosowania tych terapii oraz potencjalnie modyfikowalnych czynników ryzyka, które mogą występować przed rozpoczęciem immunoterapii komórkami T.

Wybór leczenia

EMN 2025
[EMN 2025]

- Zrozumienie, jak optymalnie wykorzystywać różne terapie ukierunkowujące limfocyty T w celu poprawy ogólnych wyników leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego, jest kluczowe. Wybór terapii w szpiczaku plazmocytozowym zależy od równowagi między skutecznością a tolerancją dostępnych schematów terapeutycznych, a także od cech choroby i indywidualnych cech pacjenta. W przypadku nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego wybór leczenia jest dodatkowo determinowany przez wcześniejsze zastosowanie i oporność na leki przeciwszpiczakowe. Należy również uwzględnić wpływ zastosowanego schematu leczenia na dostępność kolejnych opcji terapeutycznych.
- Nie przeprowadzono dotąd prospektywnych badań randomizowanych, które pozwoliłyby jednoznacznie określić, która z terapii ukierunkowujących limfocyty T powinna być stosowana jako pierwsza. Dostępne dane pochodzą z małych grup pacjentów poddanych intensywnemu leczeniu oraz z badań rzeczywistej praktyki klinicznej. W związku z tym krajobraz terapeutyczny może ulegać zmianom wraz z napływem nowych danych z trwających badań.
- U pacjentów, którzy kwalifikują się do terapii CAR-T, zaleca się jej zastosowanie jako pierwszej, a bispecyficzne przeciwciała – na późniejszym etapie choroby. Jest to uzasadnione wysokim odsetkiem odpowiedzi i długim czasem przeżycia wolnego od progresji po jednorazowej infuzji CAR-T, zwłaszcza w przypadku cilta-cel. Coraz więcej danych wskazuje, że wcześniejsze leczenie bispecyficznymi przeciwciałami może obniżyć skuteczność późniejszej terapii CAR-T, natomiast nawroty po CAR-T można skutecznie leczyć bispecyficznymi przeciwciałami. Jednorazowa infuzja CAR-T wiąże się również z dłuższym okresem wolnym od leczenia i poprawą jakości życia w porównaniu ze standardowymi schematami – co potwierdzają badania randomizowane. Jednak dostępność terapii CAR-T znacząco różni się w zależności od regionu geograficznego. **Ponadto, z uwagi na długi czas między pobraniem materiału a podaniem produktu (tzw. „*vein-to-vein time*”), terapia CAR-T może być logistycznie trudna do przeprowadzenia u pacjentów z szybko postępującą chorobą, którzy wyczerpali standardowe opcje leczenia i nie mają skutecznej terapii pomostowej. Dla tych chorych należy rozważyć gotowe do użycia terapie, takie jak bispecyficzne przeciwciała lub w niedalekiej przyszłości schematy zawierające [belantamab mafodotyny](#) – koniugat przeciwciało-lek ukierunkowany na antygen BCMA, w schematach [BPd](#) i [BVd](#).**
- Pacjenci mogą nie kwalifikować się do terapii CAR-T z powodu złego stanu lub chorób współistniejących, takich jak schorzenia serca czy zaburzenia neurologiczne. Dzięki niskiemu ryzyku ciężkiego zespołu uwalniania cytokin (CRS) i neurotoksyczności (ICANS), bispecyficzne przeciwciała mogą być bezpiecznie stosowane u osób starszych i pacjentów z zespołem kruchości. Tacy pacjenci mogą również odnieść korzyść z leczenia opartego na [belantamabie](#).
- Chociaż obecnie brak jest bezpośrednich badań porównawczych, bispecyficzne przeciwciała ukierunkowane na BCMA i GPRC5D wykazują podobną aktywność u chorych na szpiczaka plazmocytozowego po licznych liniach wcześniejszego leczenia, jednak różnią się profilem toksyczności. Przeciwciała celujące w BCMA częściej wiążą się z ryzykiem zakażeń, natomiast przeciwciała skierowane przeciwko GPRC5D częściej powodują działania niepożądane dotyczące skóry, paznokci i jamy ustnej. Mimo że w codziennej praktyce klinicznej częściej wybierane są bispecyficzne przeciwciała anty-BCMA z uwagi na ich profil bezpieczeństwa, talkwetamab – przeciwciało celujące w GPRC5D – może być preferowaną opcją u pacjentów z przebytymi ciężkimi zakażeniami lub przewlekłymi chorobami płuc zwiększającymi ryzyko nawrotowych infekcji dróg oddechowych (np. POChP, rozstrzenie oskrzeli), ponieważ podczas leczenia talkwetamabem zachowana jest odpowiedź humoralna. Talkwetamab jest również zalecany u pacjentów

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	wcześniej leczonych terapiami ukierunkowanymi na BCMA, takimi jak CAR-T lub belantamab mafodotyny. W określonych przypadkach można również rozważyć zastosowanie terapii pomostowej z użyciem bispecyficznych przeciwciał anti-GPRC5D po aferezie, co może poprawić skuteczność późniejszej terapii CAR-T ukierunkowanej na BCMA. • Terapia z wykorzystaniem limfocytów CAR-T powinna być rozważana we wczesnym etapie przebiegu choroby, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, funkcjonalnie wysokim ryzykiem (np. wczesny nawrót choroby) lub u pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby odpornej na lenalidomid i przeciwciała anti-CD38. Odsetek pacjentów z ekspozycją na trzy klasy leków lub opornością na trzy klasy leków już przy pierwszym nawrocie znacznie wzrósł, co jest skutkiem stosowania schematów poczwórnych u pacjentów nowo zdiagnozowanych. Jednak pacjenci, którzy wcześniej nie byli leczeni schematami zawierającymi przeciwciała anti-CD38, mogą również odnieść korzyść z leczenia skojarzonego z zastosowaniem daratumumabu lub izatuksymabu przy pierwszym nawrocie lub w późniejszych liniach terapii – z możliwością wykorzystania terapii CAR-T na późniejszym etapie choroby. Takie leczenie skojarzone należy również rozważyć u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni przeciwciałami anti-CD38 w ramach terapii o ustalonym czasie trwania, nie doświadczyli progresji choroby w trakcie leczenia i mieli długi okres wolny od terapii anti-CD38. • Należy unikać zastosowania przed aferezą u pacjentów kwalifikowanych do terapii CAR-T leków przeciwszpizczakowe, które mogą negatywnie wpływać na proces wytwarzania komórek CAR-T lub pogarszać wyniki kliniczne po ich podaniu. Zastosowanie belantamabu mafodotyny powinien być unikane bezpośrednio przed zastosowaniem terapii CAR-T ukierunkowanej na BCMA. Wstępne dane wskazują, że przerwa w leczeniu z wykorzystaniem terapii celującej w BCMA trwająca ponad 6 miesięcy może ograniczyć negatywny wpływ belantamabu mafodotyny na skuteczność późniejszej terapii CAR-T skierowanej przeciwko BCMA. Potrzebne są dalsze dane dotyczące optymalnego okresu wymywania (<i>washout</i>) przed aferezą w przypadku różnych leków przeciwszpizczakowych. Jednak dostępne dowody sugerują, że dla leków alkilujących można rozważyć okres karencji wynoszący od 3 do 6 miesięcy – przy czym długość ta może zależeć od całkowitej podanej dawki. W przypadku pacjentów, u których przewiduje się kwalifikację do terapii CAR-T na późniejszym etapie leczenia, warto rozważyć wcześniejsze pobranie limfocytów T – jeszcze przed długotrwałą ekspozycją na leki, które mogą negatywnie wpływać na jakość (tzw. "fitness") limfocytów T.

Schematy leczenia stosowane u chorych z wczesną wznową szpiczaka plazmocytoowego po 1-3 liniach leczenia wg NCCN:

NCCN 2025
[NCCN 2.2026]

Schemat leczenia ^{@#\$}	Kategoria rekomendacji NCCN
Leczenie preferowane- choroba oporna na bortezomib	
daratumumab + karfilzomib + deksametazon	1
daratumumab + lenalidomid + deksametazon	1
karfilzomib + lenalidomid + deksametazon	1
izatuksymab-irfc + karfilzomib + deksametazon	1
karfilzomib + pomalidomid + deksametazon	2A

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	iksazomib + pomalidomid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii) Leczenie preferowane – terapie CAR-T ciltakabtagen autoleucel (po 1 linii terapii obejmującej inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący, <u>z opornością na lenalidomid</u>) idekabtagen wikleucel (po 2 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anty-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący) Inne zalecane schematy elotuzumab + lenalidomid + deksametazon iksazomib + lenalidomid + deksametazon selineksor + bortezomib + deksametazon bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon bortezomib + lenalidomid + deksametazon karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon daratumumab + cyklofosfamid + bortezomib + deksametazon daratumumab + karfilzomib + pomalidomid + deksametazon elotuzumab + bortezomib + deksametazon iksazomib + cyklofosfamid + deksametazon lenalidomid + cyklofosfamid + deksametazon pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon (po 2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii) Użyteczne pod specjalnymi warunkami bortezomib + deksametazon

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	bortezomib + doksorubicyna liposomalna + deksametazon 1
	lenalidomid + deksametazon 1
	karfilzomib + cyklofosfamid + talidomid + deksametazon 2A
	Karfilzomib + deksametazon 1
	selineksor + karfilzomib + deksametazon 2A
	selineksor + daratumumab + deksametazon 2A
	wenetoklaks + deksametazon ± daratumumab lub inhibitor proteasomów wyłącznie dla pacjentów z mutacją t(11;14) 2A
	pomalidomid + deksametazon 1 (po 2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)
	selineksor + pomalidomid + deksametazon 2A (po 2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów, z progresją choroby podczas lub w okresie 60 dni po zakończeniu ostatniej linii terapii)
	deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd + cisplatyna 2A (w leczeniu progresywnego MM)
	deksametazon + talidomid + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd ± bortezomib 2A (w leczeniu progresywnego MM)
	daratumumab 2A (po ≥2 liniach terapii obejmujących lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów lub z podwójną opornością na lek immunomodulujący i inhibitor proteasomów)
[@] schematy zalecane po 1-3 liniach terapii mogą być zastosowane również w późniejszych etapach choroby; należy podjąć próbę zastosowania leków lub klas leków, na które pacjent nie był wcześniej eksponowany, lub był eksponowany przed ostatnio stosowaną linią leczenia; [#] należy rozważyć auto-HSCT u kwalifikujących się do tej procedury pacjentów, jeśli nie była ona stosowana wcześniej lub jeśli po pierwotnym przeszczepieniu wystąpiła długotrwała odpowiedź kliniczna; ^S należy rozważyć lenalidomid lub pomalidomid stosowane w monoterapii u pacjentów z nietolerancją glikokortykosteroidów. Autorzy wytycznych zwracają uwagę, że przedstawione terapie należy rozpatrywać w kontekście nawrotu klinicznego choroby. Jeśli wymieniony powyżej schemat leczenia był użyty jako pierwotna terapia indukcyjna, a nawrót szpiczaka nastąpił po > 6 miesiącach, schemat ten można zastosować ponownie.	

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia stosowane u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych wcześniej co najmniej trzema liniami terapii wg NCCN:

Schemat leczenia	Kategoria rekomendacji NCCN
Leczenie preferowane	
idekabtagen wikleucel	2A
ciltakabtagen autoleucel	2A
teklistamab-cqyv (po ≥4 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący)	2A
talkwetamab-tgvs (po ≥4 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący)	2A
elranatamab-bcmm (po ≥4 liniach terapii obejmujących przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący)	2A
Inne zalecane schematy	
cyklofosfamid w wysokich dawkach/frakcjonowany	2A
selineksor + deksametazon [po ≥4 liniach terapii i z opornością na ≥ 2 inhibitory proteasomów, ≥ 2 leki immunomodulujące i przeciwciało monoklonalne anti-CD38]	2A
Użyteczne pod specjalnymi warunkami	
belantamab mafodotin (jeśli dostępny w ramach programu rozszerzonego dostępu)	2A
bendamustyna	2A
bendamustyna + bortezomib + deksametazon	2A
bendamustyna + karfilzomib + deksametazon	2A
bendamustyna + lenalidomid + deksametazon	2A
talkwetamab + teklistamab	2A

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wytyczne

Kluczowe zalecenia

- W przypadku pierwszej wznowy szpiczaka, jeśli nie stwierdzono oporności na lenalidomid, zalecanymi schematami terapii są **daratumumab + lenalidomid + deksametazon** lub **karfilzomib + lenalidomid + deksametazon** (1A). Jeśli choroba jest oporna na lenalidomid, rekomenduje się zastosowanie schematu **karfilzomib + daratumumab + deksametazon**, **pomalidomidu** w skojarzeniu z **bortezomibem i deksametazonem** lub **karfilzomib i deksametazon** w skojarzeniu z **izatuksymabem** (1A). U wybranych pacjentów, niezależnie od występowania oporności na lenalidomid, można także rozważyć ratunkowe autogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku.
- W przypadku trzeciej i dalszych linii terapii zalecane jest użycie schematów terapii rozważanych, lecz nie użytych w drugiej linii leczenia. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych rekomendacje obejmują także schematy **daratumumab + karfilzomib + deksametazon**, **izatuksymab + pomalidomid + deksametazon**, **daratumumab + pomalidomid + deksametazon** i **izatuksymab + karfilzomib + deksametazon** (1A).

Schematy leczenia zalecane w drugiej i dalszych liniach leczenia szpiczaka plazmocytowego wg IMWG:

IMWG 2021
[IMWG 2021]

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon
	bortezomib + melfalan + prednizon
	choroba oporna na lenalidomid
pomalidomid + bortezomib + deksametazon [1A]	daratumumab + bortezomib + deksametazon [1B]
daratumumab + karfilzomib + deksametazon [1A]	karfilzomib + deksametazon [1B]
izatuksymab + karfilzomib + deksametazon [1A]	karfilzomib + pomalidomid + deksametazon [1C]
	daratumumab + pomalidomid + deksametazon [1C]
	iksazomib + pomalidomid + deksametazon [1C]
	<u>W przypadku niedostępności daratumumabu, izatuksymabu, karfilzomibu lub pomalidomidu:</u>
	bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon
	bortezomib + deksametazon
	bortezomib + melfalan + prednizon
	Druga i następne wznowy
jedna z opcji terapii pierwszej linii, która nie była wcześniej zastosowana	<u>Alternatywne terapie zarejestrowane:</u>
izatuksymab + pomalidomid + deksametazon [1A]	selineksor
daratumumab + karfilzomib + deksametazon [1A]	panobinostat + inhibitory proteasomów
daratumumab + pomalidomid + deksametazon [1A]	bortezomib + deksametazon + talidomid + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd (VDT-PACE)
izatuksymab + karfilzomib + deksametazon [1A]	belantamab mafodotin (4 linie terapii)
elotuzumab + pomalidomid + deksametazon [1B]	<u>Terapie eksperymentalne:</u>

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	karfilzomib + pomalidomid + deksametazon [1B] melflufen
	W przypadku niedostępności daratumumabu, karfilzomibu lub elotuzumabu: terapię celowaną na BCMA (CAR-T – idekabtagen wikleucel)
	pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon wenetoklaks [t(11;14) lub wysoka ekspresja BCL2]
	pomalidomid + deksametazon • [^] u wybranych, kwalifikujących się do takiej terapii pacjentów, można rozważyć ratunkowe autogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego.
IMWG 2024 [IMWG 2024]	• W dokumencie zaprezentowano podsumowanie dot. możliwości leczenia przeciwciałami bispecyficznymi terapii angażujących limfocyty T tj. jedynie zestawienie wyników skuteczności klinicznej z badań nad nimi oraz rekomendacje dla związanych z nim zagadnień dotyczących bezpieczeństwa stosowania (zespołem uwalniania cytokin, neurotoksycznością związaną z ich stosowaniem, hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi, zapobieganiu zakażeniom).
IMWG 2024 [IMWG 2024a]	• W dokumencie zaprezentowano podsumowanie dot. możliwości leczenia terapiami CAR-T oraz rekomendacje dla związanych z nimi zagadnień dotyczących bezpieczeństwa stosowania (zespołem uwalniania cytokin [z ang. <i>cytokine release syndrome</i>; CRS], zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego [z ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>; ICANS]). Zalecenia dotyczące wyboru pacjentów kwalifikujących się do terapii CAR-T: • Ocena zasadności kwalifikacji do terapii CAR-T powinna być przeprowadzona na wczesnym etapie, ze względu na ograniczony dostęp do miejsc produkcyjnych. Wczesne skierowanie może ułatwić omówienie terapii ratunkowej, aby optymalnie przygotować pacjenta do leukaferazy; • Pacjenci kwalifikujący się zarówno do terapii CAR-T, jak i do terapii z wykorzystaniem terapii angażujących limfocyty T (z ang. <i>T-cell engagers</i>) powinni być w pierwszej kolejności rozważani pod kątem terapii CAR-T; • Nie istnieje bezwzględna granica wieku przy kwalifikacji do terapii CAR-T, należy uwzględnić ogólną kondycję fizjologiczną pacjenta i poziom ich kruchości (<i>frailty</i>); • Chociaż doświadczenie z pacjentami dializowanymi jest ograniczone, rosnąca liczba przypadków pacjentów z niewydolnością nerek wskazuje na możliwość przeprowadzenia terapii CAR-T z zastosowaniem fludarabiny w dawkach dostosowanych do stanu nerek; • Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania leków limfotoksycznych w ramach terapii ratunkowej tuż przed leukaferazą; • Wcześniejsze narażenie na inne terapie celujące w antygen dojrzewania komórek B (BCMA) może negatywnie wpływać na odpowiedź kliniczną na terapię CAR-T. Utrata ekspresji BCMA może stawać się bardziej powszechna ze względu na presję selekcyjną wywieraną przez zwiększoną dostępność terapii celujących BCMA. Z uwagi na brak dostępnego klinicznie testu na utratę BCMA, należy rozważyć terapię celującą w inny antygen przy pierwszym nawrocie, o ile jest to możliwe; Zalecenia dotyczące prowadzenia leczenia przeciwszpczakowego przed terapią CAR-T: • Przed leukaferazą:

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	○ Należy ocenić okres półtrwania leków, ich wpływ na liczbę i kondycję limfocytów T oraz możliwy okres wymywania (<i>washout</i>), aby optymalizować zebrane limfocyty T do produkcji CAR-T; ○ Należy unikać zastosowania leków limfotoksycznych, takich jak bendamustyna i cyklofosfamid w wysokich dawkach, jeśli to możliwe; ○ Przy lekach chemioterapeutycznych, jeśli to możliwe, należy zastosować 14-dniowy okres wymywania w celu umożliwienia regeneracji liczby limfocytów T; ○ W przypadku radioterapii obejmującej mniej niż 5% szpiku kostnego okres wymywania może nie być konieczny; ○ Przy kortykosteroidach i lekach immunomodulacyjnych o krótkim okresie półtrwania można skrócić okres „wymywania” do 7 dni; ● Po leukaferizie (terapii pomostowej): ○ Należy wziąć pod uwagę obciążenie chorobą oraz tempo progresji choroby, aby dobrać odpowiednią terapię pomostową; ○ W przypadku pacjentów z dużym obciążeniem chorobą lub szybko postępującą chorobą, zaleca się priorytetowe stosowanie schematu na który choroba pacjenta nie jest jeszcze oporna, aby ograniczyć ryzyko poważnych działań niepożądanych, takich jak CRS, ICANS), zespół podobny do HS (z ang. <i>immune effector cell associated haemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome</i>, IEC-HS) oraz późne objawy neurologiczne; ○ U pacjentów z małym obciążeniem chorobą, która nie postępuje szybko, należy rozważyć minimalną terapię niezbędną do ograniczenia progresji choroby podczas produkcji CAR-T, co może obejmować kontynuowanie tego samego schematu, który był stosowany przed leukaferizą; ○ Dane przedkliniczne sugerują, że leki immunomodulacyjne oraz przeciwciała anti-CD38 mogą poprawiać funkcję limfocytów T i aktywność CAR-T; te leki można stosować z uwzględnieniem potrzebnego okresu „wymywania” w celu umożliwienia regeneracji liczby komórek przed chemioterapią limfodeplecyjną; ○ Ze względu na ryzyko niepowodzenia produkcji CAR-T w praktyce klinicznej, należy rozważyć unikanie leków limfotoksycznych (np. bendamustyna lub cyklofosfamid w wysokich dawkach), jeśli może być potrzebne ponowne zebranie limfocytów T w celu produkcji CAR-T; ● Wpływ innych terapii celujących BCMA tuż przed terapią CAR-T jest na chwilę obecną nieznany; dlatego, z powodu możliwego ryzyka regulacji w dół ekspresji antygenu, nie są one zalecane, jeśli dostępne są inne opcje terapii;
IMWG 2025 [IMWG 2025]	● Nie ma przeciwwskazań do rozpoczęcia terapii TCRT u pacjentów otrzymujących jako ostatnią linię leczenia inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący, przeciwciało monoklonalne, kortykosteroid lub dowolną kombinację tych klas leków. Gdy są stosowane jako „terapia pomostowa” przed pobraniem limfocytów T, zaleca się przerwę (<i>washout</i>) wynoszącą 2 tygodnie między ostatnią dawką leku a aferezą komórek jednojądrzastych do produkcji CAR T. Podobnie, zaleca się 2-tygodniową przerwę przed podaniem pierwszej dawki TCE (bispecyficznych aktywatorów limfocytów T). ● Jeśli to możliwe, unikaj pobierania komórek jednojądrzastych u pacjentów w trakcie terapii TCE. Jeśli taki scenariusz jest najlepszą opcją dla pacjenta, należy dążyć do minimum 4-tygodniowej przerwy między ostatnią dawką TCE a aferezą. Alternatywnie, rozważ wcześniejsze pobranie komórek T przed rozpoczęciem TCE. ● Unikaj stosowania alkilujących leków w dużych dawkach oraz bendamustyny u pacjentów, dla których planowana jest terapia CAR T lub TCE w kolejnej linii leczenia. ● Silnie rozważ terapię pomostową po aferezie komórek T u pacjentów z dużym obciążeniem chorobowym lub ryzykiem powikłań związanych ze szpiczakiem w trakcie 4–6 tygodni produkcji CAR T.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
EHA-ESMO 2021 [EHA-ESMO 2021, EHA-ESMO 2022]	• Idealna terapia pomostowa powinna zawierać leki, na które szpiczak pacjenta nie jest oporny, być krótka oraz nie powodować długotrwałej neutropenii ani ryzyka zakażeń. • Przy równym dostępie, u pacjentów kwalifikujących się zarówno do terapii CAR T, jak i ADC (koniugat przeciwciało-lek) ukierunkowanej na BCMA, zaleca się rozpoczęcie od TCRT, ponieważ: ma wyższą skuteczność, skuteczność TCRT po ADC BCMA jest ograniczona. • Przy równym dostępie, jeśli pacjent kwalifikuje się do terapii CAR T oraz TCE ukierunkowanych na BCMA, zaleca się rozpoczęcie od CAR T. TCE mogą być skuteczne po progresji na CAR T, CAR T daje dłuższy okres bez leczenia, co rozszerza opcje w momencie progresji. Jednak, wraz z rozwojem terapii sekwencyjnych (np. talkwetamab → cilta-cel), rekomendacja ta może ulec zmianie. • U pacjentów z szybko postępującą chorobą, którzy mogą nie przetrwać okresu między aferezą a podaniem CAR T z powodu progresji — rozpocznij leczenie TCE ze względu na szybszy dostęp do terapii. • Zarówno immunoterapie ukierunkowane na BCMA, jak i na GPRC5D, są bezpieczne i aktywne u pacjentów wcześniej leczonych CAR T komórkami celującymi BCMA. • Jednak odpowiedzi na terapię ukierunkowaną na BCMA mogą być rzadsze i mniej trwałe po wcześniejszej terapii CAR T-BCMA. • Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności i wykonalności terapii ukierunkowanej na BCMA (inną metodą), jeśli doszło do progresji podczas TCE celującego w BCMA stosowanego do progresji. Wyniki po niższych dawkach lub terapii o ograniczonym czasie trwania są nieznane. • Zalecane jest zastosowanie leczenia o innym mechanizmie działania lub immunoterapii celującej w inny antygen u pacjentów, u których doszło do progresji w trakcie lub niedługo po terapii TCE-BCMA.
	• U chorych po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku kostnego, po której zastosowano leczenie podtrzymujące lenalidomidem, u których wystąpiła pierwotna remisja o długości co najmniej 36 miesięcy można rozważyć powtórny procedurę przeszczepienia komórek szpiku (konsensus ekspertów). • <u>Pacjenci, którzy w pierwszej linii leczenia otrzymali schemat oparty na bortezomibie bez lenalidomidu lub daratumumabu</u> powinni otrzymać leczenie zawierające lenalidomid i deksametazon, przykładowo w skojarzeniu z karfilzomibem, daratumumabem lub elotuzumabem [I, A]. W przypadku schematu z daratumumabem odnotowano najkorzystniejszy wpływ na PFS, choć jedynie schematy z karfilzomibem i elotuzumabem wydłużyły przeżycia całkowite w porównaniu z samym lenalidomidem i deksametazonem. • <u>Pacjenci oporni na lenalidomid mogą w drugiej linii</u> otrzymać jeden ze schematów leczenia: ○ pomalidomid + bortezomib + deksametazon [I, A] – najkorzystniejszy wpływ na PFS wśród terapii zatwierdzonych przez EMA; ○ daratumumab + karfilzomib + deksametazon [I, A] – najkorzystniejszy wpływ na PFS; ○ izatuksymab + karfilzomib + deksametazon [I, A]; ○ selineksor + bortezomib + deksametazon [I, A]. • Odpowiednią opcją dla pacjentów z t(11;14), u których nie powiodła się terapia lenalidomidem, a których choroba jest wrażliwa na inhibitory proteasomów, jest schemat wenetoklaks + bortezomib + deksametazon, jeśli jest dostępny [I, A]. Zalecenie to obejmuje drugą i dalsze linie leczenia. • W trzeciej i dalszych liniach leczenia u pacjentów leczonych wcześniej lub opornych na zarówno bortezomib, jak i lenalidomid, należy stosować jeden ze schematów: daratumumab + karfilzomib + deksametazon [I, A], izatuksymab + pomalidomid + deksametazon [I, A], izatuksymab +

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wytyczne

Kluczowe zalecenia

karfilzomib + deksametazon [I, A] lub **elotuzumab + pomalidomid + deksametazon** [II, B]. W przypadku pacjentów z chorobą potrójnie oporną opcjami terapii pozostają **selineksor + deksametazon** oraz **belantamab mafodotin w monoterapii** [II, B].

Zalecane schematy drugiej linii leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego wg ESMO:

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	selineksor + bortezomib + deksametazon konsensus ekspertów
	wenetoklaks + bortezomib + deksametazon konsensus ekspertów
	Leczenie drugiej linii po schemacie daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizolon [^] lub daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon [^]
	Choroba wrażliwa na bortezomib
	elotuzumab + lenalidomid + deksametazon konsensus ekspertów
	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon konsensus ekspertów
	iksazomib + lenalidomid + deksametazon konsensus ekspertów
	bortezomib + lenalidomid + deksametazon konsensus ekspertów
	selineksor + bortezomib + deksametazon konsensus ekspertów
	karfilzomib + deksametazon konsensus ekspertów
	wenetoklaks + bortezomib + deksametazon [@] konsensus ekspertów
	Choroba oporna na bortezomib
	elotuzumab + lenalidomid + deksametazon konsensus ekspertów
[@] zalecane u pacjentów z t(11;14); [^] za chorobą oporną na daratumumab uznaje się przypadki progresji szpiczaka w trakcie comiesięcznej terapii daratumumabem; z uwagi na brak badań dla II linii terapii przeprowadzonych u pacjentów otrzymujących w pierwszej linii leczenia daratumumab zalecenia dla tego scenariusza klinicznego opracowane zostały na podstawie konsensusu panelu ekspertów.	
<u>Zalecane schematy trzeciej i dalszych linii leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego wg ESMO:</u>	
Schemat leczenia	Rekomendacja
Choroba oporna na lenalidomid i bortezomib	
daratumumab + karfilzomib + deksametazon	[I, A]
izatuksymab + pomalidomid + deksametazon	[I, A]

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	elotuzumab + pomalidomid + deksametazon [II, B]
	izatuksymab + karfilzomib + deksametazon [I, A]
	daratumumab + pomalidomid + deksametazon [@] [II, B]
	Choroba oporna na lenalidomid i wrażliwa na bortezomib
	daratumumab + karfilzomib + deksametazon [I, A]
	izatuksymab + pomalidomid + deksametazon [I, A]
	elotuzumab + pomalidomid + deksametazon [II, B]
	izatuksymab + karfilzomib + deksametazon [I, A]
	daratumumab + pomalidomid + deksametazon [II, B]
	daratumumab + bortezomib + deksametazon [I, A]
	selineksor + bortezomib + deksametazon [I, A]
	wenetoklaks + bortezomib + deksametazon [#] [I, A]
	Leczenie alternatywne (mniej preferowane)
	pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon [II, B]
	daratumumab [I, A]
	Choroba potrójnie oporna (na inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące i przeciwciała monoklonalne anty-CD38)
	selineksor + deksametazon [II, B]
	belantamab mafodotin [II, B]
	[@] dla tego schematu leczenia dostępne są jedynie wyniki badań IB, a wyniki badań fazy III mają być opublikowane w 2021 r.;
	• [#] zalecane u pacjentów z t(11;14).
SITC 2020 (SITC 2020)	• W przypadku daratumumabu zalecenia dla chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego obejmują:

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wytyczne	Kluczowe zalecenia		
	- o schemat skojarzony z bortezomibem i deksametazonem lub z lenalidomidem i deksametazonem u chorych leczonych wcześniej jedną linią terapii; - o schemat skojarzony z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 2 liniami terapii, w tym lenalidomidem i inhibitorem proteasomów; - o w monoterapii u chorych leczonych wcześniej co najmniej 3 liniami terapii, w tym inhibitorem proteasomów i lekami immunomodulującymi oraz u pacjentów podwójnie opornych na inhibitory proteasomów i leki immunomodulujące; - o schemat skojarzony z karfilzomibem i deksametazonem u pacjentów opornych na leki immunomodulujące i bortezomib – terapia do rozważenia na podstawie nowych danych z badań klinicznych. • Zalecenia SITC obejmują także elotuzumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (po 1-3 liniach wcześniejszej terapii) lub z pomalidomidem i deksametazonem (po co najmniej 2 liniach wcześniejszej terapii). Terapia ta nie jest zalecana u pacjentów z gwałtownie postępującym obciążeniem chorobą. Inną opcją leczenia pacjentów po ponad 2 liniach wcześniejszej terapii jest izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem. Brak jest wystarczających danych klinicznych do sformułowania zaleceń dotyczących stosowania tego schematu leczenia u pacjentów, u których wystąpiła progresja po leczeniu daratumumabem. U chorych, którzy otrzymali wcześniej wiele linii leczenia (włącznie z allo-HSCT) można rozważyć zastosowanie terapii CAR T. • Na portalu SITC opublikowano informację o trwającej całościowej aktualizacji wytycznych SITC, których publikację zaplanowano na początek 2025 r.		
SITC 2021/2022 (SITC 2021/2022)	• Aktualizacja 1.3 z 2022 r.. Powód aktualizacji: Zatwierdzenie przez FDA daratumumabu w połączeniu z karfilzomibem i deksametazonem do leczenia dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego po 1-3 liniach wcześniejszego leczenia. • Aktualizacja 1.2 z 2021 r. Powód aktualizacji: Zatwierdzenie idekabtagenu wiksleucelu dla dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozowym po co najmniej czterech wcześniejszych liniach terapii, w tym terapii z użyciem leku immunomodulującego, inhibitora proteasomu oraz przeciwciała monoklonalnego anty-CD38. • Aktualizacja 1.1. z 2020 r. Powód aktualizacji: W związku z zatwierdzeniem belantamab mafodotinu do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozowym po co najmniej czterech wcześniejszych terapiach, w tym z użyciem przeciwciała anty-CD38, inhibitora proteasomu oraz leku immunomodulującego. • Na portalu SITC opublikowano informację o trwającej całościowej aktualizacji wytycznych SITC, których publikację zaplanowano na początek 2025 r.		
Panel ekspertów belgijskich 2020 [Vekemans 2020]	• U pacjentów, którzy w pierwszej linii leczenia nie byli poddani ASCT, lub u których po zastosowaniu auto-HSCT wystąpiła długotrwała remisja (≥ 36 miesięcy, jeśli była zastosowana terapia podtrzymująca), należy rozważyć zastosowanie ratunkowego auto-HSCT. <u>Terapie zalecane w leczeniu nawrotu szpiczaka plazmocytozowego wg panelu ekspertów belgijskich:</u> <table><tr><th>Zalecane terapie nawrotu szpiczaka mnogiego</th></tr><tr><td>Pierwszy nawrót</td></tr></table>	Zalecane terapie nawrotu szpiczaka mnogiego	Pierwszy nawrót
Zalecane terapie nawrotu szpiczaka mnogiego			
Pierwszy nawrót			

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wytyczne	Kluczowe zalecenia
	Terapie oparte na lenalidomidzie daratumumab + lenalidomid + deksametazon karfilzomib + lenalidomid + deksametazon iksazomib + lenalidomid + deksametazon elotuzumab + lenalidomid + deksametazon
	Terapie oparte na inhibitorach proteasomów daratumumab + bortezomib + deksametazon panobinostat + bortezomib + deksametazon bortezomib + pomalidomid + deksametazon
	Drugi i kolejne nawroty
	Terapie oparte na pomalidomidzie pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon bortezomib + pomalidomid + deksametazon elotuzumab + pomalidomid + deksametazon izatuksymab + pomalidomid + deksametazon daratumumab + pomalidomid + deksametazon
	Terapie oparte na przeciwciałach monoklonalnych daratumumab w monoterapii karfilzomib + daratumumab + deksametazon
	Terapie oparte na karfilzomibie karfilzomib + deksametazon (1 lub 2 razy w tygodniu) daratumumab + karfilzomib + deksametazon

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

2.9.3 Finansowanie leczenia

Leczenie szpiczaka plazmocytoowego w Polsce jest finansowane w ramach programu lekowego „*Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)*” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ), którego pełną treść przedstawiono w załączniku 10.3.

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

W leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego finansowaniem w ramach wspomnianego programu lekowego objęto schematy:

- trójkolkowe:
 - DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon) – w 2, 3 i 4 linii leczenia;
 - DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) – w 2, 3 i 4 linii leczenia przy braku oporności na bortezomib;
 - EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon) – w ≥ 2 linii leczenia, po leczeniu schematami zawierającymi lenalidomid i inhibitor proteasomu;
 - IRd (iksazomib + lenalidomid i deksametazon) – w ≥ 2 linii leczenia przy braku oporności na lenalidomid, wyłącznie gdy stwierdza się obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka [del(17p), t(4;14) lub t(14;16)];
 - IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon) – w ≥ 2 linii leczenia, po leczeniu schematami zawierającymi lenalidomid i inhibitor proteasomu;
 - KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon) – w 2, 3 i 4 linii leczenia;
- dwulekowe:
 - Kd (karfilzomib + deksametazon) – w 2, 3 i 4 linii leczenia;
- monoterapie:

- teklistamab (Tec) – w 4 linii leczenia, po leczeniu schematami zawierającymi lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38;
- elranatamab (Elra) – w 4 linii leczenia, po leczeniu schematami zawierającymi lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38;
- talkwetamab (Tal) – w 4 linii leczenia, po leczeniu schematami zawierającymi lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38;

Wszystkie schematy leczenia dostępne w programie lekowym dedykowane są pacjentom dorosłym, z dobrym stanem sprawności (ECOG 0-2), z wyjątkiem teklistamabu, dla którego możliwe jest włączenie pacjentów z ECOG 0-1.

Ponadto w ramach katalogu chemioterapii, listy aptecznej (MZ 17/06/2025) i/lub katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia) (NFZ 78/2024/DGL) do leczenia R/R MM dostępne są następujące schematy:

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

- PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon) – w ≥ 2 linii leczenia u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid
- Vd (bortezomib + deksametazon) – w ≥ 2 linii leczenia.

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

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

Szpiczak mnogi charakteryzuje się nieuleczalnym, nawrotowo-remisyjnym przebiegiem. U pacjentów z nawrotami, okresy remisji stają się coraz krótsze. Chorzy na R/R MM obciążeni są przewlekłymi i nawracającymi objawami, do których należy zaliczyć dolegliwości bólowe (ból kostny oraz spowodowanymi złamaniami) czy zmęczenie. Objawy te wpływają upośledzająco na jakość życia chorych. Dodatkowo, pacjenci z MM, szczególnie w fazie nawrotu po pierwszej linii leczenia, często zmagają się z depresją i lękiem wynikającym z diagnozy nieuleczalnego nowotworu i perspektywy kolejnych nawrotów. Istotnym aspektem jest również wpływ powikłań zastosowanego leczenia na pacjentów (m.in. niedokrwistości, zakażeń) oraz zmniejszająca w każdej kolejnej linii leczenia jego skuteczność.

Z czasem, u wielu pacjentów rozwija się oporność na leki z różnych klas terapeutycznych (np. immunomodulatory, inhibitory proteasomu, przeciwciała anty-CD38). Lenalidomid jest często stosowany w pierwszej linii leczenia szpiczaka mnogiego. Pacjenci, u których dochodzi do nawrotu choroby po terapii tym lekiem, potrzebują nowych, skutecznych opcji. Schematy z belantamabem mafodotinem, które mają odmienny cel molekularny (BCMA), mogą stanowić skuteczną opcję dla pacjentów z opornością na te klasy leków, co jest poważnym wyzwaniem w polskiej hematologii. Wprowadzenie belantamabu mafodotinu, leku o nowym mechanizmie działania (przeciwciała monoklonalne celujące w BCMA), w połączeniu z innymi lekami (w schemacie BVd lub BPD w zależności od sytuacji i wcześniejszego leczenia), może wydłużyć czas do progresji choroby (PFS) oraz całkowite przeżycie (OS) u pacjentów, którzy przestali odpowiadać na immunomodulatory (takie jak lenalidomid) i inhibitory proteasomu (jak bortezomib).

W populacji chorych na R/R MM, którzy utrzymali już uprzednio co najmniej jedną linię leczenia istnieje niezaspokojona potrzeba dostępności nowych, skutecznych terapii o dobrym profilu tolerancji, które mogłyby przedłużyć okresy remisji i złagodzić objawy związane z chorobą oraz jej leczeniem.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Blenrep jest wskazany w leczeniu u osób dorosłych nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego:

- w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia;
- w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid (*ChPL Blenrep 2025*).

Zgodnie z wnioskowanym programem zakłada się objęcie refundacją produktu leczniczego Blenrep (belantamab mafodotin; BLEN) w leczeniu dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia:

- w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd);
- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd), u chorych leczonych lenalidomidem.

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w tabeli poniżej. Zawierają się one w kryteriach refundacyjnych i stanowią ich uszczegółowienie.

Tabela 22. Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Kryteria kwalifikacji*		
Ogólne kryteria kwalifikacji		1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) rozpoznanie szpiczaka plazmocytozy; 4) brak przeciwwskazań do stosowania leku/leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego; 5) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną/aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia w schemacie	BPd	1) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytozy, w tym lenalidomid.
	BVd	1) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytozy.

* kryteria kwalifikacji ogólne i szczegółowe do leczenia w schemacie BPd lub BVd muszą być spełnione łącznie.

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

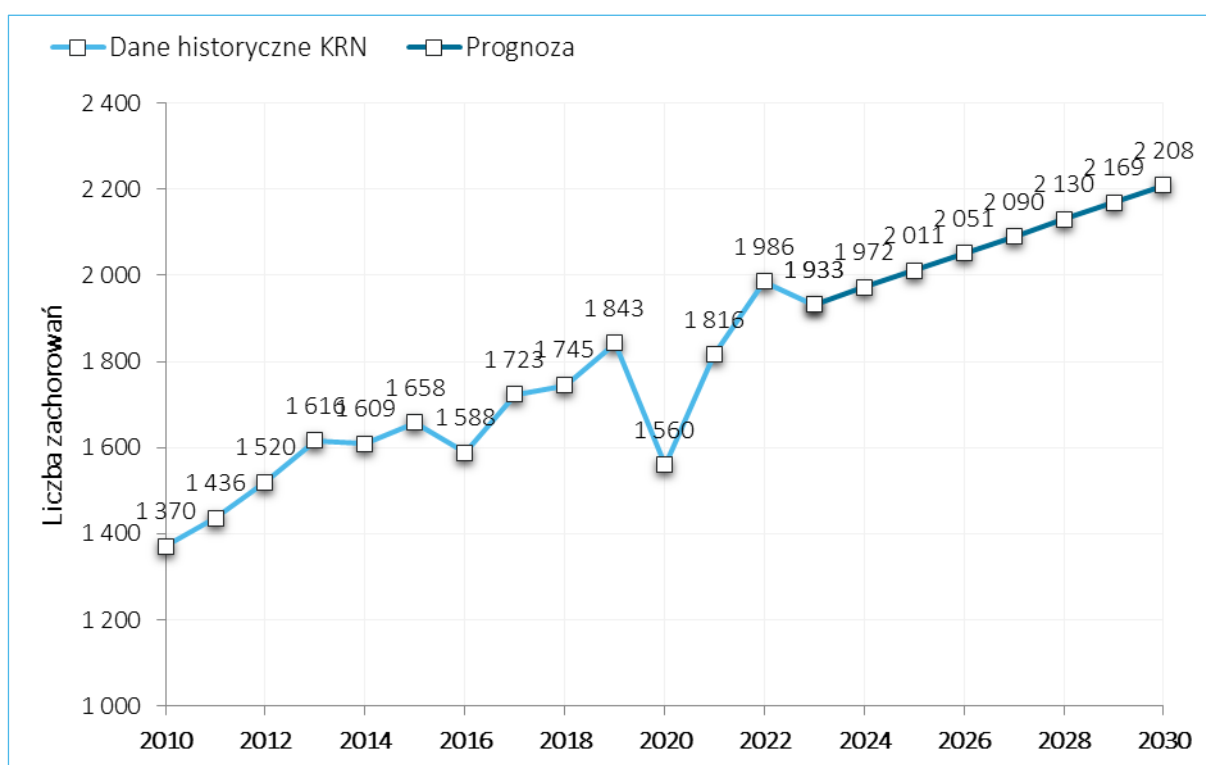
BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

4 Liczebność populacji docelowej

Oszacowanie populacji docelowej dla produktu leczniczego Blenrep w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub pomalidomidem i deksametazonem oparto o prognozy zachorowalności na szpiczaka plazmocytozowego w populacji Polskiej na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2024). Na poniższym wykresie przedstawiono prognozy liczebności pacjentów z MM w kolejnych latach obejmujących założony horyzont czasowy.

Wykres 4. Prognoza zachorowalności na MM w Polsce (KRN 2024).



Na podstawie danych KRN określono, że w latach 2026-2028 szpiczak plazmocytozowy zostanie rozpoznany kolejno u 2 051, 2 090 i 2 130 pacjentów.

W następnym kroku określono liczbę pacjentów, u których zastosowano pierwszą i kolejne linie leczenia systemowego. Ze względu na brak rzetelnych danych dla populacji Polskiej, posłużono się odnalezionymi danymi literaturowymi. W kolejnej tabeli zestawiono liczbę pacjentów leczonych w danym badaniu wraz z podziałem ze względu na linię stosowanego leczenia.

Tabela 23. Odsetek pacjentów leczonych w ramach drugiej i kolejnych linii leczenia.

Publikacja	Liczba pacjentów					Odsetek pacjentów				
	1L	2L	3L	4L	5L	1L	2L	3L	4L	5L
<i>Weil 2019</i>	552	342	163	58	-	87,76%	62,00%	47,63%	35,58%	0,00%
<i>Fonseca 2020</i>	-	11 689	6 693	3 925	2 324	0,00%	47,09%	57,26%	58,64%	59,21%
<i>Perrot 2021</i>	-	3 978	1 871	918	-	0,00%	55,89%	47,03%	49,06%	0,00%
<i>Zamagni 2021</i>	-	247	49	-	-	0,00%	54,53%	19,84%	0,00%	0,00%
<i>Atrash 2022</i>	-	3 160	1 654	-	-	0,00%	51,49%	52,34%	0,00%	0,00%
<i>Jimenez-Zepeda 2022</i>	1 377	742	341	251	-	79,64%	53,89%	45,96%	73,61%	0,00%
<i>Al-Kaisi 2023</i>	-	215	116	71	-	0,00%	58,11%	53,95%	61,21%	0,00%
<i>Benda 2023</i>	507	191	85	37	18	88,79%	37,67%	44,50%	43,53%	48,65%
<i>Martinez-Lopez 2023</i>	-	-	1 506	735	121	0,00%	0,00%	62,00%	48,80%	16,46%
<i>McCurdy 2023</i>	-	2 787	1 444	735	-	0,00%	50,23%	51,81%	50,90%	0,00%
<i>Lehne 2023</i>	-	-	-	325	-	0,00%	0,00%	0,00%	31,74%	0,00%
Średnia						85,40%	52,32%	48,23%	50,34%	41,44%
Średnia ważona liczbą pacjentów						83,39%	50,09%	54,62%	54,62%	57,03%

Badanie *Weil 2019* to retrospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe analizujące epidemiologię, schematy leczenia i przeżycie chorych na szpiczaka mnogiego w ramach dużego izraelskiego ubezpieczenia zdrowotnego. Obejmowało pacjentów leczonych inhibitorami proteasomu i innowacyjnymi terapiami.

Publikacja *Fonseca 2020* przedstawia wyniki z wieloośrodkowego, retrospektywnego badania obserwacyjnego w USA analizującego pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem (NDMM), zarówno kwalifikujących się do autoprzeszczepu, jak i nie. Oceniono schematy leczenia pierwszej linii i współczynniki „attrition” w kolejnych liniach terapii; uczestniczyło > 1 000 pacjentów z dokumentacją.

Retrospektywne, populacyjne badanie „real-world” *Perrot 2021* oparte jest na danych z francuskiej krajowej deklaracji ubezpieczeniowej, opisujące ścieżki lecznicze pacjentów ze szpiczakiem od 2014 do 2019 roku. Ocena obejmowała sekwencje terapii w pierwszych liniach leczenia.

Badanie *Zamagni 2021* to retrospektywna analiza europejska (7 krajów) objęła 453 chorych na NDMM niekwalifikujących się do SCT, porównując leczenie lenalidomidem z bortezomibem i oceniając wyniki kliniczne, wykorzystanie zasobów i koszty.

Analiza rzeczywistych danych w USA *Atrach 2022* dla 645 pacjentów z translokacją t(11;14), porównuje grupy o wysokim i standardowym ryzyku cytogenetycznym. Oceniono wzorce leczenia w różnych liniach i ich wpływ na przeżycie. Było to badanie retrospektywne danych z populacji.

Publikacja *Jimenez-Zepeda 2022* prezentuje wyniki z obserwacyjnego, retrospektywnego badania analizującego populację nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem w Albercie (Kanada), mieszczące 1 377 chorych leczonych między 2011 a 2017 rokiem.

W abstrakcie *Al-Kaisi 2023* dokonano oceny zmiany wzorców leczenia szpiczaka w kolejnych liniach terapii w oparciu o retrospektywną analizę danych.

Badanie *Benda 2023* to retrospektywna analiza danych z Austriackiego rejestru *Austrian Myeloma Registry* obejmująca pacjentów ze szpiczakiem, skupiająca się na wskaźnikach attrition w kolejnych liniach leczenia oraz ich związek z cechami klinicznymi.

Retrospektywna analiza obserwacyjna populacyjna *McCurdy 2023* została przeprowadzona przez *Canadian Myeloma Research Group* na kohorcie pacjentów ze szpiczakiem mnogim, mająca na celu redefinicję wskaźników “attrition” w terapii (czyli rezygnacji z kolejnych linii leczenia). Obejmowała ponad 5 500 pacjentów (3 111 po auto-SCT i 2 437 bez przeszczepu), ocenionych pod kątem czynników wpływających na przerywanie leczenia w realnym świecie.

Publikacja *Lehne 2024* przedstawia wyniki z retrospektywnego, wielokrajowego badania obserwacyjnego opisujące wzorce leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem (rrMM), którzy rozpoczęli terapię trzeciej linii w Europie (Niemcy, Włochy, UK, Francja, Hiszpania). Analiza objęła dane z rejestrów rozliczeń i przeglądów dokumentacji (2016–2021) dla tysięcy chorych, stwierdzając dominację reżimów opartych na IMiD w trzeciej linii, z wyraźnym wzrostem terapii trójskładnikowych i anty-CD38 w ostatnich latach.

Tabela 24. Liczebność populacji pacjentów z MM leczonych w ramach 1+ linii leczenia systemowego.

Parametr	2026	2027	2028
Zachorowalność (na podst. KRN)	2 051	2 090	2 130
Odsetek pacjentów leczonych w ramach 1. linii leczenia: 83,4%			
Otrzymujący 1L	1 710	1 743	1 776
Odsetek pacjentów leczonych w ramach 2. linii leczenia: 50,1%			
Otrzymujący 2L	857	873	890

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BvD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Parametr	2026	2027	2028
Odsetek pacjentów leczonych w ramach 3. linii leczenia: 54,6%			
Otrzymujący 3L	468	477	486
Odsetek pacjentów leczonych w ramach 4. linii leczenia: 54,6%			
Otrzymujący 4L	256	260	265
łącznie	1 580	1 610	1 641

Oszacowana liczebność populacji docelowej dla produktu Blenrep wynosi zatem ok 1,6 tys. chorych rocznie.

5 Opis ocenianej interwencji – Blenrep (belantamab mafodotin)

Belantamab mafodotin (Blenrep) to koniugat przeciwciała monoklonalnego z lekiem cytotoksycznym, stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. Belantamab mafodotin składa się z humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1k skierowanego przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B (BCMA), połączonego z monometyloaurystatyną F (MMAF) – silnym środkiem przeciwnowotworowym. Po związaniu z BCMA na powierzchni komórek szpiczaka, lek jest internalizowany, a następnie uwalnia MMAF, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i śmierci komórki nowotworowej.

23 lipca 2025 r. Komisja Europejska wydała decyzję wykonawczą o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Blenrep do leczenia u osób dorosłych nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego:

- w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia; i
- w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid (KE 23/07/2025).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Blenrep z dnia 23 lipca 2025 r. (*ChPL Blenrep 2025*).

Tabela 25. Opis ocenianej interwencji – Blenrep (belantamab mafodotin).

Charakterystyka produktu leczniczego – Blenrep (belantamab mafodotin)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	GlaxoSmithKline Trading Services Limited 12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia D24 YK11
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	- Blenrep 70 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji EU/1/25/1948/001 - Blenrep 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji EU/1/25/1948/002
	Daty
	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lipca 2025 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 23 lipca 2025 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	
Kod ATC	
Dostępne preparaty	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	
Właściwości farmakodynamiczne	
<u>Mechanizm działania</u>	
Belantamab mafodotin jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 kappa skoniugowanym z produktem cytotoksycznym mcMMAF. Belantamab mafodotin wiąże się z antygenem dojrzewania komórek B (B cell maturation antigen, BCMA) na powierzchni komórki i szybko ulega internalizacji. Wewnątrz komórki nowotworowej uwalniany jest produkt cytotoksyczny (cys-mcMMAF), który zakłóca funkcjonowanie sieci mikrotubul, prowadząc do zatrzymania cyklu komórkowego i do apoptozy. Przeciwciało zwiększa również rekrutację i aktywację komórek efektorowych,	

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Charakterystyka produktu leczniczego – Blenrep (belantamab mafodotin)

zabija komórki guza poprzez zależną od przeciwciała cytotoksyczność komórkową i fagocytozę. Apoptozie indukowanej przez belantamab mafodotin towarzyszą markery immunogennej śmierci komórki, które mogą wspomagać adaptacyjną odpowiedź immunologiczną na komórki nowotworu.

Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja

Maksymalne stężenie belantamabu mafodotin ADC występowało w momencie lub krótko po zakończeniu infuzji, podczas gdy stężenia cys-mcMMAF osiągały maksima ~24 godziny po podaniu dawki. W Tabeli 8 w ChPL opisano farmakokinetykę belantamabu mafodotin pod koniec pierwszego 3-tygodniowego odstępu, po podaniu dawki 2,5 mg/kg mc. w 1 dniu w cyklu 1. Kumulacja belantamabu mafodotin (ADC) była minimalna do umiarkowanej (stosunek cyklu 3. do cyklu 1 wynosi 1,13 dla C_{max} i 1,58 dla AUC), a kumulacja cys-mcMMAF była nieistotna, co obserwowano w badaniach klinicznych, w których stosowano schemat dawkowania co 3 tygodnie.

Dystrybucja

W warunkach in vitro cys-mcMMAF wykazywał słabe wiązanie z białkami (70% niezwiązane w stężeniu 5 ng/ml) w osoczu ludzkim w sposób zależny od stężenia. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, średnia geometryczna (geometryczne CV%) dla objętości dystrybucji belantamabu mafodotin w stanie stacjonarnym wynosiła 10,8 l (22%).

Biotransformacja

Oczekuje się, że fragment belantamabu mafodotin stanowiący przeciwciało monoklonalne będzie ulegać proteolizie do małych peptydów i pojedynczych aminokwasów przez wszechobecne enzymy proteolityczne. Cys-mcMMAF wykazywał ograniczony klirens metaboliczny w badaniach inkubacyjnych z frakcją S9 w wątrobie ludzkiej.

Interakcje

Badania in vitro wykazały, że cys-mcMMAF nie jest inhibitorem, induktorem ani wrażliwym substratem enzymów cytochromu P450, ale jest substratem polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)1B1 i OATP1B3, białka związanego z opornością wielolekową (MRP)1, MRP2, MRP3, pompy eksportującej sole żółciowe (BSEP) i możliwego substratu glikoproteiny P (Pgp). Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji lek-lek z inhibitorami lub induktorami tych enzymów i transporterów.

Eliminacja

Na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji pacjentów leczonych belantamabem mafodotin w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, średnia geometryczna (geometric CV%) początkowego klirensu ogólnoustrojowego (CL) belantamabu mafodotin (ADC) wynosiła 0,901 l/dobę (40%), a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 13 dni (26%). Po leczeniu, CL w stanie stacjonarnym wynosił 0,605 l/dobę (43%) lub około 33% mniej niż początkowy CL ogólnoustrojowy z okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym 17 dni (31%). Frakcja nienaruszonego cys-mcMMAF wydalana z moczem nie była znaczna (około 18% dawki) po podaniu dawki w cyklu 1., bez dowodów na obecność innych metabolitów związanych z MMAF.

Liniowość/nieliniowość

Belantamab mafodotin wykazuje farmakokinetykę proporcjonalną do dawki w zalecanym zakresie dawek, ze zmniejszeniem klirensu w czasie.

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Charakterystyka produktu leczniczego – Blenrep (belantamab mafodotin)

Szczególne grupy pacjentów**Pacjenci w podeszłym wieku**

W oparciu o populację pacjentów w wieku od 32 do 89 lat, wiek nie był istotną współzmienną w analizach farmakokinetyki populacyjnej.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (eGFR 15-29 ml/min, n = 8) C_{max} belantamabu mafodotinu zmniejszyło się o 23%, a AUC(0-tau) zmniejszyło się o 16% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek lub łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR ≥60 ml/min, n = 8). W przypadku cys-mcMMAF C_{max} i AUC(0-168h) zmniejszyły się odpowiednio o 56% i 44% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek lub łagodnym zaburzeniem czynności nerek. Czynność nerek (eGFR 12-150 ml/min) nie była istotną współzmienną w populacyjnych analizach farmakokinetycznych, które obejmowały pacjentów z prawidłową czynnością nerek, łagodną (eGFR 60-89 ml/min), umiarkowaną (eGFR 30-59 ml/min) lub ciężką niewydolnością nerek (eGFR <30 ml/min niewymagającą dializy). Nie zaobserwowano wpływu na farmakokinetykę belantamabu mafodotinu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR <5 ml/min wymagającą dializy, n = 5). Nie przewiduje się, aby belantamab mafodotin został usunięty za pomocą dializy ze względu na jego wielkość cząsteczkową. Podczas gdy wolny cys-mcMMAF może być usunięty za pomocą dializy, ekspozycja ogólnoustrojowa cys-mcMMAF jest bardzo niska i nie wykazano, aby była związana ze skutecznością lub bezpieczeństwem na podstawie analizy odpowiedzi na ekspozycję.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Czynność wątroby, zgodnie z klasyfikacją *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, nie była istotną współzmienną w populacyjnych analizach farmakokinetycznych, które obejmowały pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, łagodnym (bilirubina całkowita >GGN do ≤1,5 × GGN i dowolną aktywnością AspAT, lub bilirubina całkowita ≤GGN z aktywnością AspAT >GGN) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita >1,5 × GGN do ≤3 × GGN i dowolną aktywnością AspAT). Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi (n = 5) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (n = 1, stężenie bilirubiny całkowitej >3 × GGN i dowolny AspAT) w populacyjnych analizach farmakokinetycznych.

Masa ciała

Masa ciała (od 37 do 170 kg) była istotną współzmienną w analizach farmakokinetyki populacyjnej, ale efekt zostanie skorygowany przez schemat dawkowania proporcjonalnego do masy ciała (patrz punkt 4.2 ChPL).

Produkt leczniczy Blenrep jest wskazany w leczeniu u osób dorosłych nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego:

- w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia; i
- w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid.

Wskazanie**Dawkowanie i sposób podawania****Zalecane leczenie wspomagające**

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Charakterystyka produktu leczniczego – Blenrep (belantamab mafodotin)

Pacjentów należy poddać badaniu okulistycznemu (w tym badaniu ostrości wzroku i badaniu z użyciem lampy szczelinowej), które powinien wykonać okulista, przed podaniem każdej z pierwszych 4 dawek produktu leczniczego Blenrep, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.4 ChPL).

Dawkowanie

Podawanie produktu leczniczego Blenrep powinno być kontynuowane zgodnie z zalecanym schematem do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Produkt leczniczy Blenrep jest podawany w skojarzeniu z innymi terapiami (patrz Tabela 1). Informacje dotyczące produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym Blenrep patrz punkt 5.1 ChPL oraz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.

Tabela 1: Zalecany schemat początkowej dawki produktu leczniczego Blenrep w skojarzeniu z innym terapiami

Terapia skojarzona	Zalecany schemat dawki początkowej
w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd) ^a (długość cyklu = 3 tygodnie)	2,5 mg/kg podawane raz na 3 tygodnie
w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd) (długość cyklu = 4 tygodnie)	Cykl 1: 2,5 mg/kg podawane raz Cykl 2 i kolejne: 1,9 mg/kg podawane raz na 4 tygodnie

a – Bortezomib i deksametazon są podawane w pierwszych 8 cyklach

W przypadku pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Blenrep z innego powodu niż działania niepożądane, zalecane jest wznowienie leczenia produktem leczniczym Blenrep w następnym zaplanowanym cyklu leczenia.

W przypadku pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Blenrep z powodu działań niepożądanych, zalecane jest wznowienie leczenia produktem leczniczym Blenrep w następnym zaplanowanym cyklu leczenia po ustąpieniu działań niepożądanych (patrz Tabela 3).

Modyfikacje dawkowania

Modyfikacje dawki są wymagane u niemal wszystkich pacjentów w celu zapewnienia bezpieczeństwa i tolerancji. Schemat zmniejszenia dawki produktu leczniczego Blenrep przedstawiono w Tabeli 2. Zalecane modyfikacje dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 2: Schemat zmniejszania dawki produktu leczniczego Blenrep

	Skojarzenie z bortezomibem i deksametazonem	Skojarzenie z pomalidomidem i deksametazonem
Zalecany schemat dawki początkowej	2,5 mg/kg co 3 tygodnie	2,5 mg/kg raz w cyklu 1 a następnie 1,9 mg/kg co 4 tygodnie od cyklu 2

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Charakterystyka produktu leczniczego – Blenrep (belantamab mafodotin)

Pierwszy poziom zmniejszenia dawki	1,9 mg/kg co 3 tygodnie	1,9 mg/kg co 8 tygodni
Drugi poziom zmniejszenia dawki	NA ^a	1,4 mg/kg co 8 tygodni

NA – nie dotyczy;

a – Nie ma drugiego poziomu zmniejszenia dawki.

Działania niepożądane dotyczące oczu

Zdarzenia dotyczące oczu oceniano na podstawie wyniku badania okulistycznego obejmującego połączenie oceny zmian w obrębie rogówki i najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*, BCVA). Lekarz prowadzący powinien zapoznać się z wynikami badania okulistycznego pacjenta przed ustaleniem dawki produktu leczniczego Blenrep.

Zmiany w obrębie rogówki mogą występować z lub bez zmian BCVA. Nasilenie działania niepożądanego dotyczącego oczu jest określone w oparciu o działanie zaobserwowane w oku bardziej dotkniętym zmianami, ponieważ nasilenie objawów może być różne w obu oczach. Ważne jest, aby podczas szacowania redukcji i opóźnienia dawki lekarz brał pod uwagę nie tylko zmiany dotyczące rogówki, ale także zmiany ostrości wzroku i zgłaszane objawy.

Nie należy ponownie zwiększać dawki po jej redukcji z powodu działań niepożądanych dotyczących oczu. Ponowne zwiększenie dawki po jej redukcji z powodu działań niepożądanych nie dotyczących oczu, jeśli dotyczy, powinno następować w oparciu o ocenę kliniczną.

Tabela 3. Zalecane modyfikacje dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie ^a	Zalecane modyfikacje dawkowania
Zaburzenia oka ^b (patrz punkt 4.4 ChPL)	<u>Łagodne (Stopień 1.)</u>	
	<i>Wyniki badania rogówki</i>	
	Łagodna powierzchowna, punktowa keratopatia ze stwierdzonym pogorszeniem w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia, objawowa lub bezobjawowa.	Kontynuowanie leczenia z zastosowaniem dotychczasowej dawki.
	<i>Zmiana w BCVA</i>	
	Pogorszenie ostrości widzenia o 1 linię na tablicach Snellena w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia.	
	<u>Umiarkowane (Stopień 2.)</u>	
	<i>Wyniki badania rogówki</i>	
	Umiarkowana powierzchowna, punktowa keratopatia, niejednolite złogi przypominające mikrocysty, obwodowe podnabłonkowe zmętnienia rogówki, lub nowe obwodowe zmętnienia miąższu rogówki.	Przerwać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów stwierdzonych w badaniu rogówki i zmian w BCVA do łagodnego lub ich ustąpienia. Wznowić leczenie zgodnie z pierwszym poziomem zmniejszenia dawki dla BPd jak w Tabeli 2. Jeśli przed

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Charakterystyka produktu leczniczego – Blenrep (belantamab mafodotin)

		<i>Zmiana w BCVA</i> Pogorszenie ostrości widzenia o 2 linie w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia (i ostrość wzroku w skali Snellena nie gorsza niż 20/200). Lub <u>Ciężkie (Stopień 3.)</u> <i>Wyniki badania rogówki</i> Ciężka powierzchowna, punktowa keratopatia, rozproszone złogi przypominające mikrocysty obejmujące centralną część rogówki, centralne podnabłonkowe zmętnienie rogówki, lub nowe centralne zmętnienia miąższu rogówki. <i>Zmiana w BCVA</i> Pogorszenie ostrości widzenia o 3 linie w stosunku do stanu przed rozpoczęciem leczenia (i ostrość wzroku w skali Snellena nie gorsza niż 20/200).	rozpoczęciem cyklu 2 zostanie stwierdzona toksyczność, należy w cyklu 2 i wszystkich następnych cyklach stosować dawkę 1,9 mg/kg co 4 tygodnie.
		<u>Uszkodzenie nabłonka rogówki takie jak owrzodzenie rogówki lub zmiany w BCVA z ostrością wzroku gorszą niż 20/200 (Stopień 4)</u> <i>Wyniki badania rogówki</i> Uszkodzenie nabłonka rogówki takie jak owrzodzenie rogówki^b. <i>Zmiana w BCVA</i> Pogorszenie ostrości wzroku w skali Snellena do gorszej niż 20/200).	Przerwać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów stwierdzonych w badaniu rogówki i zmian w BCVA do łagodnego lub ich ustąpienia. Wznówić leczenie zgodnie z pierwszym poziomem zmniejszenia dawki (level 1) dla BVd i zgodnie z drugim poziomem zmniejszenia dawki (level 2) dla BPd, jak w Tabeli 2, jeśli dotyczy.
			W razie ulegających nasileniu objawów niepodających się odpowiedniemu postępowaniu, należy rozważyć trwałe zaprzestanie leczenia.
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4 ChPL)	<u>Stopień 3.</u>	<u>Bez krwawienia:</u> • U pacjentów stosujących dawkę 2,5 mg/kg mc., zmniejszyć dawkę produktu Blenrep do 1,9 mg/kg mc. Dla BVd można rozważyć

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Charakterystyka produktu leczniczego – Blenrep (belantamab mafodotin)

powrót do poprzedniej dawki, jeśli właściwe, gdy małopłytkowość powróci do Stopnia 2. lub niższego.

- U pacjentów stosujących dawkę 1,9 mg/kg mc., lub niższą kontynuować leczenie z zastosowaniem dotychczasowej dawki.

Z krwawieniem:

- Wstrzymać leczenie Blenrep do uzyskania poprawy do Stopnia 2. lub niższego. U pacjentów stosujących poprzednio dawkę 2,5 mg/kg mc., wznowić stosowanie Blenrep w dawce 1,9 mg/kg mc. U pacjentów stosujących dawkę 1,9 mg/kg mc., lub niższą wznowić leczenie z zastosowaniem dotychczasowej dawki.

Należy rozważyć zastosowanie leczenia wspomagającego (np. transfuzji) zgodnie ze wskazaniem klinicznym i lokalną praktyką.

Stopień 4.

Przerwać stosowanie produktu Blenrep
Rozważyć wznowienie po powrocie małopłytkowości do Stopnia 3. lub niższego, i tylko w przypadku braku czynnego krwawienia w momencie wznowienia leczenia. U pacjentów stosujących poprzednio dawkę 2,5 mg/kg mc., wznowić stosowanie Blenrep w dawce 1,9 mg/kg mc. U pacjentów stosujących dawkę 1,9 mg/kg mc., lub niższą wznowić leczenie z zastosowaniem dotychczasowej dawki.

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Charakterystyka produktu leczniczego – Blenrep (belantamab mafodotin)

	Reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.4 ChPL)	<u>Stopień 2.</u>	Przerwać infuzję i zapewnić leczenie wspomagające. Po redukcji nasilenia objawów do Stopnia 1. lub niższego, kontynuować infuzję z szybkością zmniejszoną co najmniej o 50% i rozważyć premedykację.
		<u>Stopień 3.</u>	Przerwać infuzję i zapewnić leczenie wspomagające. Po ustąpieniu objawów, kontynuować infuzję ze zmniejszoną szybkością. Przy następnej infuzji rozważyć premedykację.
		<u>Stopień 4.</u>	Trwale zaprzestać stosowania Blenrep. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji związanej z infuzją, zaprzestać podawania wlewu i wszcząć odpowiednie działania ratunkowe.
	Zapalenie płuc (patrz punkt 4.8 ChPL)	<u>Stopień ≥ 3.</u>	Trwale zaprzestać stosowania Blenrep.
	Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.4 ChPL)	<u>Stopień 3.</u>	Przerwać stosowanie produktu Blenrep do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do Stopnia 1. lub niższego. U pacjentów stosujących poprzednio dawkę 2,5 mg/kg mc., wznowić stosowanie Blenrep w dawce 1,9 mg/kg mc. U pacjentów stosujących dawkę 1,9 mg/kg mc. lub niższą, kontynuować leczenie z zastosowaniem dotychczasowej dawki
		<u>Stopień 4.</u>	Rozważyć trwałe zaprzestanie stosowania Blenrep. W przypadku kontynuacji leczenia, wstrzymać stosowanie produktu Blenrep do

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Charakterystyka produktu leczniczego – Blenrep (belantamab mafodotin)

czasu zmniejszenia nasilenia objawów do Stopnia 1. lub niższego. U pacjentów stosujących poprzednio dawkę 2,5 mg/kg mc., wznowić stosowanie Blenrep w dawce 1,9 mg/kg mc. U pacjentów stosujących dawkę 1,9 mg/kg mc., lub niższą kontynuować leczenie z zastosowaniem dotychczasowej dawki.

BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku; BPd – Blenrep w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem; BVd – Blenrep w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

a – Działania niepożądane nie dotyczące oczu, sklasyfikowano na podstawie powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) opracowanych przez Narodowy Instytut Onkologii (ang. *National Cancer Institute*). B – Uszkodzenie rogówki może prowadzić do owrzodzeń rogówki. Owrzodzenie rogówki, z definicji, oznacza uszkodzenie nabłonka z naciekiem podścieliskowym.

c – Jeśli małopłytkowość jest związana z chorobą, nie towarzyszy jej krwawienie i po transfuzji liczba płytek wynosi $>25 \times 10^9/l$, należy rozważyć kontynuowanie leczenia z zastosowaniem dotychczasowej dawki.

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

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkty 4.8 i 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (eGFR 60-89 mL/min), umiarkowanymi (eGFR 30-59 mL/min), ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 mL/min niewymagającymi stosowania dializ) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR <15 mL/min wymagającymi stosowania dializ) (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające górną granicę normy [GGN], ale nie większe niż $1,5 \times$ GGN i jakakolwiek aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] lub stężenie bilirubiny całkowitej $\leq$ GGN z aktywnością AspAT $>$ GGN). Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej większe niż $1,5 \times$ GGN do $\leq 3,0 \times$ GGN i jakakolwiek aktywność AspAT) i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej większe niż $3,0 \times$ GGN i jakakolwiek aktywność AspAT) do wydania zaleceń dotyczących dawkowania. Produkt leczniczy Blenrep może być stosowany u tych pacjentów tylko wtedy gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt 5.2 ChPL).

Masa ciała

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Charakterystyka produktu leczniczego – Blenrep (belantamab mafodotin)

Dawka produktu leczniczego Blenrep jest określana na podstawie początkowej masy ciała i badania dotyczyły pacjentów o masie ciała 37 do 170 kg (patrz punkt 5.2 ChPL). W przypadku zmiany masy ciała >10%, należy ponownie obliczyć dawkę w oparciu o aktualną masę ciała w momencie dawkowania.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Blenrep nie ma odpowiedniego zastosowania w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Blenrep jest przeznaczony do podawania wyłącznie w infuzji dożylniej przez około 30 minut z zastosowaniem pompy infuzyjnej i zestawu do infuzji wykonanego z polichlorku winylu lub poliolefin. W przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją (IRR) czas podawania może być wydłużony powyżej 30 minut, pod warunkiem, że całkowity czas obejmujący przygotowanie i podanie dawki, nie przekroczy dozwolonego 6-godzinnego okresu.

Produktu leczniczego Blenrep nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie.

Produkt leczniczy Blenrep musi być rozcieńczony przed podaniem. Filtrowanie roztworu po rozcieńczeniu nie jest wymagane, jednak jeśli roztwór po rozcieńczeniu jest filtrowany, zaleca się zastosowanie filtra polieterosulfonowego (PES) o wielkości porów 0,2 µm lub 0,22 µm.

W celu zapoznania się z instrukcją rozcieńczania, ostrzeżeniami przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego, obsługą i utylizacją fiolek, patrz punkt 6.6 ChPL.

Przeciwwskazania

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

Identyfikowalność

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

Działania niepożądane dotyczące oczu

Działania niepożądane dotyczące oczu (np.: niewyraźne widzenie, suchość oka, podrażnienie oka, światłowstręt) obserwowano podczas stosowania produktu Blenrep. Najczęściej zgłaszane wyniki badania rogówki obejmują punktową powierzchowną keratopatię, zmiany nabłonkowe przypominające mikrocysty i zmętnienie, z towarzyszącymi lub nie zmianą ostrości wzroku, lub objawami. Klinicznie istotne zmiany ostrości wzroku mogą powodować trudności w prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu maszyn (patrz punkt 4.7 i 4.8 ChPL). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia objawów dotyczących wzroku czasowo unikali wykonywania czynności takich, jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.7 ChPL) oraz aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie zmiany w widzeniu. Zaleca się regularne monitorowanie okulistyczne.

Lekarz powinien także zachęcać pacjentów do zgłaszania jakichkolwiek objawów dotyczących oczu. Badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości wzroku i badanie z użyciem lampy szczelinowej, należy przeprowadzić przed podaniem każdej z pierwszych 4 dawek produktu leczniczego Blenrep i podczas całej terapii zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Charakterystyka produktu leczniczego – Blenrep (belantamab mafodotin)

Pacjentom należy zalecić stosowanie sztucznych łez niezawierających konserwantów przynajmniej 4 razy na dobę podczas leczenia. Pacjenci powinni unikać stosowania soczewek kontaktowych do czasu zakończenia leczenia. Opatrunkowe soczewki kontaktowe mogą być stosowane zgodnie z zaleceniem okulisty.

U pacjentów, u których stwierdzono zmiany w badaniu rogówki (keratopatie takie jak powierzchowna, punktowa keratopatia lub złogi przypominające mikrocysty) z równocześnie występującą lub nie zmianą ostrości wzroku mogą wymagać modyfikacji dawkowania (opóźnienie podania i (lub) zmniejszenie dawki) lub zakończenia leczenia, w zależności od nasilenia objawów (patrz Tabela 3).

Zgłaszano przypadki zmian w podnabłonkowym splocie nerwowym rogówki (np. fragmentacja włókien nerwowych i utrata włókien nerwowych) powodujące niedoczulicę rogówki, oraz przypadki owrzodzeń rogówki (wrzodziejące i infekcyjne zapalenie rogówki) (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach należy pilnie wdrożyć leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi pod nadzorem okulisty. Leczenie produktem Blenrep należy przerwać do czasu wyleczenia owrzodzenia rogówki (patrz Tabela 3).

Małopłytkowość

Zdarzenia związane ze zmniejszoną liczbą płytek krwi (małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi) były zgłaszane podczas stosowania produktu leczniczego Blenrep. Małopłytkowość może prowadzić do ciężkich krwawień, w tym krwawień z przewodu pokarmowego i krwawień śród-czaszkowych (patrz punkt 4.8 ChPL).

Parametry pełnej morfologii krwi z rozmazem i liczbą płytek krwi powinny być często monitorowane przez cały okres leczenia. U pacjentów z małopłytkowością Stopnia 3. lub 4., lub przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe może być konieczne częstsze wykonywanie badań i opóźnianie podania lub zmniejszenie dawki (patrz Tabela 3). Leczenie wspomagające (np. przetoczenie płytek krwi) może być wdrożone zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Reakcje związane z infuzją

Podczas stosowania produktu leczniczego Blenrep obserwowano reakcje związane z infuzją (ang. *infusion-related reactions*, IRR). Większość IRR było Stopnia 1. lub 2. i zostało wyleczonych tego samego dnia (patrz punkt 4.8 ChPL). Jeśli podczas podawania wystąpią reakcje związane z infuzją Stopnia 2. lub wyższego, należy zmniejszyć szybkość wlewu lub przerwać infuzję, w zależności od nasilenia objawów. Należy wdrożyć odpowiednie leczenie i kontynuować infuzję ze zmniejszoną szybkością, jeśli stan pacjenta jest stabilny. Jeśli wystąpią IRR Stopnia 2. lub wyższego, przed kolejnymi infuzjami należy rozważyć premedykację (patrz Tabela 3).

Nieinfekcyjne zapalenie płuc

Po zastosowaniu produktu Blenrep obserwowano przypadki nieinfekcyjnego zapalenia płuc, w tym zakończone zgonem. Pacjenci z nowymi lub nasilającymi się objawami płucnymi o nieznanej etiologii (np. kaszel, duszność) muszą być poddani ocenie w celu wykluczenia ewentualnego nieinfekcyjnego zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc Stopnia 3. lub wyższego, zalecane jest zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Blenrep i wdrożenie odpowiedniego leczenia.

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) może wystąpić u pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi bezpośrednio przeciwko limfocytom B, w tym produktem leczniczym Blenrep, i w niektórych przypadkach może skutkować wystąpieniem piorunującego zapalenia

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPD)

Charakterystyka produktu leczniczego – Blenrep (belantamab mafodotin)

wątroby, niewydolności wątroby, i zgonu. Pacjenci z pozytywnym wynikiem serologicznym HBV muszą być monitorowani klinicznie i laboratoryjnie w celu wykrycia oznak reaktywacji HBV zgodnie z zaleceniami klinicznymi. U pacjentów aktualnie leczonych Blenrep, u których stwierdzono reaktywację HBV, leczenie produktem leczniczym Blenrep musi być przerwane i pacjenci muszą być leczeni zgodnie z zaleceniami klinicznymi.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Polisorbat 80

Ten produkt leczniczy zawiera polisorbat 80 (E433), który może powodować reakcje alergiczne. Każda fiolka 70 mg zawiera 0,28 mg polisorbatu 80 (E433) w 1,4 ml roztworu gotowego do pobrania, a każda fiolka 100 mg zawiera 0,4 mg polisorbatu 80 (E433) w 2 ml roztworu gotowego do pobrania.

Sód

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Leczenie produktem leczniczym Blenrep jest rozpoczynane i monitorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu szpiczaka mnogiego.

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Blenrep nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 17/06/2025).

BLenREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Blenrep stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd) lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd) nie podlegał ocenie przed AOTMiT.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Blenrep w schematach BVd lub BPd w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

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

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania schematów BVd i/lub BPd odnaleziono na stronach: CADTH/ CDA-AMC (*CADTH/ CDA-AMC 2025, CADTH/ CDA-AMC 2025a*), NICE (*NICE 2025, NICE 2025a*), SMC (*SMC 2025, SMC 2025a*). Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 18.08.2025 r.

Tabela 26. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Blenrep stosowanego w schematach BVd i/lub BPd.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2025	negatywna (draft)	<u>Wskazanie:</u> w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd) w leczeniu R/R MM po ≥ 1 linii leczenia, w tym leczenie lenalidomidem.
		2025	pozytywna (draft)	<u>Wskazanie:</u> w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd) w leczeniu R/R MM po ≥ 1 linii leczenia.
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)		ocena w toku	<u>Wskazanie:</u> w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd) w leczeniu dorosłych chorych na R/R MM po ≥ 1 linii leczenia, w tym po leczeniu lenalidomidem
			ocena w toku	<u>Wskazanie:</u> w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd) w leczeniu dorosłych chorych na R/R MM po ≥ 1 linii leczenia.
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)	–	–	–
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	–	–	–
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	–	–	–
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	–	–	–
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	–	–	–
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	–	–	–
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	–	–	–

Brytyjska agencja NICE rozpoczęła ocenę zasadności finansowania schematów BPd i BVd w leczeniu opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego u chorych otrzymujących wcześniej ≥ 1 linii leczenia. W opublikowanym drafcie rekomendacji nie zaleca się finansowania skojarzenia BPd w ocenianej populacji, w tym u chorych leczonych lenalidomidem. Jak wskazano w uzasadnieniu dane z badań klinicznych potwierdzają, że skojarzenie belantamabu mafodotiny z pomalidomidem i deksametazonem

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

wydłuża czas do progresji choroby w porównaniu z terapią pomalidomidem, bortezomibem i deksametazonem, jednak skojarzenie stosowane w ramieniu komparatora nie jest stosowane w ramach NHS, a innych porównań bezpośrednich nie przeprowadzono. Wyniki porównań pośrednich sugerują, że schemat BPd może wydłużać czas do progresji choroby również w porównaniu z karfilzomibem i deksametazonem i selineksorem z bortezomibem i deksametazonem. Nie wykazano natomiast, że terapia ta wydłuża całkowite przeżycie w porównaniu z obecnie stosowanymi metodami leczenia, a wyniki tych porównań pośrednich są obciążone dużą niepewnością. W modelu ekonomicznym występują istotne niepewności, głównie związane z założeniami dotyczącymi długości przeżycia pacjentów po zastosowaniu schematu BPd w porównaniu z innymi terapiami drugiej linii. Wynika to przede wszystkim z ograniczeń metodologicznych w przeprowadzaniu porównań pośrednich. Z powodu tych niepewności w danych klinicznych i analizach ekonomicznych nie można wiarygodnie określić najbardziej prawdopodobnych oszacowań efektywności kosztowej dla ocenianego skojarzenia. Wszystkie oszacowania efektywności kosztowej znacznie przekraczają próg uznawany przez NICE za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS (NICE 2025). W przypadku zastosowania skojarzenia belantamabu mafodotiny z bortezomibem i deksametazonem u chorych otrzymujących wcześniej ≥ 1 linii leczenia, która zawierała lenalidomid (chorzy z opornością na ten lek lub jego nietolerancją) opublikowano draft pozytywnej rekomendacji refundacyjnej, pod warunkiem dostarczenia leku na warunkach wypracowanych w ramach umowy z Wnioskodawcą. Jak zaznaczono w uzasadnieniu belantamab mafodotiny w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem posiada pozwolenie na stosowanie w leczeniu drugiej linii i późniejszych, jednak Wnioskodawca zwrócił się o rozpatrzenie tej terapii wyłącznie jako opcji leczenia w drugiej linii. Typowe opcje leczenia szpiczaka plazmocytoowego w drugiej linii to: daratumumab z bortezomibem i deksametazonem, jeśli lenalidomid nie jest odpowiedni lub był stosowany w pierwszej linii; selineksor z bortezomibem i deksametazonem, jeśli szpiczak jest oporny na daratumumab i lenalidomid; karfilzomib z deksametazonem i karfilzomib z lenalidomidem i deksametazonem. W badaniu klinicznym wykazano, że schemat BVd wydłuża czas do progresji choroby w porównaniu z terapią daratumumabem z bortezomibem i deksametazonem. Dane sugerują również, że pacjenci mogą żyć dłużej, choć badanie nadal trwa, więc wyniki są niepewne. Terapia BVd nie była bezpośrednio porównywana z żadną inną standardową terapią stosowaną w drugiej linii. Wyniki porównania pośredniego sugerują, że skuteczność może być podobna, ale także nie dają jednoznacznych wniosków. Jeśli lenalidomid nie jest opcją w drugiej linii leczenia oszacowana efektywność kosztowa dla schematu BVd mieści się w zakresie uznawanym przez NICE za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS, co powoduje, że terapia ta może być stosowana wyłącznie u tej konkretnej grupy pacjentów (NICE 2025a).

Trwa ocena skojarzenia BPd w leczeniu dorosłych chorych na R/R MM po ≥ 1 linii leczenia, w tym leczeniu lenalidomidem (*SMC 2025*) oraz skojarzenia BVd w leczeniu dorosłych chorych na R/R MM po ≥ 1 linii leczenia (*SMC 2025a*) przed szkocką agencją SMC.

Kanadyjska agencja HTA CADTH/ CDA-AMC poinformowała o rozpoczęciu oceny leku Blenrep stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na R/R MM po ≥ 1 linii leczenia w schematach BPd (w tym po leczeniu lenalidomidem) oraz BVd (*CADTH/ CDA-AMC 2025*, *CADTH/ CDA-AMC 2025a*).

7 Dobór komparatorów

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

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

Rozważana w niniejszej analizie populacja docelowa dla belantamabu mafodotinu obejmuje populację dorosłych chorych na R/R MM otrzymujących uprzednio ≥ 1 linię leczenia MM, u których wnioskuje się o refundację schematu BVd – zgodnie z głównymi kryteriami włączenia do badania DREAMM-7 oraz otrzymujących uprzednio ≥ 1 linię leczenia MM, w tym schematem zawierającym lenalidomid, u których wnioskuje się o refundację schematu BPd – zgodnie z głównymi kryteriami włączenia do badania DREAMM-8.

Jako wyznacznik aktualnego, krajowego standardu terapii przyjęto przede wszystkim schematy jednocześnie rekomendowane wytycznymi praktyki klinicznej (zwłaszcza PGSz i EHA-EMN) jak i refundowane ze środków publicznych. W związku z powyższym, kierując się aktualnym Obwieszczeniem MZ jako potencjalne komparatory należy rozważyć schematy lekowe trójkowe (jako najsilniej obecnie rekomendowane przez towarzystwa medyczne) oraz dwulekowe i monoterapie przeciwciałami bispecyficznymi (wskazywane w wytycznych praktyki klinicznej, refundowane, a więc stanowiące „rzeczywistą praktykę kliniczną” w rozumieniu obowiązujących wytycznych AOTMiT i przepisów).

Według omawianych wytycznych stosowanie schematów BVd i BPd są rekomendowane w 2 i kolejnych liniach leczenia (EHA-EMN 2025 – opcje preferowane; PGSz 2025 – obiecująca alternatywa dla pacjentów opornych na lenalidomid oraz daratumumab, mogąca stać się terapią pierwszego wyboru w tej populacji). Należy przy tym wskazać, że odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że dobór terapii 2 (i kolejnych linii) u chorych na szpiczaka plazmocytozy powinien być zindywidualizowany, zależny przede wszystkim od rodzaju wcześniej stosowanego leczenia oraz jego efektywności. W świetle

odnalezionych rekomendacji klinicznych wydaje się, że leczenie schematami BVd i BPd będzie wprowadzane możliwie szybko, tj. najczęściej u chorych już w 2. linii leczenia.

W związku z powyższym należy rozważyć uwzględnienie w analizach przede wszystkim terapii objętych finansowaniem w ramach programu lekowego u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, jako optymalnego sposobu postępowania (ponadto jako terapię innowacyjną oceniane schematy z udziałem belantumabu mafodotinu również będą objęte podobnym sposobem finansowania w praktyce będą przejmowały udziały od innych licznych interwencji ujętych w programie lekowym).

Jako komparatory objęte finansowaniem na etapie leczenia analogicznym do wnioskowanego tj. począwszy od 2 linii leczenia należy wskazać schematy trój- i dwulekowe:

- **DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon)** – w drugiej do czwartej linii leczenia u chorych bez oporności na bortezomib;
- **DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon)** – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów;
- **KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon)** – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów, bez przeciwwskazań kardiologicznych;
- **Kd (karfilzomib + deksametazon)** – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów, bez przeciwwskazań kardiologicznych.

Należy przy tym wskazać, że schematy z lenalidomidem, jak **DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon)** i **KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon)**, biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną, tj. upowszechnienie stosowania lenalidomidu w pierwszej linii (refundacja w 1 linii od 1 marca 2021 r., spadek ceny lenalidomidu od maja 2022 r. ze względu na objęcie refundacją tańszych odpowiedników), a dodatkowo od stycznia 2023 r. lenalidomidu jako leczenia podtrzymującego u pacjentów po przeszczepie, należy spodziewać się w niedługim czasie pacjentów, u których dojdzie do progresji choroby w czasie leczenia lenalidomidem. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne w przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby podczas leczenia lenalidomidem, w pierwszej kolejności wybór kolejnej terapii powinien dotyczyć schematów bez tej substancji czynnej. Dlatego też, wydaje się, że w znacznej części populacji, tj. u pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem (w tym w ramach leczenia podtrzymującego) [a więc m.in. chorych stanowiących populację badania *DREAMM-8*] w przypadku

pierwszej wznowy/progresji, schematy KRd i DRd nie będą stanowiły rzeczywistego komparatora dla schematów zawierających belantamab mafodotin: BVd (belantamab mafodotin + bortezomib + deksametazon) lub BPd (belantamab mafodotin + bortezomib + deksametazon).

Jako komparatory objęte finansowaniem w dalszych etapach, tj. począwszy od 3 linii leczenia należy wskazać schematy trójkowe:

- **EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon)** – od trzeciej linii leczenia, po schematach zawierających lenalidomid i inhibitor proteasomu, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów;
- **IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon)** – od trzeciej linii leczenia, po schematach zawierających lenalidomid i inhibitor proteasomu, bez oporności na pomalidomid, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów i czynnością nerek.

Jako komparatory objęte finansowaniem w dalszych etapach, tj. począwszy od 4 linii leczenia należy wskazać przeciwciała bispecyficzne, gdy zastosowano lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów:

- **Tec (teklistamab);**
- **Elra (elranatamab);**
- **Tal (talkwetamab).**

Dodatkowo jako komparator należy wskazać schemat stanowiący grupę kontrolną w badaniu rejestracyjnym (celem szerszej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz możliwości wykonania porównania pośredniego), czyli **PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon)** – od drugiej linii leczenia u chorych leczonych schematem zawierającym lenalidomid.

IRd (iksazomib + lenalidomid + deksametazon) jest finansowany w programie lekowym od drugiej do linii leczenia u pacjentów z brakiem oporności na lenalidomid, jednak jest to schemat zarezerwowany dla wąskiej populacji chorych z grupy wysokiego ryzyka, wyłącznie gdy stwierdza się obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka [del(17p), t(4;14) lub t(14;16)] i nie stanowi właściwego komparatora.

Rozważając tak szeroki zakres potencjalnych komparatorów należy mieć na uwadze, że brak jest badań porównujących bezpośrednio większość wskazanych interwencji ze schematami BVd i BPd. Dodatkowo, dane pochodzące z badań pierwotnych porównujących różne schematy leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego tworzą odrębne sieci analityczne. Jedna z nich koncentruje się wokół terapii opartej na lenalidomidzie z deksametazonem (Rd), druga skupia się na połączeniu bortezomibu z deksametazonem (Vd), a trzecia na połączeniu pomalidomidu z deksametazonem (Vd).

Na ocenę skuteczności leczenia tej choroby wpływają istotne czynniki, takie jak zróżnicowane cechy pacjentów oraz odmienne definicje punktów końcowych. Do tych czynników należą m.in.: wiek pacjentów, ich sprawność fizyczna (np. według skali ECOG), obecność chorób współistniejących, liczba uprzednio zastosowanych linii terapii, występowanie oporności na inhibitory proteasomu lub leki immunomodulujące, ryzyko cytogenetyczne, stopień zaawansowania choroby, obecność zmian pozaszpikowych oraz sposób oceny przeżycia wolnego od progresji lub czasu do progresji. Należy również wziąć pod uwagę różnice w projektach badań klinicznych, takie jak możliwość przechodzenia pacjentów między ramionami badania (*cross-over*) czy zastosowanie zaślepienia (*Cope 2020, Davies 2022*). Mając na uwadze powyżej omówione ograniczenia, w ramach analizy klinicznej zostanie podjęta próba porównania ocenianych schematów z wszystkimi wskazanymi wyżej potencjalnymi komparatorami. Jako jedno z podejść umożliwiających częściowe zniesienie ograniczeń związanych z heterogennością poszczególnych badań w zakresie metodyki i populacji w przypadku braku porównań *head-to-head* należy przyjąć ocenę wyników korygowanych porównań (np. MAIC). Alternatywnie można wykonać porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej NMA. W związku z tym celem wyłącznie oceny możliwości stworzenia wiarygodnej sieci zależności należy uwzględnić dodatkowe schematy dwulekowe (nieobjęte finansowaniem w ramach programu lekowego): Vd (bortezomib + deksametazon), Rd (lenalidomid + deksametazon) oraz Pd (pomalidomid + deksametazon).

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

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

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

Szpiczak plazmocytowy jest nieuleczalną chorobą, w której ostatecznie prawie wszyscy pacjenci doświadczają kolejnych nawrotów i/lub oporności na stosowane leczenie i otrzymują kolejne linie terapii. Nawet jeśli pierwsza linia leczenia okaże się bardzo skuteczna, prędzej czy później dojdzie do nawrotu

lub progresji. Po każdym z nich czas odpowiedzi na leczenie skraca się, a choroba z biegiem czasu postępuje coraz szybciej (*HematoKoalicja 2022*). Z tego względu ocenie poddaje się również takie punkty końcowe jak: czas do wystąpienia odpowiedzi, trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, z ang. *duration of response*), czas do drugiej progresji choroby (PFS2, z ang. *2nd progression-free survival*),.

Surogatowym wskaźnikiem skuteczności, umożliwiającym monitorowanie skuteczności stosowanego leczenia przeciwszpczakowego na każdym jego etapie, jest ocena odpowiedzi na leczenie zgodna z kryteriami IMWG z 2006 r., zaktualizowanymi w 2014 r. (*PGSz 2022/2023*). Celem leczenia indukującego jest uzyskanie maksymalnie głębokiej odpowiedzi przed etapem mobilizacji komórek krwiotwórczych, optymalnie co najmniej bardzo dobrej częściowej remisji (VGPR; *PTOK 2020*; kategorie odpowiedzi opisano w rozdz.2.9.1). Ponadto w 2016 roku rekomendacje IMWG uzupełniono o kategorię minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*), której nieobecność (negatywizacja – MRD(-)) oznacza uzyskanie odpowiedzi głębszej niż konwencjonalnie zdefiniowana CR lub sCR (*PGSz 2022/2023*).

Mając na uwadze przytoczone wyżej cele leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego oraz zalecenia EMA, FDA i *International Myeloma Workshop*, jako główne punkty końcowe planowanego przeglądu systematycznego przyjęto następujące wyniki: OS, PFS, PFS2, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR), odpowiedź na leczenie (z wyodrębnieniem kategorii odpowiedzi wyróżnionych przez IMWG i zalecanych do stosowania w ocenie wyników leczenia przez PTHiT-PGSz, tj: sCR, CR, VGPR, PR, SD i PD, gdzie pożądanym wynikiem leczenia jest uzyskanie jak najgłębszej odpowiedzi, najlepiej sCR, co najmniej PR), DOR, a także, dodatkowo, nieobecność (negatywizacja) MRD.

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

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (*Atkins 2004*).

Tabela 27. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	MM w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych
Przeżycie bez progresji choroby (PFS),, czas do drugiej progresji choroby (PFS2)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	- Bezpośredni związek z głównym celem leczenia; - związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji po kolejnych liniach leczenia oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub postępowania paliatywnego; - związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.
Odpowiedź na leczenie (sCR, CR, VGPR, PR, SD i PD), czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz kontrola choroby, negatywizacja MRD	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	- Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – ocena stabilizacji choroby lub wystąpienia odpowiedzi na leczenie - Ocenie należy poddać: odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami IMWG
Jakość życia (HRQoL)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	MM jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub paliatywnego. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

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

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Blenrep w schematach BPd i BVd w leczeniu opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (Higgins 2024).

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

Tabela 28. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- dorośli (wiek ≥ 18 lat) - stan sprawności 0-2 według skali ECOG; - rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego; - zastosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytoowego - uprzednie leczenie ≥ 1 linią leczenia - uprzednie leczenie lenalidomidem [dot. wyłącznie chorych kwalifikowanych do schematu BPd]	- dzieci i młodzież (wiek < 18 lat) - brak uprzedniego leczenia MM - obecność przeciwwskazań do stosowania leku/leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego;
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	- belantamab mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd); - belantamab mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)	- belantamab mafodotin w monoterapii lub stosowany w skojarzeniach innych niż oceniane - dawkowanie niezgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	• DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) – w drugiej do czwartej linii leczenia u chorych bez oporności na bortezomib • PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon) – od drugiej linii leczenia, po schematach zawierających lenalidomid • DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon) – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów • KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon) – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów, bez przeciwwskazań kardiologicznych • Kd (karfilzomib + deksametazon) – w drugiej do czwartej linii leczenia, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów, bez przeciwwskazań kardiologicznych • EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon) – od trzeciej linii leczenia, po schematach zawierających lenalidomid i inhibitor proteasomu, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów • IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon) – od trzeciej linii leczenia, po schematach zawierających lenalidomid i inhibitor proteasomu, bez oporności na pomalidomid, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów i czynnością nerek • Tec (teklistamab) – od 4 linii leczenia, po leku immunomodulującym, inhibitorze proteasomu oraz przeciwciale anty-CD38, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów • Elra (elranatamab) – od 4 linii leczenia, po leku immunomodulującym, inhibitorze proteasomu oraz przeciwciale anty-CD38, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów • Tal (talkwetamab) – od 4 linii leczenia, po leku immunomodulującym, inhibitorze proteasomu oraz przeciwciale anty-CD38, u chorych z odpowiednią liczbą neutrofilów • dopuszczano dodatkowe komparatory techniczne w porównaniu pośrednim umożliwiające stworzenie sieci zależności (bortezomib + deksametazon [Vd], lenalidomid + deksametazon [Rd], pomalidomid + deksametazon [Pd])	• dawkowanie niezgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- skuteczność kliniczna: - przeżycie całkowite (OS), - przeżycie bez progresji (PFS), Przeżycie bez progresji podczas kolejnej linii leczenia (PFS2), - odpowiedź na leczenie (sCR, CR, VGPR, PR, SD i PD), czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR), czas trwania odpowiedzi (DOR), - nieobecność (negatywizacja) MRD - jakość życia (PROs) - bezpieczeństwo	- analiza farmakokinetyki/farmakodynamiki - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<u>BPd i BVd</u>: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo oraz skorygowane porównania pośrednie <u>Porównanie pośrednie</u>: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną w formie pełnotekstowej umożliwiające stworzenie wiarygodnej sieci zależności	- badania wczesnej, I/II fazy - badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (nie dotyczy skorygowanych porównań pośrednich)

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

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Blenrep w schematach BPd i BVd w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY)

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Blenrep w schematach BPd i BVd w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Blenrep w schematach BPd i BVd. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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

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

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej

Tabela 29. Klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej wykorzystywana klinicznie (*Giannopoulos 2025, PGSz 2022/2023*).

Nowotwory wywodzące się z komórki plazmatycznej	Warianty
Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, z ang. <i>monoclonal gammopathy of undermined significance</i>)	
Szpiczak plazmatyczno-komórkowy	Szpiczak bezobjawowy (tlący) (SMM, z ang. <i>smouldering mutiple myeloma</i> ; AMM, <i>asymtomatic mutiple myeloma</i>)
	Szpiczak niewydzielający (NSMM, z ang. <i>non-secretory mutiple myeloma</i>)
	Białaczka plazmatyczno-komórkowa (PCL, z ang. <i>plasma cell leukemia</i>)
Guz plazmatyczno-komórkowy	Izolowany szpiczak kości
	Pozakostny (pozaszpikowy) guz plazmatyczno-komórkowy
Choroby z odkładania immunoglobulin	Amyloidozą pierwotną
	Choroby łańcuchów lekkich i łańcuchów ciężkich
Szpiczak z osteosklerozą (zespół POEMS)	

10.2 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

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

Tabela 30. Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Klasyfikacja siły zaleceń	
PGSz 2025 [PGSz 2025]	-
Jakość dowodów naukowych	
PTOK 2020 [PTOK 2020]	- I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją - II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru) - III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych - IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów
	Kategorie rekomendacji - A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce - B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce - C – wskazania określone indywidualnie
Poziomy wiarygodności dowodów (Levels of Evidence)	
EHA-EMN 2025 [EHA-EMN 2025]	- I- Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności. - II- Prospektywne badania kohortowe. Małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) albo metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością.
BLNREP® (belantamab mafodotin)	w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

	• III- Retrospektywne badania kohortowe lub badania typu przypadek–kontrola. • IV- Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. • V- Badania bez grupy kontrolnej, pojedyncze opisy przypadków, opinie ekspertów (najniższy poziom dowodów).
	Stopnie zaleceń (<i>Grades of Recommendation</i>) • A- Silne dowody skuteczności przy istotnych korzyściach klinicznych — zdecydowanie zalecane. • B- Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi — ogólnie zalecane. • C- Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka/niekorzystnych skutków (działań niepożądanych, kosztów itp.) — opcjonalne. • D- Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny efekt — ogólnie niezalecane. • E- Silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny efekt — nigdy niezalecane.
EMN 2025 [EMN 2025]	-
	Kategorie dowodów naukowych i konsensusu (<i>NCCN Categories of Evidence and Consensus</i>) • 1- Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe • 2A- Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe • 2B- Konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe • 3- Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, eksperci NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe
NCCN 2025 [NCCN 2.2026]	
	Kategorie preferencji (<i>NCCN Categories of Preference</i>) • Interwencja preferowana • Inna rekomendowana interwencja • Interwencja przydatna w określonych sytuacjach klinicznych • Zastosowanie wszystkich interwencji rekomendowanych zgodnie z w/w kategoriami preferencji jest uważane za właściwe
	Poziom dowodów • I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności
IMWG 2021 [IMWG 2021]	
IMWG 2024 [IMWG 2024]	
IMWG 2024 [IMWG 2024a]	Siła rekomendacji • A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane • B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane • C — Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nieprzewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto­wego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

IMWG 2025 [IMWG 2025]	IMWG zwołał w marcu 2024 roku panel 30 ekspertów w celu przeglądu, podsumowania i interpretacji istniejących danych oraz – tam, gdzie było to możliwe – sformułowania praktycznych zaleceń dotyczących leczenia. Eksperci zostali podzieleni na zespoły odpowiedzialne za analizę danych dla konkretnych podsekcji, koncentrując się na pierwszej zastosowanej immunoterapii i opisując wyniki terapii kolejnych (np. bispecyficzne przeciwciała celujące w BCMA po terapii CAR T-komórkami celującymi w BCMA). Do analizy włączono dane pochodzące z prospektywnych badań klinicznych oraz rzeczywistych obserwacji klinicznych, opublikowanych w recenzowanych czasopismach lub przedstawionych w formie streszczeń na konferencjach. Dane zostały uporządkowane według pierwszej zastosowanej immunoterapii, a wyniki terapii sekwencyjnych zestawiono w dedykowanych tabelach. W razie potrzeby kontaktowano się z autorami publikacji celem uzyskania dodatkowych informacji. Na podstawie raportów poszczególnych zespołów opracowano wstępny dokument, który był następnie rozwijany podczas serii telekonferencji. Końcowa wersja dokumentu zawiera: podsumowanie dostępnych dowodów naukowych oraz 9 konsensusowych zaleceń dotyczących praktyki klinicznej.
Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>)	
- I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności - II – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością - III – prospektywne badania kohortowe - IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne - V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	
EHA-ESMO 2021 [EHA-ESMO 2021, EHA-ESMO 2022]	Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i>) - A – silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną- silna rekomendacja - B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią- ogólnie rekomendowane - C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie - D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane - E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana
SITC 2020 [SITC 2020]	Konsensus zdefiniowano jako zgodność ≥ 75% członków panelu eksperckiego.
Panel ekspertów belgijskich 2020 (Vekemans 2020)	-

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

10.3 Opis komparatora

10.3.1 Standardowy schemat dawkowania komparatorów

W poniższej tabeli przedstawiono standardowe, opisywane w literaturze planowe dawkowanie schematów/terapii wskazanych jako komparatory dla schematów BPd i BVd, zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego. Przyjęto, że dawkowanie to jest w tej chwili obowiązujące w praktyce klinicznej w Polsce, pomimo stwierdzanych różnic w odniesieniu do schematu Kd względem dawkowania ujętego w najbardziej aktualnych Charakterystykach Produktów Lekowych. Przedstawiono również dawkowanie przykładowych schematów z bendamustyną (BBD, BTP), określone wg wytycznych PGSz 2025.

Tabela 31. Planowe dawkowanie komparatorów.

Schemat	Substancja	Dawka	Droga podania	Dni podania	Długość cyklu
DRd	daratumumab	16 mg/kg i.v. 1 800 mg s.c.	i.v. lub s.c.	co 7 dni w cyklu 1 oraz 2, co 14 dni w cyklach 3-6, następ- nie co 28	28 dni
	lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21	
	deksametazon	40 mg/tydzień (20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat)	p.o.	1, 8, 15, 22	
DVD	daratumumab	16 mg/kg i.v. 1 800 mg s.c.	i.v. lub s.c.	co tydzień przez 8 tygodni, co 2 tygodnie (tygodnie 9-24) i co 4 tygodnie (od tygodnia 25 do progresji)	21-dni, od 25 tygo- dnia 28 dni do progresji
	bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c. lub i.v.	1, 4, 8, 11 1, 8 od cyklu 9	
	deksametazon	20 mg (20 mg/tydzień u pa- cjentów w wieku > 75 lat)	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
EloPd	elotuzumab	10 mg/kg mc 20 mg/ kg mc od cyklu 3	i.v.	1, 8, 15, 22 1, 15 od cyklu 3	28 dni, do progresji
	pomalidomid	4 mg	p.o.	1-21	
	deksametazon- premedykacja	36 mg (16 mg >75 r.ż.)	p.o. lub i.v.	28 mg (8 mg >75 r.ż.) p.o., 3- 24 godziny przed elotuzuma- bem i 8 mg i.v. 45-90 minut przed elotuzumabem	
	deksametazon	40 mg (20 mg > 75 r.ż.)	p.o.	8 oraz 22 cyklu 3 oraz kolej- nych 1, 8, 15, 22	
	iksazomib	4 mg	p.o.	1, 8, 15,	
IRd	lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21	28 dni, do progresji
	deksametazon	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schemat	Substancja	Dawka	Droga podania	Dni podania	Długość cyklu
IsaPd	izatuksymab	10 mg/kg	i.v.	1, 8, 15, 22 1, 15 od 2 cyklu	28 dni, do progresji
	pomalidomid	4 mg	p.o.	1-21	
	deksametazon	40 mg 20 mg >75 r.ż.	p.o. lub i.v.	1, 8, 15, 22	
Kd ¹	karfilzomib	20 mg/m ² dzień 1 cyklu 1 70 mg/m ² dzień 1, 8, 15 cyklu 1 oraz 1, 8, 15 cyklu 2	i.v.	1, 8, 15	28 dni, do progresji
	deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 8, 15 wszystkie cykle oraz 22 cykle 1-9	
KRd	karfilzomib	20 mg/m ² pc. dzień 1. i 2. cyklu 1 27 mg/m ² pc. od dnia 8. cyklu 1.	i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16 (cykle 1-12) 1, 2, 15, 16 (cykl 13 i kolejne)	28 dni, do progresji
	lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21	
	deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	1, 8, 15, 22	
Pd	pomalidomid	4 mg	p.o.	1-21	28 dni, do progresji/ nietolerancji
	deksametazon	40 mg (20 mg > 75 r.ż.)	p.o.	1, 8, 15, 22	
PVd	pomalidomid	4 mg	p.o.	1-14	21 dni, do progresji/ nietolerancji
	bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11 (1 i 8 od 9 cyklu)	
	deksametazon	20 mg (10 mg > 75 r.ż.)	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (1, 2, 8, 9 od 9 cyklu)	
Tec	teklistamab	1,5 mg/ kg po 2 dawkach <i>step up</i>	s.c.	co 7 dni	28 dni, do progresji
Elra	elranatamab	76 mg po dawce <i>step up</i> 12 mg 32 mg	s.c.	co 7 dni w tygodniach 1-24 co 14 dni w tygodniach 25-48 co 28 dni od tygodnia 49 (u chorych z co najmniej PR)	28 dni
Tal	talkwetamab	0,4 mg co tydzień lub 0,8 mg co 14 dni po dawkowaniu <i>step up</i> 0,01 mg/kg – 0,06 mg/kg	s.c.		
BBD	bendamustyna	70 mg/m ²	i.v.	1, 8	28 dni, do 4 cykli
	bortezomib	1,3 mg/m ²	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11	
	deksametazon	20 mg	p.o.	1-4, 8-11	
BTP	bendamustyna	70 mg/m ²	i.v.	1, 2	28 dni, do 10 cykli
	talidomid	100 mg	p.o.	stosowanie ciągłe	
	prednizon	100 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

- 1 zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 123 mg). Karfilzomib jest podawany w dawce 20 mg/m² w dniach 1-2 cyklu 1 i dawce 56 mg/m² w dniach 8-9 i 15-16 cyklu 1 oraz dniach 1-2, 8-9, 15-16 cyklu 2. Deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg w 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., i 23. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni. Deksametazon należy podać w czasie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem produktu Kyprolis.

10.3.2 Charakterystyki produktów leczniczych

W poniższych podrozdziałach zamieszczono Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających substancje czynne będące składowymi schematów wskazanych jako potencjalne komparatory dla terapii jako komparatory dla schematów BPD i BVD: DVd, PVd, KRd, Kd, EloPd, IsaPd, DRd, IRd, KRd, Pd, PVd oraz terapie Tec, Elra, Tal. W opisie posłużono się ChPL leków, które są refundowane ze środków publicznych w ramach wspominanych schematów w aktualnie obowiązującym programie lekowym.

10.3.2.1 Opis komparatora – schemat DRd i DVd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Darzalex z dnia 4 sierpnia 2025 r. (*ChPL Darzalex 2025*), w której przedstawiono dawkowanie dla schematu DRd i DVd.

Tabela 32. Opis komparatora –schemat DRd i DVd.

Opis komparatora –schemat DRd i DVd	
Zagadnienia rejestracyjnej	Janssen-Cilag International NV
	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Turnhoutseweg 30
	B-2340 Beerse
	Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	EU/1/16/1101/001
	EU/1/16/1101/002
	EU/1/16/1101/003
	EU/1/16/1101/004
Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2016 r.
	Data przedłużenia pozwolenia: 6 stycznia 2022 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 4 sierpnia 2025 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory CD38 (Klaster różnicowania 38),
Kod ATC	L01FC01
Dostępne preparaty	DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	DARZALEX 1 800 mg roztwór do wstrzykiwań
	Właściwości farmakodynamiczne
	Mechanizm działania

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat DRd i DVD

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, 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.

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

Daratumumab indukował apoptozę w warunkach *in vitro* po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto, daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cyklazy i stymulując aktywność hydrolazy. Znaczenie tych działań *in vitro* nie jest do końca poznane w warunkach klinicznych ani nie wiadomo jakie są ich implikacje na rozwój komórek nowotworowych

Działanie farmakodynamiczne

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

Immunogenność

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

Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat DRd i DVd

Dokonano czterech analiz farmakokinetyki populacyjnej, by opisać właściwości farmakokinetyczne daratumumabu i ocenić wpływ współzmiennych na dystrybucję daratumumabu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Analiza 1 (n=223) dotyczyła pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w monoterapii, podczas gdy analiza 2 (n=694), analiza 3 (n=352) i analiza 4 (n=355) zostały przeprowadzone u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali daratumumab w terapiach skojarzonych. Analiza 2 obejmowała 694 pacjentów (n=326 otrzymujących lenalidomid-deksametazon; n=246 bortezomib-deksametazon; n=99 pomalidomid-deksametazon; n=11 bortezomib-melfalan-prednizon; i n=12 bortezomib-talidomid-deksametazon), analiza 3 obejmowała 352 pacjentów (bortezomib-melfalan-prednizon), a analiza 4 obejmowała 355 pacjentów (lenalidomid-deksametazon).

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów*Wiek i płeć*

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat DRd i DVD									
Wskazanie	Rasa Na podstawie czterech niezależnych analiz populacyjnych PK u pacjentów otrzymujących monoterapię daratumumabem lub różne terapie skojarzone (analizy 1-4), ekspozycja na daratumumab była podobna pomiędzy osobami rasy białej (n=1 371) i innych ras (n=242). Produkt leczniczy DARZALEX jest wskazany: • w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, • w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, • w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, • w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.								
	Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji. Przed i po infuzji daratumumabu należy podać produkty lecznicze w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. <i>infusion related reactions</i>, IRR). <u>Schemat dawkowania w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat cyklu 4-tygodniowego) i w monoterapii</u> Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg masy ciała, podawana w dożylnym wlewie, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli								
	<table><tr><th>Tygodnie</th><th>Schemat</th></tr><tr><td>Tygodnie: 1. do 8.</td><td>raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)</td></tr><tr><td>Tygodnie: 9. do 24^a</td><td>co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)</td></tr><tr><td>Od 25. tygodnia do progresji choroby^b</td><td>co 4 tygodnie</td></tr></table> a- Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu; b- Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu Deksametazon należy podawać w dawce 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat). W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, patrz punkt 5.1 i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.		Tygodnie	Schemat	Tygodnie: 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)	Tygodnie: 9. do 24 ^a	co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)	Od 25. tygodnia do progresji choroby ^b
Tygodnie	Schemat								
Tygodnie: 1. do 8.	raz w tygodniu (w sumie 8 dawek)								
Tygodnie: 9. do 24 ^a	co 2 tygodnie (w sumie 8 dawek)								
Od 25. tygodnia do progresji choroby ^b	co 4 tygodnie								
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 zalecanych dla tej drogi podawania. Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, a pierwsza dawka powinna zostać podana w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji. Ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek, aby upewnić się, że pacjentowi zostanie podana odpowiednia postać (dożylna lub podskórna) i właściwa, zalecana dla danej postaci dawka. W przypadku pacjentów otrzymujących obecnie daratumumab w postaci dożylnej, DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może być stosowany jako alternatywa dożylnej postaci daratumumabu, począwszy od następnej zaplanowanej dawki. Przed i po wstrzyknięciu daratumumabu należy podać produkty lecznicze w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. <i>infusion related reactions</i>, IRR). <u>Schemat dawkowania w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub pomalidomidem i deksametazonem (schemat cyklu 4-tygodniowego) i w monoterapii</u> Zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli								
	<table><tr><th>Tygodnie</th><th>Schemat</th></tr></table>		Tygodnie	Schemat					
Tygodnie	Schemat								

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat DRd i DVd

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

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

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

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

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

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

Szybkości infuzji

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

Tabela 33. Szybkość infuzji produktu leczniczego Darzalex (16 mg/kg mc.).

	Objętość rozcieńczenia	Wstępna szybkość (pierwsza godzina)	Szybkość zwiększania ^a	Maksymalna szybkość
<u>Infuzja w tygodniu 1.</u>				
Opcja 1 (infuzja pojedynczej dawki)				
Tydzień 1. dzień 1. (16 mg/kg mc.)	1 000 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę

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

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

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

a- Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 3 tygodnie podaje się w 9. tygodniu;

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

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

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

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

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

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

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

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

Pominięcie dawki

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

Modyfikacje dawki

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat DRd i DVd

Opcja 2 (infuzja rozdzielonej dawki)				
Tydzień 1. dzień 1. (8 mg/kg mc.)	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę
Tydzień 1. dzień 2. (8 mg/kg mc.)	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę
<u>Infuzja w tygodniu 2 (16 mg/kg mc.)^b</u>	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę
<u>Kolejne infuzje (od tygodnia 3., 16 mg/kg mc.)^c</u>	500 ml	100 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę

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

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

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

Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją

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

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

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

- Stopień 1-2 (łagodny do umiarkowanego): Gdy objawy ustąpią, można wznowić infuzję z szybkością nie większą niż połowa szybkości podawania, przy której wystąpiła IRR. Jeśli u pacjenta nie wystąpią żadne dalsze objawy IRR, można stopniowo zwiększać szybkość infuzji, wg odpowiednich stopni i przedziałów czasowych, uzasadnionych klinicznie, do maksymalnej szybkości 200 ml/godz..

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. W razie toksyczności hematologicznej może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy.

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

Produkty lecznicze zalecane do jednoczesnego stosowania

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

- kortykosteroid (długodziałający lub o średnim czasie działania).
 - Monoterapia: metyloprednizolon 100 mg lub równoważną dawkę innego kortykosteroidu. Po drugim wstrzyknięciu dawkę kortykosteroidu można zmniejszyć do 60 mg metyloprednizolonu.
 - Terapia skojarzona: deksametazon 20 mg (lub odpowiednik), podawany przed każdym wstrzyknięciem produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych. Gdy w schemacie podstawowym znajduje się deksametazon, jego dawka terapeutyczna będzie zastępować premedykację w dniach podania produktu leczniczego DARZALEX. Nie należy podawać dodatkowych kortykosteroidów, wchodzących w skład schematu podstawowego (np. prednizonu), w dniach podania produktu leczniczego DARZALEX, gdy pacjent otrzymał deksametazon (lub odpowiednik) w premedykacji.
- leki przeciwbólowe (paracetamol 650 do 1000 mg)
- leki przeciwhistaminowe (doustnie lub dożylnie difenhydramina 25 do 50 mg lub lek równoważny).

Produkty lecznicze podawane po wstrzyknięciu

W celu zmniejszenia ryzyka późnych IRR należy po wstrzyknięciu podać:

- Monoterapia: przez dwa dni, po każdym wstrzyknięciu (zaczynając od dnia po wstrzyknięciu) należy podawać doustny kortykosteroid (20 mg metyloprednizolonu lub równoważną dawkę kortykosteroidu o średnim czasie działania lub długodziałającego, zgodnie z lokalnymi standardami).

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat DRd i DVd

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

Pominięcie dawki

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

Modyfikacje dawki

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. W razie toksyczności hematologicznej może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy.

Zalecane towarzyszące produkty leczniczeProdukty lecznicze podawane przed infuzją

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

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

Produkty lecznicze podawane po infuzji

- Terapia skojarzona: należy rozważyć podanie małej dawki doustnej metyloprednizolonu (≤ 20 mg) lub odpowiednika dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX. Jednakże, jeśli dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX podawany jest kortykosteroid wchodzący w skład schematu podstawowego (np. deksametazon, prednizon), podawanie dodatkowych produktów leczniczych po infuzji może nie być konieczne.

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

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

Zapobieganie reaktywacji wirusa półpaśca

Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.

Szczególne grupy pacjentówZaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

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

Masa ciała (>120 kg)

Ograniczona liczba pacjentów o masie ciała >120 kg była badana przy użyciu stałej dawki (1 800 mg) produktu DARZALEX roztwór do wstrzykiwań

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat DRd i DVd

W celu zmniejszenia ryzyka późnych IRR należy podać:

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

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

Zapobieganie reaktywacji wirusa półpaśca

Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzano badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki, nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

DARZALEX jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Jest podawany w dożylniej infuzji po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań.

podskórnych i nie ustalono skuteczności u tych pacjentów. Obecnie nie zaleca się dostosowywania dawki w zależności od masy ciała.

Sposób podawania

Produkt leczniczy DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, w dawkach właściwych dla tej drogi podawania.

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

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

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

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

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat DRd i DVD

Przeciwwskazania Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. <u>Możliwość identyfikacji produktu</u> W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę oraz numer serii podanego produktu leczniczego. <u>Reakcje związane z infuzją</u> DARZALEX może powodować ciężkie IRR, w tym reakcje anafilaktyczne. Reakcje te mogą zagrażać życiu; odnotowano przypadki śmiertelne. Należy obserwować wszystkich pacjentów w trakcie infuzji pod kątem występowania IRR. U pacjentów, u których wystąpią IRR jakiegokolwiek stopnia, należy po infuzji kontynuować obserwację, aż do ustąpienia objawów. W badaniach klinicznych, u około połowy pacjentów leczonych produktem leczniczym DARZALEX zgłaszano IRR. Większość IRR wystąpiło podczas pierwszej infuzji i były one stopnia 1.-2.. Cztery procent wszystkich pacjentów miało IRR podczas więcej niż jednej infuzji. Występowały ciężkie reakcje, obejmujące skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadciśnienie tętnicze, obrzęk krtani i płuc. Objawy głównie obejmowały zatkanie nosa, kaszel, podrażnienie gardła, dreszcze, wymioty i nudności. Rzadziej występowały: świszczący oddech, alergiczny nieżyt nosa, gorączka, dyskomfort w klatce piersiowej, świąd i niedociśnienie tętnicze. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia IRR, należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym DARZALEX, premedykować pacjentów z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów. Należy przerwać infuzję produktu leczniczego DARZALEX w razie wystąpienia IRR o jakimkolwiek nasileniu i w razie potrzeby należy wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne/leczenie wspomagające w celu zminimalizowania IRR. U pacjentów z IRR stopnia 1., 2. lub 3. szybkość infuzji należy zmniejszyć przy jej wznowieniu. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji związanej z infuzją (stopnia 4.), należy natychmiast rozpocząć odpowiednią akcję resuscytacyjną. Należy natychmiast i trwale przerwać leczenie produktem leczniczym DARZALEX. By zmniejszyć ryzyko późnych IRR, należy po infuzjach produktu leczniczego DARZALEX podawać wszystkim pacjentom doustne kortykosteroidy. Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, aby zapobiec ewentualnym powikłaniom oddechowym, należy rozważyć zastosowanie po infuzji np. wziewnych kortykosteroidów, krótko- i długodziałających leków rozszerzających oskrzela. <u>Neutropenia/trombocytopenia</u> DARZALEX może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii.	<u>Identyfikowalność</u> W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. <u>Reakcje związane z infuzją (<i>Infusion-related reactions</i>, IRR)</u> DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może powodować ciężkie i (lub) poważne IRR, w tym reakcje anafilaktyczne. W badaniach klinicznych, około 9% (74/832) pacjentów doświadczyło IRR. Większość IRR wystąpiło po pierwszym wstrzyknięciu i były one stopnia 1-2. IRR występujące przy kolejnych wstrzyknięciach stwierdzano u 1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia IRR po wstrzyknięciu produktu DARZALEX wyniosła 3,2 godziny (zakres 0,15-83 godzin). Większość IRR wystąpiła w dniu leczenia. Późniejsze IRR wystąpiły u 1% pacjentów. Objawy przedmiotowe i podmiotowe IRR mogą obejmować objawy ze strony układu oddechowego, takie jak: przekrwienie błony śluzowej nosa, kaszel, podrażnienie gardła, alergiczny nieżyt nosa, świszczący oddech, a także gorączkę, ból w klatce piersiowej, świąd, dreszcze, wymioty, nudności i niedociśnienie. Wystąpiły ciężkie reakcje, w tym: skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadciśnienie i tachykardia. Należy premedykować pacjentów z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów a także obserwować i konsultować pod kątem IRR, szczególnie podczas pierwszego i drugiego wstrzyknięcia. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji (stopnia 4.), należy natychmiast wdrożyć odpowiednie działania. Należy natychmiast i trwale przerwać leczenie produktem leczniczym DARZALEX. By zmniejszyć ryzyko późnych IRR, należy po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX podawać wszystkim pacjentom doustne kortykosteroidy. Pacjenci z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie mogą po wstrzyknięciu wymagać podania dodatkowych produktów leczniczych, aby zapobiec powikłaniom oddechowym. U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc należy rozważyć zastosowanie po wstrzyknięciu produktów leczniczych (np. krótko i długo działających leków rozszerzających oskrzela i wziewnych kortykosteroidów). <u>Neutropenia/trombocytopenia</u> DARZALEX może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii.
--	--	---

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPD)

Opis komparatora –schemat DRd i DVd

Należy okresowo w trakcie terapii badać całkowitą liczbę krwinek, zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych stosowanych w schemacie podstawowym. Należy obserwować pacjentów z neutropenią, czy nie występują objawy zakażenia. Może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego DARZALEX, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. Można rozważyć leczenie wspomagające z zastosowaniem przetoczeń krwi lub podaniem czynników wzrostu.

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

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

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

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

Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi

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

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

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

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

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

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

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

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

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

Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi

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

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów leczonych produktem DARZALEX stwierdzano reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach zakończoną zgonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem DARZALEX, należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV. U pacjentów z pozytywnymi wynikami badań serologicznych na obecność HBV należy monitorować kliniczne i laboratoryjne

Opis komparatora –schemat DRd i DVd	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<u>Substancje pomocnicze</u> Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (E420). Pacjentom z wrodzoną nietolerancją fruktozy (ang. <i>hereditary fructose intolerance</i>, HFI) nie należy podawać tego produktu leczniczego, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Przed podaniem tego produktu leczniczego należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący objawów HFI u każdego pacjenta.
	objawy reaktywacji HBV, w trakcie i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem DARZALEX. Należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi a w razie potrzeby klinicznej rozważyć konsultację ze specjalistą z dziedziny chorób wątroby. U pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja HBV podczas stosowania produktu leczniczego DARZALEX, należy wstrzymać leczenie produktem DARZALEX i wdrożyć odpowiednie leczenie. Wznowienie leczenia produktem DARZALEX u pacjentów, u których reaktywacja HBV jest odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarami posiadającymi doświadczenie w leczeniu WZW B. <u>Masa ciała (> 120 kg)</u> Istnieje możliwość zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych u pacjentów o masie ciała >120 kg). <u>Substancje pomocnicze</u> Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) nie powinni otrzymywać tego produktu leczniczego. Ten produkt leczniczy zawiera również mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

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

10.3.2.1.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** oraz w załącznikach 10.4 i **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

10.3.2.2 Opis komparatora – schemat EloPd

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Tabela 34. Opis komparatora –schemat EloPd.

Opis komparatora –schemat EloPd	
Zagadnienia rejestracyjnej	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu EU/1/16/1088/001-002
	Daty Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maja 2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 grudnia 2020 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 29 lutego 2024 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami
	Kod ATC L01FX08
	Dostępne preparaty Empliciti 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Empliciti 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> Elotuzumab jest immunostymulującym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, którego działanie jest specyficznie ukierunkowane na białko należące do rodziny cząsteczek sygnalizujących aktywację limfocytów 7 (SLAMF7). Ekspresja białka SLAMF7 jest bardzo wysoka w komórkach szpiczaka mnogiego, niezależnie od nieprawidłowości cytogenetycznych. Ekspresja białka SLAMF7 jest obserwowana również w komórkach NK (ang. <i>natural killer</i>, NK), prawidłowych komórkach plazmatycznych i innych komórkach układu odpornościowego, w tym w niektórych podgrupach limfocytów T, monocytach, limfocytach B, makrofagach i pDC (plazmocytoidalne komórki dendrytyczne), lecz nie jest wykrywana w prawidłowych tkankach mięszkowych ani krwiotwórczych komórkach macierzystych. Elotuzumab bezpośrednio aktywuje komórki NK zarówno poprzez szlak SLAMF7, jak i receptory Fc, wzmacniając działanie przeciwszpiczakowe w warunkach in vitro. Działanie elotuzumabu jest również skierowane na białko SLAMF7 w komórkach szpiczakowych i przez interakcję z receptorami Fc na specyficznych komórkach układu immunologicznego przyczynia się do zabijania komórek szpiczakowych na drodze cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>, ADCC), w której pośredniczą komórki NK i na drodze fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>macrophage mediated antibody dependant cellular phagocytosis</i> - ADPC), w której uczestniczą makrofagi. W modelach nieklinicznych elotuzumab wykazywał działanie synergiczne, gdy był stosowany w połączeniu z lenalidomidem, pomalidomidem lub bortezomibem.
	Właściwości farmakokinetyczne
BLENREP® (belantamab mafodotin)	w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat EloPd

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Specjalne populacje

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

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby oceniano farmakokinetykę elotuzumabu stosowanego w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (badanie CA204007) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu (klasyfikowanym na podstawie wartości CrCl). Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę elotuzumabu oceniano u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CrCl > 90 ml/min; N = 8), z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagającymi dializy (CrCl < 30 ml/min; N = 9) lub ze schyłkową niewydolnością nerek z konieczną dializą (CrCl < 30 ml/min; N = 9). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce elotuzumabu między pacjentami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wymagającymi dializy lub nie) i pacjentami z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat EloPd																												
Wskazanie	- Produkt leczniczy Empliciti w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię - Produkt leczniczy Empliciti w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia. <u>Premedykacja w celu zapobiegania reakcjom związanym z podaniem wlewu (ang. infusion related reaction, IRR)</u> U pacjentów należy zastosować następującą premedykację na 45–90 minut przed podaniem wlewu produktu Empliciti (patrz punkt 4.4 ChPL): - Deksametazon 8 mg dożylnie - Antagonista receptora H1: difenhydramina (25–50 mg doustnie lub dożylnie) bądź równoważną ilość innego antagonisty receptora H1. - Antagonista receptora H2: ranitydyna (50 mg dożylnie lub 150 mg doustnie) bądź równoważną ilość innego antagonisty receptora H2. - Paracetamol (650–1 000 mg doustnie). <u>Postępowanie w przypadku IRR</u> W przypadku wystąpienia IRR stopnia ≥ 2. podczas podawania produktu Empliciti wlew należy przerwać. Po zmniejszeniu nasilenia reakcji do stopnia ≤ 1. wlew produktu Empliciti należy wznowić z prędkością 0,5 ml/min i można go stopniowo zwiększać w tempie 0,5 ml/min co 30 minut, monitorując jego tolerancję do prędkości wlewu, przy jakiej wystąpiła IRR. Jeśli nie nastąpi nawrót IRR, można kontynuować zwiększanie prędkości wlewu (patrz Tabele 3. i 4. ChPL). U pacjentów, u których wystąpiła IRR, należy monitorować parametry życiowe co 30 minut przez 2 godziny po zakończeniu wlewu produktu Empliciti. W przypadku ponownego wystąpienia IRR, wlew produktu Empliciti należy przerwać i nie wznowiać już tego dnia (patrz punkt 4.4). Bardzo ciężkie IRR (stopnia ≥ 3.) mogą wymagać całkowitego zakończenia terapii produktem Empliciti i zastosowania leczenia doraźnego.																											
	Dawkowanie i sposób podawania	<u>Dawkowanie w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem</u> Czas trwania każdego cyklu leczenia wynosi 28 dni, schemat dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej. Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nietolerowanych objawów toksyczności. Zalecana dawka produktu Empliciti wynosi 10 mg/kg mc., podawana dożylnie co tydzień w 1., 8., 15. i 22. dniu przez pierwsze dwa cykle, a następnie 20 mg/kg mc. podawane w 1. dniu każdego cyklu leczenia. Zalecana dawka pomalidomidu wynosi 4 mg doustnie, raz na dobę, w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu produktu Empliciti, gdy podawane są w tym samym dniu. <u>Podawanie deksametazonu u dorosłych w wieku ≤ 75 lat i w wieku > 75 lat</u> - W dniach, w których podawany jest produkt Empliciti, pacjentom w wieku ≤ 75 lat należy podać deksametazon w dawce 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu produktu Empliciti oraz w dawce 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu produktu Empliciti, a w przypadku pacjentów w wieku > 75 lat należy podać deksametazon w dawce 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu produktu Empliciti oraz w dawce 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu produktu Empliciti. - W dni, w które produkt Empliciti nie jest podawany, natomiast zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu (8., 15. i 22. dzień cyklu 3. i wszystkich kolejnych cykli), deksametazon należy podawać w dawce 40 mg doustnie pacjentom w wieku ≤ 75 lat i w dawce 20 mg doustnie pacjentom w wieku > 75 lat.																										
		<table><tr><th>Cykl</th><th colspan="4">28-dniowe cykle 1. i 2.</th><th colspan="4">28-dniowe cykle 3. i kolejne</th></tr><tr><td>Dzień cyklu</td><td>1.</td><td>8.</td><td>15.</td><td>22.</td><td>1.</td><td>8.</td><td>15.</td><td>22.</td></tr></table>									Cykl	28-dniowe cykle 1. i 2.				28-dniowe cykle 3. i kolejne				Dzień cyklu	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.
		Cykl	28-dniowe cykle 1. i 2.				28-dniowe cykle 3. i kolejne																					
Dzień cyklu	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.																				

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat EloPd								
Premedykacja	X	X	X	X	X			
Empliciti (mg/kg mc.) podanie dożylnie	10	10	10	10	20			
Pomalidomid (4 mg) podanie doustne		1-21 dzień				1-21 dzień		
Deksametazon (mg) podanie dożylnie	8	8	8	8	8			
Deksametazon (mg) podanie doustne ≤ 75 roku życia	28	28	28	28	28	40	40	40
Deksametazon (mg) podanie doustne > 75 roku życia	8	8	8	8	8	20	20	20
Dzień cyklu	1.	8.	15.	22.	1.	8.	15.	22.

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

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

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

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt Empliciti przeznaczony jest tylko do stosowania dożylnego.

Prędkość wlewu leku Empliciti 10 mg/kg mc.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat EloPd					
Przeciwwskazania	Podawanie roztworu po rekonstytucji i rozcieńczeniu należy rozpocząć z prędkością wlewu 0,5 ml/min. Jeśli wlew jest dobrze tolerowany, można zwiększać stopniowo prędkość podawania w sposób opisany w tabeli poniżej. Maksymalna prędkość wlewu nie powinna być większa niż 5 ml/min.				
	Cykl 1., Dawka 1.		Cykl 1., Dawka 2.		Cykl 1., Dawka 3. i 4. i wszystkie kolejne cykle
	Odstęp czasowy	Prędkość	Odstęp czasowy	Prędkość	
	0–30 min	0,5 ml/min	0–30 min	3 ml/min	
	30–60 min	1 ml/min	≥ 30 min	4 ml/min*	
	≥ 60 min	2 ml/min*	-	-	
	* Taką prędkość podawania należy utrzymać do zakończenia wlewu.				
	Prędkość wlewu leku Empliciti 20 mg/kg mc.				
	Podawanie roztworu po rekonstytucji i rozcieńczeniu należy rozpocząć z prędkością wlewu 3 ml/min. Jeśli wlew jest dobrze tolerowany, można zwiększać stopniowo prędkość podawania w sposób opisany w tabeli poniżej. Maksymalna prędkość wlewu nie powinna być większa niż 5 ml/min. U pacjentów, którzy osiągną szybkość 5 ml/min dla dawki 10 mg/kg mc. należy zmniejszyć szybkość wlewu do 3 ml/min podczas pierwszego wlewu dawki 20 mg/kg mc.				
	1. dawka		2. dawka i kolejne		
	Odstęp czasowy	Prędkość	Prędkość		
	0–30 min	3 ml/min	5 ml/min*		
	≥ 30 min	4 ml/min			
	* Taką prędkość podawania należy utrzymać do zakończenia wlewu.				
	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.				
Przed rozpoczęciem terapii należy zapoznać się z treścią Charakterystyk Produktów Leczniczych lenalidomidu, pomalidomidu i deksametazonu stosowanych w skojarzeniu z produktem Empliciti					
Identyfikowalność					
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.					
IRR					
U pacjentów otrzymujących elotuzumab zgłaszano IRR (patrz punkt 4.8 ChPL). Przed podaniem wlewu produktu Empliciti należy zastosować premedykację złożoną z deksametazonu, antagonisty receptora H1, antagonisty receptora H2 i paracetamolu (patrz punkt 4.2 ChPL Premedykacja). Częstość występowania IRR była znacznie większa u pacjentów, u których nie stosowano premedykacji. Jeśli nasilenie któregośkolwiek z objawów IRR osiągnie stopień ≥ 2., należy przerwać podawanie wlewu produktu Empliciti i zastosować odpowiednie farmakologiczne leczenie objawowe. Należy monitorować parametry życiowe co 30 minut przez 2 godziny po zakończeniu wlewu produktu Empliciti. Po ustąpieniu reakcji (objawy stopnia ≤ 1.) można wznowić podawanie wlewu produktu Empliciti z początkową prędkością 0,5 ml/min. Jeżeli nie nastąpi nawrót objawów, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać co 30 minut do maksymalnej prędkości 5 ml/min (patrz punkt 4.2 ChPL Sposób podawania). Bardzo ciężkie IRR mogą powodować konieczność całkowitego zakończenia terapii produktem Empliciti i					

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat EloPd

zastosowania leczenia doraźnego. Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi IRR mogą przyjmować produkt Empliciti we wlewie ze zmniejszoną prędkością i pod starannym nadzorem (patrz punkt 4.2 ChPL Sposób podawania).

Warunki stosowania produktów leczniczych stosowanych z produktem Empliciti

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

Zakażenia

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

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

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

Substancje pomocnicze

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

10.3.2.2.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** oraz w załącznikach 10.4 i **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

10.3.2.3 Opis komparatora – schemat IRd

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

Tabela 35. Opis komparatora –schemat IRd.

Opis komparatora –schemat IRd	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	Daty
	Grupa farmakoterapeutyczna
	Kod ATC
Dostępne preparaty	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	
Właściwości farmakodynamiczne	
Mechanizm działania	
Prekursor leku, cytrynian iksazomibu, to substancja ulegająca w warunkach fizjologicznych szybkiej hydrolizie do swojej biologicznie czynnej formy iksazomibu. Iksazomib jest do- ustnym, wysoce selektywnym i odwracalnym inhibitorem proteasomów. Iksazomib wiąże się preferencyjnie z chymotrypsynopodobną aktywnością podjednostki beta 5 proteasomu	

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat IRd

20S. Badanie in vitro wykazało, że icksazomib pobudza aktywność szeregu komórek nowotworowych do apoptozy. Badanie in vitro wykazało właściwości cytotoksyczne icksazomibu w stosunku do komórek szpiczakowych u pacjentów, u których doszło do nawrotu po uprzednim zastosowaniu kilku schematów leczenia, w tym po zastosowaniu leczenia bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem. Skojarzone leczenie icksazomibem i lenalidomidem wykazało synergiczne działanie cytotoksyczne w liniach komórkowych szpiczaka mnogiego. Badanie in vivo wykazało działanie przeciwnowotworowe icksazomibu w różnych modelach nowotworowych ksenograftu, w tym w modelach szpiczaka mnogiego. Badanie in vitro wykazało, że icksazomib wpływa na aktywność komórek znajdujących się w mikrośrodkowisku szpiku kostnego, w tym komórek śródbłonna naczyniowego, osteoklastów i osteoblastów.

Właściwości farmakokinetyczne**Wchłanianie**

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Wydalenie

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

Szczególne grupy pacjentów

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat IRd

Wskazanie

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

Wiek, płeć, rasa Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku (23-91 lat), płci, powierzchni ciała (1,2-2,7 m²) lub rasy na klirens icksazomibu. Średnia AUC była o 35% wyższa u pacjentów rasy azjatyckiej; niemniej jednak, wartości AUC icksazomibu w grupie pacjentów rasy białej i azjatyckiej nakładały się na siebie.

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

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

Dawkowanie

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

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

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

Schemat dawkowania: Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem:

28-dniowy cykl (4-tygodniowy cykl)

Dawkowanie i sposób podawania

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

✓ podanie produktu leczniczego

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

Przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia:

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat IRd

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

Opóźnione podanie lub pominięcie dawki

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

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

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

Tabela 1: Schemat zmniejszania dawki icksazomibu

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

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

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

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

Objawy toksyczności hematologicznej	Zalecane postępowanie
Trombocytopenia (liczba płytek krwi)	
Liczba płytek krwi < 30 000/mm ³	- Należy wstrzymać leczenie icksazomibem i lenalidomidem dopóki liczba płytek krwi nie powróci do $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$. - W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie lenalidomidem w kolejnej mniejszej dawce podanej w ChPL tego produktu oraz wznowić leczenie icksazomibem w dawce ostatnio stosowanej. - W przypadku ponownego zmniejszenia liczby płytek krwi < 30 000/mm³ należy wstrzymać leczenie icksazomibem i lenalidomidem dopóki liczba płytek krwi nie powróci do $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$. - W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie icksazomibem w kolejnej mniejszej dawce oraz wznowić leczenie lenalidomidem w dawce ostatnio stosowanej.*
Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofili)	
Bezwzględna liczba neutrofili < 500/mm ³	Należy wstrzymać leczenie icksazomibem i lenalidomidem dopóki bezwzględna liczba neutrofili nie powróci do poziomu $\geq 500/\text{mm}^3$. Należy rozważyć uzupełnienie leczenia o czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat IRd	
	- W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie lenalidomidem w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z informacjami dotyczącymi stosowania tego produktu i wznowić leczenie icksazomibem w dawce ostatnio stosowanej. - W przypadku ponownego spadku bezwzględnej liczby neutrofili do poziomu $< 500/\text{mm}^3$ należy wstrzymać leczeniem icksazomibem i lenalidomidem dopóki bezwzględna liczba neutrofili nie powróci do poziomu $\geq 500/\text{mm}^3$. - W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie icksazomibem w kolejnej mniejszej dawce oraz wznowić leczenie lenalidomidem w dawce ostatnio stosowanej.*
	Wysypka
Stopień † 2. lub 3.	- Należy wstrzymać leczenie lenalidomidem dopóki nasilenie wysypki nie zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. - Po uzyskaniu poprawy należy wznowić leczenie lenalidomidem w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z ChPL tego produktu. - W przypadku powtórnego wystąpienia wysypki w stopniu 2. lub 3. należy wstrzymać leczenie icksazomibem i lenalidomidem dopóki nasilenie wysypki nie zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. - W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie icksazomibem w kolejnej mniejszej dawce oraz wznowić leczenie lenalidomidem w dawce ostatnio stosowanej.*
Stopień †4.	Należy przerwać leczenie.
	Neuropatia obwodowa
Neuropatia obwodowa stopnia 1. ze współwystępującym bólem lub neuropatia obwodowa stopnia 2.	- Należy wstrzymać leczenie icksazomibem dopóki nasilenie neuropatii obwodowej nie zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. bez współwystępującego bólu lub stan pacjenta nie powróci do stanu początkowego. - W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie icksazomibem w dawce ostatnio stosowanej.
Neuropatia obwodowa stopnia 2. ze współwystępującym bólem lub neuropatia obwodowa stopnia 3.	- Należy wstrzymać leczenie icksazomibem. Należy wznowić leczenie icksazomibem dopiero wtedy, gdy nasilenie objawów toksyczności zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. lub stan pacjenta powróci do stanu początkowego, według oceny lekarza. - W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie icksazomibem w kolejnej mniejszej dawce.
Neuropatia obwodowa stopnia 4.	Należy przerwać leczenie.
	Inne objawy toksyczności niehematologicznej
Inne objawy toksyczności niehematologicznej stopnia 3. lub 4.	- Należy wstrzymać leczenie icksazomibem. Należy wznowić leczenie icksazomibem dopiero wtedy, gdy nasilenie objawów toksyczności zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. lub stan pacjenta powróci do stanu początkowego, według uznania lekarza. - Jeżeli objawy mają związek z icksazomibem, w przypadku oceny poprawy należy wznowić leczenie tym produktem w kolejnej mniejszej dawce.
*W przypadku wystąpienia dodatkowych objawów należy zastosować schemat naprzemiennego dostosowania dawki lenalidomidu i icksazomibu.	
† Nasilenie objawów oceniane na podstawie wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych instytutu <i>National Cancer Institute</i> (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , CTCAE) w wersji 4.03.	
Jednocześnie stosowane produkty lecznicze	

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat IRd

Przeciwwskazania Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	U pacjentów leczonych icksazomibem należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w celu zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa wywołującego półpaśca. U pacjentów włączonych do badań klinicznych icksazomibem, u których zastosowano profilaktykę przeciwwirusową, częstość występowania zakażeń wirusem półpaśca była niższa w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano leczenia profilaktycznego. U pacjentów leczonych icksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej, a decyzję w tej kwestii należy podjąć na podstawie oceny czynników ryzyka występujących u pacjenta i jego stanu klinicznego. W razie konieczności jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych, należy zapoznać się z informacjami podanymi w aktualnych wersjach ChPL lenalidomidu i deksametazonu. Szczególne grupy pacjentów Pacjenci w podeszłym wieku U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne dostosowywanie dawki icksazomibu. W grupie pacjentów w wieku powyżej 75 lat przerwanie leczenia zgłoszono u 13 pacjentów (28%) otrzymujących icksazomib i u 10 pacjentów (16%) otrzymujących placebo. W grupie pacjentów w wieku powyżej 75 lat zaburzenia rytmu serca zaobserwowano u 10 pacjentów (21%) otrzymujących icksazomib i u 9 pacjentów (15%) otrzymujących placebo. Zaburzenia czynności wątroby U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $\leq$ górna granica normy [GGN] i aminotransferaza asparaginowa [AspAT] $>$ GGN lub bilirubina całkowita $>$ 1-1,5 x GGN i dowolna wartość AspAT) nie jest konieczne dostosowanie dawki icksazomibu. U pacjentów z umiarkowanymi (bilirubina całkowita $>$ 1,53 x GGN) lub ciężkimi (bilirubina całkowita $>$ 3 x GGN) zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki wynoszącej 3 mg (patrz punkt 5.2 ChPL). Zaburzenia czynności nerek U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $\geq$ 30 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawki icksazomibu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $<$ 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializy zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki wynoszącej 3 mg. Iksazomib nie jest usuwany w procesie dializy, dlatego może być stosowany niezależnie od harmonogramu dializ (patrz punkt 5.2 ChPL). Zalecenia dotyczące dawkowania lenalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek opisano w ChPL lenalidomidu. Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności icksazomibu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Sposób podawania Iksazomib jest przeznaczony do podawania doustnego. Iksazomib należy zażywać mniej więcej o tej samej porze w 1., 8. i 15. dniu każdego cyklu leczenia, co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub co najmniej 2 godziny po posiłku (patrz punkt 5.2 ChPL). Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Nie należy jej łamać, rozgryzać ani otwierać (patrz punkt 6.6 ChPL). • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. • Ponieważ icksazomib jest stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami wymienionymi w ChPL tych produktów leczniczych. Ponieważ icksazomib jest stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, należy zapoznać się z dodatkowymi specjalnymi ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącym stosowania wymienionymi w ChPL tych produktów leczniczych. Małopłytkowość U pacjentów leczonych icksazomibem zgłaszano małopłytkowość (patrz punkt 4.8), przy czym liczba płytek krwi była zwykle najmniejsza między 14. a 21. dniem każdego 28-dniowego cyklu leczenia, a przed rozpoczęciem kolejnego cyklu zwiększała się ponownie do wartości początkowej (patrz punkt 4.8 ChPL). W trakcie leczenia icksazomibem należy monitorować liczbę płytek krwi co najmniej raz w miesiącu. Częstsze monitorowanie liczby płytek krwi należy rozważyć w pierwszych trzech cyklach zgodnie z ChPL lenalidomidu. Małopłytkowość można kontrolować przez dostosowywanie dawkowania (patrz punkt 4.2 ChPL) i przetoczenia płytek krwi zgodnie ze standardowymi wskazaniami medycznymi. Objawy toksyczności ze strony układu pokarmowego
--	--

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat IRd

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

Neuropatia obwodowa

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

Obrzęk obwodowy

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

Reakcje skórne

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

Mikroangiopatia zakrzepowa

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

Hepatotoksyczność

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

Ciąża

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

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących iksazomib wystąpiły przypadki zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Zespół PRES jest rzadkim, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, który może objawiać się napadami drgawkowymi, nadciśnieniem, bólami głowy, zaburzeniami świadomości i zaburzeniami

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat IRd	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	widzenia. Rozpoznanie zespołu PRES należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, najlepiej techniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. U pacjentów, u których doszło do wystąpienia PRES, należy przerwać stosowanie icksazomibu.
	Silne induktory CYP3A Silne induktory mogą zmniejszać skuteczność icksazomibu, dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania produktu z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna i ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) (patrz punkty 4.5 i 5.2 ChPL). Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania icksazomibu w skojarzeniu z silnym induktorem CYP3A, należy ściśle monitorować stan pacjenta w celu kontrolowania objawów choroby. Leczenie icksazomibem powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu szpiczaka mnogiego.

10.3.2.3.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** oraz w załącznikach 10.4 i **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

10.3.2.4 Opis komparatora – schemat IsaPd

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Sarclisa z dnia 18 lipca 2025 r. (*ChPL Sarclisa 2025*), w której przedstawiono dawkowanie dla schematu IsaPd.

Tabela 36. Opis komparatora –schemat IsaPd.

Opis komparatora –schemat IsaPd	
Zagadnienia rejestracyjne Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sanofi Winthrop Industrie 82 avenue Raspail 94250 Gentilly Francja
BLNREP® (belantamab mafodotin)	w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat IsaPd	
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	• EU/1/20/1435/001 • EU/1/20/1435/002 • EU/1/20/1435/00
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 30 maja 2020 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 18 lipca 2025 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Kod ATC	L01FC02
Dostępne preparaty	SARCLISA 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Mechanizm działania Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38. CD38 jest glikoproteiną przezbłonową, która ulega w wysokim stopniu ekspresji na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego. W warunkach in vitro izatuksymab działa na mechanizmy zależne od fragmentu Fc IgG, w tym na: cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. <i>antibody dependent cell mediated cytotoxicity</i>, ADCC), fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał (ang. <i>antibody dependent cellular phagocytosis</i>, ADPC) i cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. <i>complement dependent cytotoxicity</i>, CDC). Ponadto izatuksymab może spowodować śmierć komórek nowotworowych w wyniku indukcji apoptozy w mechanizmie niezależnym od fragmentu Fc. W warunkach in vitro izatuksymab blokuje aktywność enzymatyczną białka CD38, które katalizuje syntezę i hydrolizę cyklicznej ADP-rybozy (cADPR), związku mobilizującego wapń. Izatuksymab hamuje produkcję cADPR z zewnątrzkomórkowego dwunukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD) w komórkach szpiczaka mnogiego. W warunkach in vitro izatuksymab może aktywować komórki NK bez obecności docelowych komórek guza z ekspresją białka CD38. W warunkach in vivo we krwi obwodowej pacjentów leczonych izatuksymabem w monoterapii obserwowano zmniejszenie bezwzględnych liczb komórek NK CD16+ i CD56+, limfocytów B CD19+, limfocytów T CD4+ i limfocytów TREG (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-). U pacjentów ze szpiczakiem mnogim stosowanie produktu leczniczego SARCLISA w monoterapii prowadziło do indukcji klonalności w obrębie receptora limfocytów T, co wskazuje na rozwój adaptacyjnej reakcji immunologicznej. W warunkach in vitro zastosowanie izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem powoduje zwiększenie lizy komórek szpiczaka mnogiego z ekspresją białka CD38 przez komórki efektorowe (ADCC) oraz w wyniku bezpośredniego uśmiercania komórek nowotworowych, w porównaniu z zastosowaniem samego izatuksymabu. W warunkach in vivo w doświadczeniach na zwierzętach z użyciem modelu ksenoprzeszczepu ludzkiego szpiczaka mnogiego u myszy wykazano, że skojarzenie izatuksymabu z pomalidomidem powoduje zwiększenie aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z aktywnością izatuksymabu lub pomalidomidu w monoterapii. Właściwości farmakokinetyczne Farmakokinetykę izatuksymabu oceniano u 476 pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem podawanym we wlewie dożylnym w monoterapii lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, w dawkach od 1 do 20 mg/kg mc. podawanych raz na tydzień; co 2 tygodnie; co 2 tygodnie przez 8 tygodni, a następnie co 4 tygodnie; bądź też co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie. Izatuksymab wykazuje nieliniową farmakokinetykę z dystrybucją zależną od cząsteczek docelowych, z powodu wiązania się leku z receptorem CD38. Ekspozycja na izatuksymab (pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu, ang. <i>area under the curve</i>, AUC) ulega zwiększeniu w sposób więcej niż proporcjonalny do dawki w przypadku zwiększenia dawki z 1 do 20 mg/kg mc. w ramach schematu podawania co 2 tygodnie, zaś nie obserwuje się odchylenia od proporcjonalności do dawki w przypadku zwiększenia dawki z 5 do 20 mg/kg mc. w ramach schematu podawania leku co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie. Wynika to z wysokiego udziału nieliniowego klirensu zależnego od cząsteczek docelowych w klirensie całkowitym w przypadku dawek poniżej 5 mg/kg mc., który staje się pomijalny w przypadku większych dawek. Po podawaniu izatuksymabu w dawce 10 mg/kg mc. co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie mediana czasu do osiągnięcia stanu stacjonarnego

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat IsaPd

wynosiła 18 tygodni, z 3,1-krotną akumulacją. W badaniu klinicznym ICARIA-MM, przeprowadzonym u pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, średnie (CV%) przewidywane maksymalne stężenie w osoczu C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 351 µg/ml (36,0%) i 72600 µg·h/ml (51,7%). Pomimo zmiany z metody podawania wlewu izatuksymabu w zależności od masy ciała na metodę podawania wlewu o stałej objętości, która spowodowała zmiany t_{max}, zmiana metody miała ograniczony wpływ na ekspozycję farmakokinetyczną, przy porównywalnej wartości symulowanego C_{max} w stanie stacjonarnym (283 µg/ml w porównaniu z 284 µg/ml) i C_{min} po 4 tygodniach (119 µg/ml w porównaniu z 119 µg/ml) dla pacjentów o średniej masie ciała (76 kg). C_{max} i C_{min} dla pacjentów z innych grup masy ciała były również porównywalne. W badaniu klinicznym IKEMA, przeprowadzonym u pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem, średnie (CV%) przewidywane maksymalne stężenie w osoczu C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 637 µg/ml (30,9%) i 152000 µg·h/ml (37,8%). Równoczesne podawanie izatuksymabu z pomalidomidem lub izatuksymab z karfilzomibem nie miało wpływu na farmakokinetykę tych leków.

Dystrybucja

Oszacowana całkowita objętość dystrybucji izatuksymabu wynosi 8,75 l.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek Nie przeprowadzono formalnych badań nad stosowaniem izatuksymabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W analizach farmakokinetycznych populacji obejmujących 476 pacjentów uwzględniono 192 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (60 ml/min/1,73 m² pow. ciała ≤ szacunkowy wskaźnik przesączania

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat IsAPd

Wskazanie

kłębuszkowego (e-GFR) < 90 ml/min/1,73 m² pow. ciała), 163 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (30 ml/min/1,73 m² pow. ciała ≤ eGFR < 60 ml/min/1,73 m² pow. ciała) i 12 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (e-GFR < 30 ml/min/1,73 m² pow. ciała). Analizy nie wskazywały na istotny klinicznie wpływ zaburzeń czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego na farmakokinetykę izatuksymabu w porównaniu z prawidłową czynnością nerek. Analiza farmakokinetyczna populacji obejmującej 22 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD – *End-Stage Renal Disease*) uwzględniając pacjentów dializowanych (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) nie wykazała klinicznie istotnego wpływu ESRD na farmakokinetykę izatuksymabu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

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

Produkt leczniczy SARCLISA jest wskazany do stosowania:

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

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

Premedykacja

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

- deksametazon w dawce 40 mg, doustnie lub dożylnie (lub w dawce 20 mg doustnie lub dożylnie u pacjentów w wieku ≥75 lat): kiedy jest podawany w skojarzeniu z izatuksymabem i pomalidomidem.
- deksametazon w dawce 20 mg (dożylnie w dniach wykonywania wlewów izatuksymabu i (lub) karfilzomibu oraz doustnie w pozostałe dni): kiedy jest podawany w skojarzeniu z izatuksymabem i karfilzomibem.
- paracetamol w dawce od 650 mg do 1000 mg, doustnie (lub równoważny lek).
- difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg, dożylnie lub doustnie [lub równoważny lek (np. cetyryzyna, prometazyna, dekschlorfeniramina)]. Podczas co najmniej pierwszych 4 wlewów preferowana jest droga dożylna.

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

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

Postępowanie w przypadku neutropenii

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat IsaPd

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

Zapobieganie zakażeniom

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

Dawkowanie

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

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

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

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

Dostosowanie dawki

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

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

Sposób podawania

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat IsaPd

Szybkość wlewu

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

Tabela 2: Szybkości wlewu produktu leczniczego SARCLISA

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

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

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

Przeciwwskazania**Identyfikowalność**

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

Reakcje związane z wlewem**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Reakcje związane z wlewem, w większości łagodne lub umiarkowane, obserwowano u 38,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym SARCLISA w badaniu ICARIA-MM oraz u 45,8% pacjentów leczonych Isa-Kd w badaniu IKEMA (patrz punkt 4.8 ChPL). W badaniu ICARIA-MM wszystkie reakcje związane z wlewem rozpoczęły się w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego SARCLISA i ustąpiły w tym samym dniu w przypadku 98% wlewów. Do najczęstszych objawów reakcji związanych z wlewem należały duszność, kaszel, dreszcze i nudności. Najczęstsze ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały nadciśnienie, duszność i skurcz oskrzeli. W badaniu IKEMA, reakcje na wlew wystąpiły w dniu wlewu w 99,2% przypadków. W przypadku pacjentów leczonych Isa-Kd, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem, u 94,4% reakcje wystąpiły w pierwszym cyklu leczenia. Wszystkie reakcje związane z wlewem ustąpiły. Do najczęstszych objawów reakcji związanych z wlewem należał kaszel, duszność, przekrwienie błony śluzowej nosa, wymioty i nudności. Najczęstsze ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały nadciśnienie i duszność (patrz punkt 4.8 ChPL). Jednak po podaniu produktu leczniczego SARCLISA obserwowano również ciężkie reakcje związane z wlewem, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji związanych z wlewem, u pacjentów należy zastosować przed wlewem produktu leczniczego SARCLISA premedykację z użyciem paracetamolu, difenhydraminy lub równoważnych produktów leczniczych; deksametazon

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat IsaPd

należy stosować zarówno w ramach premedykacji, jak i leczenia szpiczaka (patrz punkt 4.2 ChPL). Przez cały czas podawania wlewu produktu leczniczego SARCLISA należy często monitorować podstawowe parametry życiowe. W razie potrzeby należy przerwać wlew produktu leczniczego SARCLISA i zapewnić odpowiednie środki medyczne i wspomagające (patrz punkt 4.2 ChPL). W przypadku, gdy objawy nie ulegną poprawie do stopnia ≤ 1 po przerwaniu wlewu produktu leczniczego SARCLISA, utrzymują się lub pogarszają pomimo zastosowania odpowiednich produktów leczniczych lub będą wymagać hospitalizacji, bądź będą miały charakter zagrażający życiu, leczenie produktem leczniczym SARCLISA należy przerwać na stałe i wdrożyć właściwe leczenie.

Neutropenia

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

Zakażenia

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

Wtórne nowotwory złośliwe

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

Zespół rozpadu guza

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat IsaPd

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

Wpływ na wyniki badań serologicznych (pośredniego testu antyglobulinowego)

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

Wpływ na ocenę odpowiedzi całkowitej

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

10.3.2.4.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** oraz w załącznikach 10.4 i **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

10.3.2.5 Opis komparatora – schemat Kd i KRd

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

Tabela 37. Opis komparatora – schemat Kd i KRd.

Opis komparatora –schemat Kd i KRd	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 4817 ZK Breda Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	EU/1/15/1060/002 EU/1/15/1060/003 EU/1/15/1060/001
Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2015 r.
	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2020 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 12 grudnia 2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Kod ATC	L01XX45
Dostępne preparaty	Kyprolis 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
	Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
	Kyprolis 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Działanie farmakodynamiczne</u>
	Po dożylnym wstrzyknięciu karfilzomibu obserwowano zahamowanie chymotrypsynopodobnej (CT-L) aktywności proteasomów oznaczanej we krwi 1 godzinę po podaniu pierwszej dawki. Produkt w dawkach ≥ 15 mg/m ² pc. konsekwentnie hamował (o $\geq 80\%$) chymotrypsynopodobną aktywność proteasomów. Poza tym, po podaniu karfilzomibu w dawce 20

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

mg/m² pc. obserwowano zahamowanie aktywności latentnego białka błonowego typu 2 (LMP2) i podjednostek MECL1 (ang. *multicatalytic endopeptidase complex-like 1*) immunoproteasomu- odpowiednio o 26%- 32% i o 41%- 49%. Zahamowanie aktywności proteasomu utrzymywało się przez ≥ 48 godzin po podaniu pierwszej dawki karfilzomibu w każdym tygodniu dawkowania. Stosowanie w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem nie wpływało na stopień zahamowania aktywności proteasomów.

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

Właściwości farmakokinetyczneWchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

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

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu farmakokinetycznym oceniono 33 pacjentów z nawrotową lub postępującą zaawansowaną chorobą (guzy lite; n = 31 lub nowotwory hematologiczne; n = 2) oraz z prawidłową czynnością wątroby (bilirubina $\leq$ górna granica normy [GGN]; aminotransferaza asparaginianowa [AspAT] $\leq$ GGN, n = 10), z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina > 1 – $1,5 \times$ GGN lub AspAT $>$ GGN, ale bilirubina $\leq$ GGN, n = 14) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina $> 1,5$ – $3 \times$ GGN, dowolna wartość AspAT,

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPD)

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

Wskazanie

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.

Dawkowanie

Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Pacjenci, u których pc. jest większe niż 2,2 m² powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla pc. wynoszącego 2,2 m². Zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki.

Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

W przypadku użycia w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem Kyprolis jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia) (tabela poniżej). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia.

Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia dawki produktu Kyprolis przewidziane w dniu 8. i 9. należy pominać.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

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

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

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

Dawkowanie produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem@.

Lek	Dawka										
Cykl 1.											
	Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.	
	Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10-14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17-21.	Dzień 22.	Dni 23-28.
Kyprolis [mg/m ² pc.]	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Deksametazon [mg]	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg na dobę										
Cykle 2-12.											
	Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.	
	Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10-14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17-21.	Dzień 22.	Dni 23-28.
Kyprolis [mg/m ² pc.]	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Deksametazon [mg]	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomid	25 mg na dobę										
Cykl 1.											

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Kd i KRd												
	Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.		
	Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10-14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17-21.	Dzień 22.	Dni 23-28.	
	Kyprolis [mg/m² pc.]	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
	Deksametazon [mg]	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
	Lenalidomid	25 mg na dobę										
	@ czas trwania infuzji karfilzomibu wynosi 10 minut i pozostaje stały w trakcie leczenia.											
	<u>Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem</u>											
	W przypadku użycia w skojarzeniu z deksametazonem Kyprolis jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dwa kolejne dni w każdym tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia), patrz Tabela 2. Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia.											
	Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 123 mg).											
	Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.											
Podczas leczenia skojarzonego produktem Kyprolis z deksametazonem, deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg w 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., i 23. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni. Deksametazon należy podać w czasie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem produktu Kyprolis.												
Dawkowanie produktu leczniczego Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem@.												
Lek	Dawka											
Cykl 1.												
	Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.		
	Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10-14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17-21.	Dzień 22.	Dzień 23.	Dni 24-28.
Kyprolis [mg/m² pc.]	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazon [mg]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

	Cykle 2 i wszystkie następne											
	Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.		
	Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3.-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10.-14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17.-21.	Dzień 22.	Dzień 23.	Dni 24.-28.
Kyprolis [mg/m ² pc.]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazon [mg]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

* czas trwania infuzji wynosi 30 minut i pozostaje stały w trakcie leczenia.

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze

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

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej. Podstawą do niej powinna być ocena czynników ryzyka i stanu klinicznego pacjenta. W razie konieczności jednoczesnego podania innych produktów, na przykład profilaktycznego zastosowania środków zubożających, należy zapoznać się z informacjami podanymi w aktualnych wersjach charakterystyk produktów leczniczych zawierających lenalidomid i deksametazon.

Dodatkowe informacje dotyczące jednocześnie stosowanych leków, w tym leków podawanych przed wlewem i po wlewie, znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego daratumumab.

Nawodnienie, kontrola równowagi wodno-elektrolitowej

Przed podaniem leku w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta. Dotyczy to zwłaszcza osób, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza lub nefrotoksyczności. Wszystkich pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przeciążenia objętościowego, a podaż płynów należy dostosować indywidualnie do zapotrzebowania pacjenta. U pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia leczenia występuje niewydolność serca lub istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca, całkowitą objętość płynów można zmodyfikować odpowiednio do wskazań klinicznych.

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

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

Zalecane zmiany dawki

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

Zmiany dawki w trakcie leczenia produktem Kyprolis.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Kd i KRd	
Objawy toksyczności	Zalecane postępowanie
Hematologiczne objawy toksyczności	
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych < $0,5 \times 10^9/l$	- Należy przerwać dawkowanie. - Po powrocie do wartości $\geq 0,5 \times 10^9/l$ należy kontynuować leczenie tą samą dawką. - W przypadku następnych spadków < $0,5 \times 10^9/l$ należy podjąć działania zalecone powyżej i, wznowiając leczenie produktem Kyprolis, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 1 rząd wielkości^a.
- Gorączka neutropeniczna - Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych < $0,5 \times 10^9/l$ i temperatura mierzona w jamie ustnej > $38,5^\circ C$ lub wynik dwóch kolejnych pomiarów wykonanych w ciągu 2 godzin > $38,0^\circ C$	- Należy przerwać dawkowanie. - Jeśli bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych powróci do wartości początkowej, a gorączka ustąpi, należy wznowić leczenie tą samą dawką.
Liczba płytek krwi < $10 \times 10^9/l$ lub oznaki krwawienia z trombocytopenią	- Należy przerwać dawkowanie. - Po powrocie liczby płytek do wartości $\geq 10 \times 10^9/l$ i (lub) opanowaniu krwawienia należy kontynuować leczenie tą samą dawką. - W przypadku następnych spadków < $10 \times 10^9/l$ należy podjąć działania zalecone powyżej i, wznowiając leczenie produktem Kyprolis, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 1 rząd wielkości^a.
Pozahematologiczne objawy toksyczności (nefrotoksyczność)	
- Stężenie kreatyniny w surowicy krwi równe lub większe niż dwukrotność wartości początkowej; lub - klirens kreatyniny < 15 ml/min. (albo zmniejszenie klirensu kreatyniny do $\leq 50\%$ wartości początkowej) lub konieczność wykonywania dializ.	- Należy przerwać dawkowanie i stale monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi lub klirens kreatyniny). - Należy wznowić podawanie produktu Kyprolis po uzyskaniu poprawy czynności nerek w stopniu odpowiadającym 25% odchylenia od wartości początkowej; należy rozważyć wznowienie leczenia dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości^a. - U pacjentów dializowanych, którzy stosują produkt Kyprolis, lek należy podać po zakończeniu sesji dializy.
Inne pozahematologiczne objawy toksyczności	
Wszystkie pozostałe pozahematologiczne objawy toksyczności stopnia 3. lub 4.	- Należy przerwać dawkowanie do czasu ustąpienia lub powrotu do stanu przed rozpoczęciem leczenia. - Należy rozważyć wznowienie leczenia w następnym wyznaczonym cyklu dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości^a.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPD)

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

^a schemat zmniejszania dawki przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

Przeciwwskazania

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

Produktu Kyprolis nie należy podawać we wstrzyknięciu lub w bolusie.

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

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

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

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

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

Zaburzenia serca

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

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

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

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

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

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

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

Zmiany w zapisie elektrokardiograficznym

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

Toksyczny wpływ na układ oddechowy

U pacjentów otrzymujących produkt Kyprolis występowały przypadki zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS), ostra niewydolność oddechowa i ostre rozlane naciekowe zapalenie płuc, takie jak zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie płuc. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Należy przeprowadzić ocenę i przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu ustąpienia objawów, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Nadciśnienie płucne

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis zgłaszano przypadki nadciśnienia płucnego. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Należy przeprowadzić ocenę pacjenta zależnie od okoliczności. W przypadku stwierdzenia nadciśnienia płucnego należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu na początku leczenia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Duszność

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis często zgłaszano występowanie duszności. Należy ocenić duszność, aby wykluczyć zaburzenia układu krążenia i oddechowego, w tym niewydolność serca i zespoły płucne. W przypadku stwierdzenia duszności stopnia 3. i 4. należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jej ustąpienia lub powrotu do stanu początkowego, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Nadciśnienie

Podczas stosowania produktu Kyprolis obserwowano występowanie nadciśnienia, w tym przełomu nadciśnieniowego i stanu zagrożenia w przebiegu nadciśnienia. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Nadciśnienie zgłaszano częściej u pacjentów otrzymujących produkt Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem w badaniu 20160275. Zalecane jest kontrolowanie nadciśnienia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. U wszystkich pacjentów przyjmujących Kyprolis należy rutynowo przeprowadzać ocenę w celu wykrycia nadciśnienia i w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie. Jeśli nadciśnienia nie można kontrolować, należy zmniejszyć dawkę produktu Kyprolis. W przypadku stwierdzenia przełomu nadciśnieniowego należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu na początku leczenia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Ostra niewydolność nerek

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

Zespół rozpadu guza

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

(w tym oznaczaniem stężeń elektrolitów w surowicy krwi w regularnych odstępach) i w razie ich wystąpienia bezzwłocznie zastosować odpowiednie postępowanie. Podawanie produktu Kyprolis należy przerwać do czasu ustąpienia objawów zespołu rozpadu guza.

Reakcje na wlew

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

Krwotok i małopłytkowość

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

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

Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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

Należy ściśle monitorować pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka występowania choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków, które mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy (np. leki pobudzające erytropoezę lub hormonalna terapia zastępcza). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia takich objawów jak zadyszka, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, obrzęk lub ból kończyn górnych lub dolnych.

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

Hepatotoksyczność

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, w tym także śmiertelne. Kyprolis może spowodować zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie leku. Aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny należy oznaczyć na początku leczenia, a następnie kontrolować raz w miesiącu w trakcie leczenia karfilzomibem niezależnie od wartości na początku leczenia.

Mikroangiopatia zakrzepowa

Wśród pacjentów otrzymujących produkt Kyprolis zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) i zespołu hemolityczno-mocznicowego (ang. *haemolytic uremic syndrome*, HUS). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów TTP/HUS. W razie podejrzenia TTP/HUS należy przerwać podawanie produktu Kyprolis i przeprowadzić ocenę pacjentów w celu ewentualnego występowania TTP/HUS. Po wykluczeniu TTP/HUS można wznowić leczenie produktem Kyprolis. Nie wiadomo, czy wznowienie leczenia produktem Kyprolis jest bezpieczne u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano TTP/HUS.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

Wśród osób otrzymujących Kyprolis zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). PRES, nazywany wcześniej zespołem odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS), jest rzadkim zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się pod postacią drgawek, bólu głowy, letargu, splątania, utraty wzroku, zaburzeń świadomości oraz innych zaburzeń widzenia i neurologicznych z towarzyszącym nadciśnieniem.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Kd i KRd

Rozpoznanie zespołu potwierdza się na podstawie wyników obrazowych badań neuroradiologicznych. W razie podejrzenia PRES należy przerwać podawanie produktu Kyprolis. Nie wiadomo, czy wznowienie leczenia produktem Kyprolis jest bezpieczne u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano PRES.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

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

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

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

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

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

Antykoncepcja

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

Zawartość sodu

Kyprolis 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

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

Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

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

Kyprolis 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

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

Zawartość cyklodekstryny

Kyprolis 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

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

Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

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

10.3.2.5.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** oraz w załącznikach 10.4 i **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

10.3.2.6 Opis komparatora – schemat Pd i PVd

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

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Tabela 38. Opis komparatora –schemat Pd i PVd.

Opis komparatora –schemat Pd i PVd	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
	Plaza 254
	Blanchardstown Corporate Park 2
	Dublin 15, D15 T867
	Irlandia
	Produkt leczniczy Imnovid 1 mg kapsułki twarde
	- EU/1/13/850/001 - EU/1/13/850/005
	Produkt leczniczy Imnovid 2 mg kapsułki twarde
	- EU/1/13/850/002 - EU/1/13/850/006
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Produkt leczniczy Imnovid 3 mg kapsułki twarde
	- EU/1/13/850/003 - EU/1/13/850/007
	Produkt leczniczy Imnovid 4 mg kapsułki twarde
	- EU/1/13/850/004 - EU/1/13/850/008
	Daty
	Grupa farmakoterapeutyczna
Kod ATC	Daty
	Grupa farmakoterapeutyczna
	Dostępne preparaty
	Dostępne preparaty

BLNREP®

(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,

w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),

lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

Imnovid 3 mg kapsułki twarde

Imnovid 4 mg kapsułki twarde

Właściwości farmakodynamiczneMechanizm działania

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

Pomalidomid wiąże się bezpośrednio z białkiem o nazwie cereblon (CRBN), stanowiącym część kompleksu ligazy E3, w skład którego wchodzi białko wiążące uszkodzony kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA) 1 (ang. DDB1 — Deoxyribonucleic acid Damage-Binding protein 1), kulina 4 (ang. CUL4 — Cullin 4) oraz regulator kulin-1 (Roc1), i może hamować autoubikwitinację białka CRBN w kompleksie. Ligazy ubikwitynowe E3 odpowiadają za poliubikwitinację 26 różnorodnych białek substratowych, co może częściowo wyjaśniać plejotropowe efekty komórkowe obserwowane w przypadku leczenia pomalidomidem.

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

Właściwości farmakokinetyczneWchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Dominującymi szlakami metabolicznymi wydalonej radioaktywności są hydroksylacja z następującą glukuronidacją lub hydroliza. W badaniach *in vitro*, zidentyfikowano CYP1A2 i CYP3A4 jako podstawowe izoenzymy biorące udział w hydroksylacji pomalidomidu za pośrednictwem cytochromu P450 (CYP), dodatkowo z niewielkim udziałem CYP2C19 i CYP2D6.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

Pomalidomid *in vitro* jest również substratem glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podawanie pomalidomidu z ketokonazolem- silnym inhibitorem CYP3A4/5 i glikoproteiny P, lub karbamazepiną- silnym induktorem CYP3A4/5, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid. Jednoczesne stosowanie fluwoksaminy- silnego inhibitora CYP1A2 z pomalidomidem w obecności ketokonazolu, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 107% z 90% przedziałem ufności [91% do 124%], w porównaniu do stosowania pomalidomidu z ketokonazolem. W drugim badaniu, oceniającym wyłącznie wpływ inhibitora CYP1A2 na metabolizm, jednoczesne podawanie samej fluwoksaminy z pomalidomidem, zwiększało średnią ekspozycję na pomalidomid o 125% z 90% przedziałem ufności [98% do 157%] w porównaniu do podawania samego pomalidomidu. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%. Podawanie pomalidomidu palaczom tytoniu, o którym wiadomo, że indukuje izoformę CYP1A2, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid w porównaniu do ekspozycji na pomalidomid obserwowanej u osób niepalących.

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

Eliminacja

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

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

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

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

Farmakokinetyka populacyjna

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

Dzieci i młodzież

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej pomalidomidu u dzieci i młodych osób dorosłych, u których doszło do nawrotu albo progresji pierwotnego guza mózgu, mediana T_{max} wynosiła od dwóch do czterech godzin po podaniu dawki i odpowiadała wartościom średnich geometrycznych C_{max} (CV%) wynoszącym 74,8 (59,4%), 79,2 (51,7%) i 104 (18,3%) ng/ml odpowiednio dla dawek 1,9, 2,6 i 3,4 mg/m² pc. Tendencja w przypadku AUC₀₋₂₄ i AUC_{0-inf} była podobna: dla dwóch mniejszych dawek łączna ekspozycja wahała się w zakresie od około 700 do 800 h ng/ml, a dla większej dawki wynosiła około 1200 h ng/ml. Dane szacunkowe dotyczące okresu półtrwania wahały się w zakresie od około 5 do 7 godzin. W przypadku maksymalnej dawki tolerowanej nie występowały wyraźne tendencje, które można by powiązać ze stratyfikacją według wieku i stosowaniem steroidów. Z danych wynika, że wartość AUC zwiększyła się w sposób niemal proporcjonalny do zwiększenia dawki pomalidomidu, a zwiększenie C_{max} było zasadniczo mniejsze niż proporcjonalne.

Farmakokinetkę pomalidomidu po podaniu doustnym w dawce od 1,9 mg/m² pc./dobę do 3,4 mg/m² pc./dobę zbadano u 70 pacjentów w wieku od 4 do 20 lat w ramach zintegrowanej analizy badań fazy I i II dotyczącej wznowy albo progresji guzów mózgu u dzieci i młodzieży. Profile zależności stężenia pomalidomidu od czasu zostały odpowiednio opisane z zastosowaniem jednokompartamentowego modelu farmakokinetycznego wchłaniania i eliminacji pierwszego rzędu. Farmakokinetyka pomalidomidu miała charakterystykę liniową i niezależną od czasu oraz umiarkowaną zmienność. Typowe wartości CL/F, V_c/F, K_a i czasu opóźnienia wchłaniania pomalidomidu wynosiły odpowiednio 3,94 l/h, 43,0 l,

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPD)

Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

1,45 h-1 oraz 0,454 h. Okres półtrwania pomalidomidu w końcowej fazie eliminacji wynosił 7,33 godziny. Z wyjątkiem wartości powierzchni ciała (pc.) żadna z badanych zmiennych towarzyszących, w tym wiek i płeć, nie miała wpływu na farmakokinetykę pomalidomidu. Chociaż pc. została określona jako statystycznie istotna zmienna towarzysząca CL/F i Vc/F pomalidomidu, wpływ pc. na parametry ekspozycji nie został uznany za klinicznie istotny. Zasadniczo, między dziećmi a pacjentami dorosłymi nie występują istotne różnice w zakresie farmakokinetyki pomalidomidu.

Pacjenci w wieku podeszłym

Analiza farmakokinetyki populacyjnej u zdrowych osób oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim nie wykazała istotnego wpływu wieku (19-83 lat) na klirens pomalidomidu po podaniu doustnym. W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) narażonych na pomalidomid nie było potrzeby dostosowywania dawki (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że parametry farmakokinetyczne pomalidomidu nie są istotnie zmienione u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (określonym za pomocą klirensu kreatyniny lub szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej [ang. eGFR]), w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek ($eGFR \geq 30$ do ≤ 45 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wynosiła 98,2% w 90% przedziale ufności [77,4% do 120,6%], w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, niewymagających dializy (klirens kreatyniny < 30 lub $eGFR < 30$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wynosiła 100,2% w 90% przedziale ufności [79,7% do 127,0%], w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, wymagających dializy (klirens kreatyniny < 30 ml/min, wymagana dializa), średnia normalizowana ekspozycja (AUC) na pomalidomid wzrosła o 35,8% w 90% przedziale ufności [79,7% do 127,0%], w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Średnie zmiany ekspozycji na pomalidomid w każdej z grup pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie są na tyle istotne, aby konieczna była zmiana dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (zgodnie z klasyfikacją Childa-Pugha), w porównaniu do zdrowych osób, parametry farmakokinetyczne były nieznacznie zmienione. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób, średnia ekspozycja na pomalidomid zwiększyła się o 51% z 90% przedziałem ufności [9% do 110%]. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób, średnia ekspozycja na pomalidomid zwiększyła się o 58% z 90% przedziałem ufności [13% do 119%]. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób, średnia ekspozycja na pomalidomid zwiększyła się o 72% z 90% przedziałem ufności [24% do 138%]. Średnie zwiększenie ekspozycji na pomalidomid, obserwowane w poszczególnych grupach pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany schematu dawkowania ani dawki (patrz punkt 4.2 ChPL).

Wskazanie

Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid.

Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby

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

Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych (patrz punkt 4.4 ChPL).

Dawkowanie i sposób podawania**Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem**

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Imnovid to 4 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1 do 14, w powtarzanych 21-dniowych cyklach.

Pomalidomid podaje się w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, w sposób przedstawiony w Tabeli 1. Zalecana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/ m^2 powierzchni ciała raz na dobę, dożylnie lub podskórnie, w dniach wskazanych w Tabeli 1. Zalecana dawka deksametazonu to 20 mg doustnie raz na dobę, w dniach wskazanych w Tabeli 1.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Dzień (21-dniowego cyklu)																				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Cykle 1–8																				
Pomalidomid (4 mg)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	x			x				x				x								
Deksametazon (20 mg)*	x	x		x	x			x	x			x	x							
Cykl 9 i kolejne																				
Pomalidomid (4 mg)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x						
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	x							x												
Deksametazon (20 mg)*	x	x						x	x											

* W przypadku pacjentów w wieku > 75 lat, patrz punkt „Szczególne grupy pacjentów”

Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia

Warunkiem rozpoczęcia nowego cyklu leczenia pomalidomidem jest liczba neutrofili $\geq 1 \times 10^9 / l$ oraz liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9 / l$. Wytyczne dotyczące przerywania leczenia lub zmniejszania dawki pomalidomidu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 2 ChPL, natomiast poziomy dawek określono w Tabeli 3 ChPL.

Jeśli działania niepożądane występują po zmniejszeniu dawki do 1 mg, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego.

Silne inhibitory CYP1A2

Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50% (patrz punkty 4.5 i 5.2 ChPL).

Dostosowanie dawki bortezomibu lub przerwanie leczenia

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

Wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki bortezomibu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych lekarze mogą znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) bortezomibu.

Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia

Wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki deksametazonu stosowanego w małej dawce w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabelach 4 i 5 ChPL. Jednak decyzje dotyczące przerywania lub wznawiania leczenia powinien podejmować lekarz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, leczenie deksametazonem należy wznowić w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.

Należy zakończyć leczenie deksametazonem, jeśli pacjent w wieku ≤ 75 lat nie toleruje dawki 8 mg lub jeśli pacjent w wieku > 75 lat nie toleruje dawki 4 mg.

W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Zalecana dawka początkowa to 4 mg pomalidomidu doustnie raz na dobę w dniach od 1 do 21, w każdym 28-dniowym cyklu.

Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu. Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia Wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki pomalidomidu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabelach 2 i 3 ChPL.

Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia Wytyczne dotyczące dostosowywania dawki deksametazonu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 4 ChPL. Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki deksametazonu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 6 ChPL. Jednak decyzje na temat przerywania lub wznawiania leczenia powinien podejmować lekarz zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Należy zakończyć leczenie deksametazonem, jeśli pacjent w wieku ≤ 75 lat nie toleruje dawki 10 mg lub jeśli pacjent w wieku > 75 lat nie toleruje dawki 8 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem: Nie jest konieczne dostosowanie dawki pomalidomidu. Informacje na temat bortezomibu podawanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Imnovid można znaleźć w odpowiedniej aktualnej ChPL. U osób w wieku > 75 lat dawka początkowa deksametazonu wynosi:

- w cyklach od 1 do 8: 10 mg raz na dobę w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 każdego 21-dniowego cyklu;
- w cyklu 9 i kolejnych: 10 mg raz na dobę w dniach 1, 2, 8 i 9 każdego 21-dniowego cyklu.

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

Przeciwwskazania

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki twarde Imnovid należy przyjmować doustnie o tej samej porze każdego dnia. Kapsulek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać (patrz punkt 6.6). Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, razem z pokarmem lub bez pokarmu. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę pomalidomidu w dniu, kiedy powinna zostać przyjęta, powinien przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia.

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

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

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

Teratogenność

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

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kryteria określające, że kobieta jest niezdolna do zajścia w ciążę

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

- wiek ≥ 50 lat i naturalny brak menstruacji przez ≥ 1 rok (brak menstruacji po leczeniu przeciwnowotworowym lub w czasie karmienia piersią nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę),
- przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa,
- uprzednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia,
- genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

Poradnictwo

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

Pomalidomid jest przeciwwskazany u kobiet mogących zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków.

- Pacjentka rozumie spodziewane ryzyko teratogenności leku dla płodu.
- Pacjentka rozumie konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji bez przerwy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.
- Nawet, jeśli kobieta mogąca zajść w ciążę ma zanik menstruacji (amenorrhoea), musi przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji.
- Pacjentka jest w stanie stosować i przestrzegać skutecznych metod antykoncepcji.
- Pacjentka została poinformowana i rozumie potencjalne następstwa ciąży oraz konieczność natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w przypadku podejrzenia zajścia w ciążę.
- Pacjentka rozumie konieczność rozpoczęcia leczenia zaraz po wydaniu jej pomalidomidu, poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego.
- Pacjentka rozumie konieczność wykonywania testów ciążowych i zgadza się na ich wykonywanie nie rzadziej niż co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów.
- Pacjentka potwierdza, że rozumie zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem pomalidomidu.

W przypadku kobiet mogących zajść w ciążę lekarz przepisujący produkt leczniczy musi upewnić się, że:

- pacjentka przestrzega zasad programu zapobiegania ciąży, w tym uzyskać potwierdzenie odpowiedniego stopnia ich zrozumienia,
- pacjentka wyraziła zgodę na wspomniane powyżej warunki.

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

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

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

Antykoncepcja

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

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

- implant,

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

- wewnątrzmaciczny system hormonalny uwalniający lewonorgestrel,
- octan medroksyprogesteronu w postaci depot (o przedłużonym uwalnianiu),
- sterylizacja przez podwiązanie jajowodów,
- pożycie seksualne tylko z mężczyzną po wazektomii; wazektomia musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami spermy,
- pigułki hamujące owulację, zawierające tylko progesteron (tzn. dezogestrel).

Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim przyjmujących pomalidomid i deksametazon, stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5 ChPL). Jeśli pacjentka aktualnie stosuje złożone doustne środki antykoncepcyjne, powinna zmienić stosowaną metodę antykoncepcyjną na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4–6 tygodni po zaprzestaniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5 ChPL).

Implanty i systemy wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel zwiększają ryzyko zakażenia w trakcie ich umieszczania oraz nieregularnego krwawienia z pochwy. Należy rozważyć podanie zapobiegawczo antybiotyków, szczególnie u pacjentek z neutropenią.

Nie zaleca się stosowania wewnątrzmacicznych wkładek uwalniających miedź ze względu na potencjalne ryzyko zakażenia w trakcie ich umieszczania i utratę krwi menstruacyjnej, co może pogorszyć stan pacjentów z ostrą neutropenią lub ostrą trombocytopenią.

Testy ciążowe

U kobiet mogących zajść w ciążę jest konieczne wykonanie pod nadzorem lekarza testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/ml zgodnie z miejscową praktyką, jak opisano poniżej. Wymóg ten obejmuje kobiety mogące zajść w ciążę, które bezwzględnie i nieprzerwanie zachowują abstynencję seksualną. W idealnym przypadku test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku powinny odbyć się 11 tego samego dnia. Kobietom mogącym zajść w ciążę, pomalidomid powinien zostać wydany w ciągu 7 dni od jego przepisania.

Przed rozpoczęciem leczenia

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

Obserwacja kontrolna i zakończenie leczenia

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

Dodatkowe środki ostrożności

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

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

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

Materiały edukacyjne, ograniczenia w zakresie przepisywania oraz wydawania leku

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom opieki zdrowotnej materiały edukacyjne, aby ułatwić pacjentom uniknięcie ekspozycji płodu na pomalidomid i podkreślić ostrzeżenia dotyczące teratogenności pomalidomidu, oraz dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i wskazówki o konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz przepisujący lek musi poinformować pacjentów płci męskiej i żeńskiej o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym leku oraz o ścisłych zasadach postępowania dotyczących zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży, a także przekazać odpowiednią broszurę edukacyjną dla pacjenta, kartę pacjenta i (lub) narzędzie równoważne, zgodne z wdrożonym krajowym systemem kart dla pacjentów. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji został wprowadzony w porozumieniu z odpowiednimi władzami krajowymi. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji obejmuje wykorzystanie kart pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania szczegółowych danych związanych ze wskazaniem, mający na celu monitorowanie wykorzystania produktu leczniczego poza wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej, przeprowadzenie testu ciążowego, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinno mieć miejsce tego samego dnia. Wydanie pomalidomidu kobietom mogącym zająć w ciążę powinno nastąpić w ciągu 7 dni po wystawieniu recepty, po przeprowadzeniu nadzorowanego przez pracownika opieki zdrowotnej testu ciążowego z wynikiem negatywnym. Kobietom mogącym zająć w ciążę można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.2 ChPL), natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Neutropenia była, przed niedokrwistością i trombocytopenią, najczęściej zgłaszanym hematologicznym działaniem niepożądanym 3. lub 4. stopnia u pacjentów z nawrotowym/opornym 12 szpiczakiem mnogim. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich hematologiczne reakcje niepożądane, szczególnie neutropenia. Należy pouczyć pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali epizody gorączki. Lekarze powinni obserwować, czy nie występują u pacjentów objawy krwawienia, w tym krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.8 ChPL). Morfologia krwi z rozmazem powinna być monitorowana na początku leczenia, raz w tygodniu przez 8 pierwszych tygodni leczenia, a następnie raz w miesiącu. Konieczne może być dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2 ChPL). U pacjentów może być konieczne zastosowanie produktów krwiopochodnych i (lub) czynników wzrostu.

Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub w skojarzeniu z deksametazonem wystąpiły żylne zdarzenia zatorowo-zakrzepowe (głównie zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowe (zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu). Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej – w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy – powinni być poddani dokładnej obserwacji. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują następujące objawy: duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęk ramienia lub nogi. Zaleca się (jeśli nie jest to przeciwwskazane) leczenie przeciwzakrzepowe (np. kwasem acetylosalicylowym, warfaryną, heparyną lub kłoidogrelem), zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą zastosowania działań profilaktycznych należy podjąć po dokładnej ocenie czynników ryzyka dla określonego pacjenta. W badaniach klinicznych pacjenci otrzymywali zapobiegawczo kwas acetylosalicylowy lub inne leczenie przeciwzakrzepowe. Stosowanie czynników wpływających na erytropoezę niesie ryzyko zdarzeń zakrzepowych, w tym zakrzepowo-zatorowych. Z tego względu czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zdarzeń zatorowo-zakrzepowych, powinny być stosowane ostrożnie.

Zaburzenia czynności tarczycy

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

Neuropatia obwodowa

Pacjentów z trwającą neuropatią obwodową ≥ 2 . stopnia wykluczono z badań klinicznych pomalidomidu. W przypadku, gdy rozważa się leczenie pomalidomidem takich pacjentów, należy zachować właściwe środki ostrożności.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

Istotne zaburzenia czynności serca

Pacjentów z zaburzeniami czynności serca (zastoinową niewydolnością serca [klasa III lub IV według NYHA]; przebyłym w ciągu 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia zawałem mięśnia sercowego, niestabilną lub słabo kontrolowaną dławicą piersiową) wyłączono z badań klinicznych pomalidomidu. Zgłaszano zdarzenia serca, w tym przypadki zastoinowej niewydolności serca, obrzęku płuc oraz migotania przedsionków (patrz punkt 4.8 ChPL), głównie u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca lub czynnikami ryzyka ze strony serca. W przypadku, gdy rozważa się leczenie pomalidomidem takich pacjentów, należy zachować właściwe środki ostrożności, w tym okresowe monitorowanie w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych zdarzeń serca.

Zespół rozpadu guza

Największe ryzyko zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów z dużą masą guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Drugie pierwotne nowotwory

U pacjentów otrzymujących pomalidomid zgłaszano występowanie drugich pierwotnych nowotworów, takich jak rak skóry niebędący czerniakiem (patrz punkt 4.8 ChPL). Lekarze powinni dokładnie zbadać pacjentów przed leczeniem oraz w trakcie leczenia, czy nie wystąpiły u nich drugie pierwotne nowotwory, stosując standardowe metody przesiewowe właściwe dla raka, i wdrożyć leczenie zgodnie z zaleceniami.

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem pomalidomidu zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej oraz ciężkich reakcji dermatologicznych, w tym SJS, TEN oraz DRESS (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy udzielić porady w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów tych reakcji oraz poinformować ich o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia tych objawów. Należy zakończyć stosowanie pomalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS, TEN lub DRESS. Nie należy wznawiać leczenia po ustąpieniu tych reakcji. Pacjentów z ciężkimi reakcjami alergicznymi związanymi ze stosowaniem talidomidu lub lenalidomidu w wywiadzie wykluczono z badań klinicznych. U tych pacjentów może występować zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości i nie powinni oni przyjmować pomalidomidu. Należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia pomalidomidem w przypadku wystąpienia wysypki skórnej stopnia 2.-3. Należy trwale zakończyć leczenie pomalidomidem w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego i reakcji anafilaktycznej.

Zawroty głowy i splątanie

Zgłaszano występowanie zawrotów głowy i splątania u pacjentów stosujących pomalidomid. Pacjenci muszą unikać sytuacji, w których problemem mogą być zawroty głowy lub splątanie. Pacjenci nie powinni przyjmować bez uprzedniej konsultacji z lekarzem innych produktów leczniczych, które mogą powodować zawroty głowy lub splątanie.

Śródmiąższowa choroba płuc

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

Zaburzenia wątroby

U pacjentów leczonych pomalidomidem obserwowano znacząco podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej oraz stężenie bilirubiny (patrz punkt 4.8 ChPL). Odnotowano również przypadki zapalenia wątroby skutkujące zakończeniem leczenia pomalidomidem. Przez pierwsze 6 miesięcy leczenia pomalidomidem zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby, a później zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zakażenia

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora –schemat Pd i Pvd

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach prowadziło to do ostrej niewydolności wątroby, co skutkowało zakończeniem leczenia pomalidomidem. Przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia HBV zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Należy zachować środki ostrożności, jeśli pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest stosowany u pacjentów zakażonych w przeszłości HBV, w tym u pacjentów HBc dodatnich, ale HBsAg negatywnych. Tacy pacjenci powinni być poddani dokładnej obserwacji w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PWL)

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

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

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

Zawartość sodu

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

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

10.3.2.6.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

becny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** oraz w załącznikach 10.4 i **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

10.3.2.7 Opis komparatora – teklistamab (Tec)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Tecvayli z dnia 11 sierpnia 2025 r. (*ChPL Tecvayli 2025*).

Tabela 39. Opis komparatora – teklistamab (Tec).

Opis komparatora – teklistamab (Tec)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Janssen-Cilag International NV
	Turnhoutseweg 30
	B-2340 Beerse
	Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu • EU/1/22/1675/001 (10 mg/ml) • EU/1/22/1675/002 (90 mg/ml)
	Daty - Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 23 sierpnia 2022 r. - Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 czerwca 2024 r. - Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 11 sierpnia 2025 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami
Kod ATC	L01FX24
Dostępne preparaty	• TECVAYLI 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań • TECVAYLI 90 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	Mechanizm działania Teklistamab jest pełnowymiarowym, przeciwciałem bispecyficznym IgG4-PAA, którego celem jest receptor CD3 znajdujący się na powierzchni komórek T i antygen dojrzewania komórek B (BCMA), który znajduje się na powierzchni złośliwych komórek linii B szpiczaka mnogiego, jak również komórek B i komórek plazmatycznych w późnym stadium rozwoju. Dzięki podwójnym miejscom wiązania, teklistamab jest w stanie przyciągnąć komórki T CD3+ w bliskie sąsiedztwo komórek BCMA+ , powodując aktywację komórek T oraz następczą ich śmierć komórek BCMA+ , w czym pośredniczy wydzielana perforyna i różne granzymy przechowywane w pęcherzykach wydzielniczych cytotoksycznych komórek T. Efekt ten występuje bez względu na specyficzność receptorów komórek T lub zależność od cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy 1 na powierzchni komórek prezentujących antygen.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora – teklistamab (Tec)

Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Średnia biodostępność teklistamabu po podaniu podskórnym wynosiła 72%. Mediana (zakres) T_{max} teklistamabu po podaniu pierwszej i 13. cotygodniowej dawki podtrzymującej wynosiła odpowiednio, 139 (19 do 168) godzin i 72 (24 do 168) godziny.

Dystrybucja

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

Wydalenie

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

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

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

Dawkowanie**Wskazanie****Dawkowanie i sposób podawania**

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora – teklistamab (Tec)

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

Zalecany schemat dawkowania

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

Tabela 1: Schemat dawkowania produktu TECVAYLI

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

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

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

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

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

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

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Czas trwania leczenia

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

Produkty lecznicze stosowane w premedykacji

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

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

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

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

Zapobieganie reaktywacji wirusa półpaśca (*Herpes zoster*)

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

Ponowne rozpoczęcie podawania produktu TECVAYLI po opóźnieniu podania dawki

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

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

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora – teklistamab (Tec)

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

Modyfikacje dawki

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

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

Sposób podawania

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

Przeciwwskazania

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

Identyfikowalność

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

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

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

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

Pacjentom, u których wystąpił CRS po poprzedniej dawce, należy podać produkty lecznicze w premedykacji przed podaniem kolejnej dawki produktu TECVAYLI. Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy zwrócić się o pomoc lekarską. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów CRS, pacjenci powinni zostać natychmiast poddani ocenie czy nie wymagają hospitalizacji. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od stopnia ciężkości, jak wskazano w tabeli 4 w ChPL. Stosowanie szpikowych czynników wzrostu, w szczególności czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora – teklistamab (Tec)

CSF), może potencjalnie nasilić objawy CRS i należy ich unikać podczas CRS. Leczenie produktem leczniczym TECVAYLI należy wstrzymać do czasu ustąpienia CRS, jak wskazano w tabeli 3 (patrz punkt 4.2 ChPL).

Postępowanie w zespole uwalniania cytokin

CRS należy rozpoznawać na podstawie obrazu klinicznego. Pacjentów należy oceniać i leczyć pod kątem innych przyczyn gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia. Jeśli podejrzewa się CRS, należy wstrzymać podawanie produktu TECVAYLI do czasu ustąpienia działań niepożądanych (patrz tabela 3). CRS należy leczyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli 4 w ChPL. W razie potrzeby należy zastosować leczenie podtrzymujące CRS (w tym, ale nie wyłącznie, leki przeciwgorączkowe, dożylnie podawanie płynów, wazopresory, suplementacja tlenu itp.) Należy rozważyć wykonanie badań laboratoryjnych w celu monitorowania rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), parametrów hematologicznych, a także czynności płuc, serca, nerek i wątroby.

Toksyczność neurologiczna, w tym ICANS

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

Postępowanie w przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznych

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

Zakażenia

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

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora – teklistamab (Tec)

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

Hipogammaglobulinemia

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

Szczepionki

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

Neutropenia

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

Substancje pomocnicze

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

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

10.3.2.7.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** oraz w załącznikach 10.4 i **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

10.3.2.8 Opis komparatora – elranatamab (Elra)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Elrexio z dnia 21 lipca 2025 r. (*ChPL Elrexio 2025*).

Tabela 40. Opis komparatora – elranatamab (Elra).

Opis komparatora – elranatamab (Elra)	
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	• EU/1/23/1770/001 • EU/1/23/1770/002
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 7 grudnia 2023 r.
	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 listopada 2024 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 21 lipca 2025 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami
Kod ATC	L01FX32
Dostępne preparaty	• ELREXFIO 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, fiolka (szklana), 44 mg (1,1 ml) 1 fiolka • ELREXFIO 40 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, fiolka (szklana), 76 mg (1,9 ml) 1 fiolka
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	Mechanizm działania
	Elranatamab jest przeciwciałem bispecyficznym aktywującym limfocyty T, które wiąże się z receptorem CD3-epsilon na powierzchni limfocytów T oraz antygenem dojrzewania limfocytów B (BCMA, ang. <i>B-cell maturation antigen</i>) na powierzchni komórek plazmatycznych, plazmoblastów i komórek szpiczaka mnogiego. Wiązanie elranatamabu z BCMA na powierzchni komórek nowotworowych oraz z receptorem CD3 na powierzchni limfocytów T jest niezależne od natywnej swoistości receptora limfocytów T (TCR, ang. <i>T cell receptor</i>) lub zależności od cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej klasy 1 (cząsteczek MHC klasy 1). Elranatamab aktywował limfocyty T, co skutkowało uwalnianiem cytokin prozapalnych i powodowało lizę komórek szpiczaka mnogiego.
Właściwości farmakokinetyczne	
Parametry farmakokinetyczne przedstawiono w postaci średniej geometrycznej [współczynnik zmienności (CV)%] dla niezwiązanej frakcji elranatamabu, o ile nie określono inaczej. Wartości C _{max} AUC _{tau} elranatamabu po podaniu pierwszej dawki podskórnej zwiększały się w sposób proporcjonalny do dawki w ocenianym zakresie dawek podawanych podskórnie (od około 6 do 76 mg). Mediana współczynnika kumulacji po 24 tygodniach cotygodniowego dawkowania w porównaniu z pierwszą podskórną dawką elranatamabu	

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora – elranatamab (Elra)	
Wskazanie	wynoszącą 76 mg była dla wartości Cmax and AUCtau odpowiednio 6,6krotnie i 11,2-krotnie większa. rzewidywane wartości Cavg, Cmax i Ctrough i obserwowane wartości Ctrough elranatamabu przedstawiono w tabeli 8 w ChPL. Wchłanianie Przewidywana średnia biodostępność elranatamabu po podaniu podskórnym wynosiła 56,2%. Mediana Tmax po podaniu podskórnym elranatamabu w przypadku wszystkich wielkości dawek wynosiła od 3 do 7 dni. Dystrybucja W oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny przewidywana średnia objętość dystrybucji niezwiązanej frakcji elranatamabu wyniosła 4,78 l, 69% (CV) w przypadku kompartmentu centralnego i 2,83 l w przypadku kompartmentu obwodowego. Eliminacja Przewidywana średnia geometryczna okresu półtrwania elranatamabu wynosi 22, 64% (CV) dni w 24. tygodniu po podawaniu dawek 76 mg tygodniowo. W oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny, przewidywany średni klirens elranatamabu wynosił 0,324 l/dobę, 100% (CV). Szczególne grupy pacjentów Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce elranatamabu w zależności od wieku (od 36 do 89 lat), płci (167 mężczyzn, 154 kobiet), rasy (193 pacjentów rasy białej, 49 Azjatów, 29 pacjentów rasy czarnej) i masy ciała (od 37 do 160 kg). Zaburzenia czynności nerek Nie przeprowadzono badań elranatamabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że łagodne zaburzenia czynności nerek [$60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$] lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę elranatamabu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Zaburzenia czynności wątroby Nie przeprowadzono badań elranatamabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że łagodne zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od > 1 do $1,5 \times \text{GGN}$ i dowolna aktywność AspAT lub stężenie bilirubiny całkowitej $\leq \text{GGN}$ i AspAT $> \text{GGN}$) nie wpływały znacząco na farmakokinetykę elranatamabu. Brak danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi (stężenie bilirubiny całkowitej od $> 1,5$ do $3,0 \times \text{GGN}$ i dowolna aktywność AspAT) lub ciężkimi (stężenie bilirubiny całkowitej $> 3,0 \times \text{GGN}$ i dowolna aktywność AspAT) zaburzeniami czynności wątroby. • Produkt leczniczy ELREXFIO jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu szpiczaka mnogiego. Produkt leczniczy ELREXFIO powinien być podawany we wstrzyknięciu podskórnym przez odpowiednio przeszkolony fachowy personel medyczny w placówce wyposażonej w specjalistyczny sprzęt medyczny stosowany w leczeniu ciężkich reakcji niepożądanych, w tym zespołu uwalniania cytokin (CRS, ang. <i>cytokine release syndrome</i>) i zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS, ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>) (patrz punkt 4.4 ChPL). Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać pełną morfologię krwi. Należy wykluczyć możliwość aktywnego zakażenia i (lub) upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6 ChPL).
	Dawkowanie Zalecany schemat dawkowania Zalecane dawki to dawki stopniowo zwiększane — 12 mg w 1. dniu i 32 mg w 4. dniu, a następnie pełna dawka terapeutyczna wynosząca 76 mg podawana raz na tydzień od 2. tygodnia do 24. tygodnia (patrz tabela 1). W przypadku pacjentów, którzy zostali poddani co najmniej 24-tygodniowemu leczeniu i u których uzyskano odpowiedź na leczenie, odstęp między dawkami należy zmieniać na co dwa tygodnie. W przypadku pacjentów, którzy zostali poddani co najmniej 24-tygodniowemu leczeniu w schemacie co dwa tygodnie i u których utrzymała się odpowiedź na leczenie, odstęp między dawkami należy zmienić na co cztery tygodnie.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora – elranatamab (Elra)

Produkt leczniczy ELREXFIO należy podawać zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki przedstawionym w tabeli 1 w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia CRS i ICANS. Ze względu na ryzyko CRS i ICANS pacjentów należy kontrolować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych przez 48 godzin po podaniu każdej z 2 stopniowo zwiększanych dawek i poinstruować ich, aby pozostali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej (patrz punkt 4.4 ChPL).

Tabela 1. Schemat dawkowania produktu ELREXFIO

Schemat dawkowania	Tydzień/dzień	Dawka	
Dawkowanie stopniowo zwiększane ^{a,b}	Tydzień 1: dzień 1	Pierwsza dawka stopniowo zwiększana	12 mg
	Tydzień 1: dzień 4	Druga dawka stopniowo zwiększana	32 mg
Dawkowanie raz na tydzień ^{a,c,d}	Tydzień 2-24: dzień 1	Pełna dawka 76 mg raz na dwa tygodnie terapeutyczna	76 mg raz na tydzień
Dawkowanie co 2 tygodnie ^{d,e}	Tydzień 25-48: dzień 1	Pełna dawka 76 mg raz na dwa tygodnie terapeutyczna	76 mg raz na dwa tygodnie
Dawkowanie co 4 tygodnie ^{d,f,g}	Od 49. tygodnia: dzień 1	Pełna dawka 76 mg raz na dwa tygodnie terapeutyczna	76 mg raz na cztery tygodnie

- a. Przed podaniem pierwszych trzech dawek produktu leczniczego ELREXFIO należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji.
- b. Pomiedzy podaniem pierwszej dawki stopniowo zwiększanej (12 mg) a drugiej dawki stopniowo zwiększanej (32 mg) należy zachować odstęp co najmniej 2 dni.
- c. Pomiedzy podaniem drugiej dawki stopniowo zwiększanej (32 mg) a pierwszej pełnej dawki terapeutycznej (76 mg) należy zachować odstęp co najmniej 3 dni.
- d. Pomiedzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp co najmniej 6 dni.
- e. Dotyczy pacjentów, u których uzyskano odpowiedź.
- f. Dotyczy pacjentów, którzy zostali poddani co najmniej 24-tygodniowemu leczeniu w schemacie co dwa tygodnie.
- g. Dotyczy pacjentów, u których uzyskano odpowiedź.

Uwaga: Zalecenia dotyczące wznowienia stosowania ELREXFIO po opóźnieniu podania dawki przedstawiono w tabeli 5.

Zalecane produkty lecznicze stosowane w premedykacji Następujące produkty lecznicze stosowane w premedykacji należy podać na około 1 godzinę przed podaniem pierwszych trzech dawek produktu leczniczego ELREXFIO, co obejmuje pierwszą dawkę stopniowo zwiększaną, drugą dawkę stopniowo zwiększaną i pierwszą pełną dawkę terapeutyczną, jak opisano w tabeli 1, aby zmniejszyć ryzyko CRS (patrz punkt 4.4 ChPL):

- paracetamol 500 mg doustnie (lub odpowiednik)
- deksametazon 20 mg doustnie lub dożylnie (lub odpowiednik)
- difenhydramina 25 mg doustnie (lub odpowiednik)

Należy rozważyć podanie leków przeciwdrobnoustrojowych oraz przeciwwirusowych zapobiegawczo, zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce medycznej (patrz punkt 4.4 ChPL).

Modyfikacje dawki w oparciu o toksyczność Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego ELREXFIO. W celu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności może zaistnieć konieczność opóźnienia podania dawki (patrz punkt 4.4). Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia CRS i ICANS przedstawiono odpowiednio w tabelach 2 i 3 w ChPL. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku innych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 4 w ChPL.

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia dawki, dawkę należy podać tak szybko, jak to możliwe, a schemat dawkowania dostosować, aby zachować odpowiedni odstęp między dawkami (patrz tabela 1).

Szczególne grupy pacjentów

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora – elranatamab (Elra)

Przeciwwskazania

Pacjenci w podeszłym wieku Nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkty 5.1 i 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek [szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) > 30 ml/min/1,73 m²]. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, patrz punkt 5.2 ChPL.

Zaburzenia czynności wątroby Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od > 1 do 1,5× GGN i dowolna aktywność AspAT lub stężenie bilirubiny całkowitej ≤ GGN i AspAT > GGN, patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież Produkt leczniczy ELREXFIO nie jest odpowiedni do stosowania u dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Sposób podawania

Produkt leczniczy ELREXFIO jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań podskórnych i powinien być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego. Wymaganą dawkę należy wstrzyknąć do tkanki podskórnej brzucha (preferowane miejsce wstrzyknięcia). Produkt może być również wstrzykiwany do tkanki podskórnej uda. Produktu leczniczego ELREXFIO nie należy wstrzykiwać w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, zasiniona, tkliwa, stwardniała ani w miejsca, gdzie są blizny. Instrukcja dotycząca postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

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

Identyfikowalność

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

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ELREXFIO może wystąpić CRS, w tym reakcje zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować między innymi gorączkę, niedotlenienie, dreszcze, niedociśnienie tętnicze, tachykardię, ból głowy i zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8 ChPL). Leczenie należy rozpocząć zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, aby zmniejszyć ryzyko CRS, a pacjentów należy odpowiednio monitorować po podaniu produktu leczniczego ELREXFIO. Aby zmniejszyć ryzyko CRS, przed podaniem pierwszych trzech dawek należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji (patrz punkt 4.2 ChPL). Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS niezwłocznie zwrócili się o pomoc medyczną. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów CRS należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego ELREXFIO, a pacjentów należy bezzwłocznie ocenić pod kątem konieczności hospitalizacji. CRS należy leczyć zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w punkcie 4.2 ChPL, a dalsze postępowanie należy rozważyć zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce medycznej. Należy również wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające (w tym między innymi leki przeciwgorączkowe, dożylnie podawanie płynów, leki obkurczające naczynia krwionośne, inhibitory IL-6 lub receptora IL-6, suplementację tlenu itp.). Należy rozważyć wykonanie badań laboratoryjnych w celu kontroli rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, parametrów hematologicznych, a także czynności płuc, serca, nerek i wątroby.

Toksyczność neurologiczna, w tym ICANS

Po zakończeniu leczenia produktem leczniczym ELREXFIO mogą wystąpić ciężkie lub zagrażające życiu neurologiczne działania toksyczne, w tym ICANS (patrz punkt 4.8 ChPL). Podczas leczenia pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych (takich jak obniżony poziom świadomości, napady drgawkowe i (lub) osłabienie motoryczne) toksyczności neurologicznej. Pacjentom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej niezwłocznie zwrócili się o pomoc medyczną. Po wystąpieniu pierwszych objawów toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego ELREXFIO i rozważyć przeprowadzenie oceny neurologicznej. Ogólne postępowanie w przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznej (np. ICANS) podsumowano w tabeli 3 (patrz punkt 4.2 ChPL). Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn w okresie stopniowego zwiększania dawki i przez 48 godzin po zakończeniu podawania każdej z 2 stopniowo zwiększanych dawek, a także w przypadku wystąpienia nowych objawów neurologicznych (patrz punkty 4.2 i 4.7 ChPL).

Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym ELREXFIO zgłaszano przypadki ciężkich, zagrażających życiu lub prowadzących do zgonu zakażeń (patrz punkt 4.8 ChPL). Podczas leczenia produktem leczniczym ELREXFIO występowały nowe lub reaktywowane zakażenia wirusowe, w tym zakażenia / reaktywacja zakażenia wirusem cytomegalii. Podczas leczenia produktem leczniczym ELREXFIO wystąpiła również postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia. U pacjentów z czynnymi zakażeniami nie należy rozpoczynać leczenia. Przed

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora – elranatamab (Elra)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym ELREXFIO pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia i wdrożyć odpowiednie leczenie. W zależności od stopnia nasilenia zakażenia, należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego ELREXFIO, jak wskazano w tabeli 4 dotyczącej innych niehematologicznych działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 ChPL). Leki przeciwdrobnoustrojowe (np. zapobiegające zapaleniu płuc wywołanemu przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>) i przeciw-wirusowe (np. zapobiegające reaktywacji wirusa półpaśca) stosowane zapobiegawczo należy podawać zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce medycznej.
	Neutropenia U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ELREXFIO zgłaszano przypadki neutropenii i gorączki neutropenicznej (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować całkowitą liczbę krwinek przed rozpoczęciem i okresowo w trakcie leczenia. Należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym ELREXFIO zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w tabeli 4 (patrz punkt 4.2 ChPL). Pacjentów z neutropenią należy obserwować pod kątem objawów zakażenia. Leczenie wspomagające powinno być prowadzone zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce medycznej.
	Hipogammaglobulinemia U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ELREXFIO zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii (patrz punkt 4.8 ChPL). W trakcie leczenia należy kontrolować stężenie immunoglobulin. Terapię podskórnymi lub dożylnymi immunoglobulinami należy rozważyć u pacjentów, u których stężenie IgG zmniejszy się poniżej 400 mg/dl. Pacjentów należy leczyć zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce medycznej, z uwzględnieniem środków ostrożności dotyczących zakażeń i profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej.
	Jednoczesne stosowanie szczepionek zawierających żywe wirusy Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym ELREXFIO. Nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy w okresie 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki, w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.
	Substancje pomocnicze Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu szpiczaka mnogiego. Produkt leczniczy ELREXFIO powinien być podawany we wstrzyknięciu podskórnym przez odpowiednio przeszkolony fachowy personel medyczny w placówce wyposażonej w specjalistyczny sprzęt medyczny stosowany w leczeniu ciężkich reakcji niepożądanych, w tym zespołu uwalniania cytokin (CRS, ang. <i>cytokine release syndrome</i>) i zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS, ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>) (patrz punkt 4.4 ChPL).

10.3.2.8.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** oraz w załącznikach 10.4 i **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

10.3.2.9 Opis komparatora – talkwetamab (Tal)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Talvey z dnia 2 czerwca 2025 r. (ChPL Talvey 2025).

BLNREP® (belantamab mafodotin)	w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)
-----------------------------------	---

Tabela 41. Opis komparatora – talkwetamab (Tal).

Opis komparatora – talkwetamab (Tal)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu • EU/1/23/1748/001 (2 mg/ml) • EU/1/23/1748/002 (40 mg/ml)
	Daty Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 21 sierpnia 2023 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 2 czerwca 2025 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Kod ATC L01FX29
	Dostępne preparaty • TALVEY 2mg/ml roztwór do wstrzykiwań • TALVEY 40mg/ml roztwór do wstrzykiwań
	Właściwości farmakodynamiczne Mechanizm działania Talkwetamab jest immunoglobuliną G4-prolina, alanina, alanina (IgG4-PAA), przeciwciałem bispecyficznym, skierowanym przeciwko receptorowi GPRC5D i receptorowi CD3 na limfocytach T. Talkwetamab promuje zwiększoną cytotoksyczność za pośrednictwem limfocytów T poprzez rekrutację limfocytów T z ekspresją CD3 do komórek z ekspresją GPRC5D. Prowadzi to do aktywacji limfocytów T i indukuje późniejszą lizę komórek z ekspresją GPRC5D za pośrednictwem wydzielanej perforyny i różnych granzymów przechowywanych w pęcherzykach wydzielniczych cytotoksycznych limfocytów T. W oparciu o ekspresję GPRC5D na komórkach plazmatycznych z minimalną lub zerową ekspresją wykrytą na limfocytach B i prekursorach limfocytów B, talkwetamab jest szczególnie ukierunkowany na komórki szpiczaka mnogiego.
	Właściwości farmakokinetyczne Dawka 0,4 mg/kg podawana co tydzień Talkwetamab wykazywał w przybliżeniu proporcjonalną do dawki farmakokinetykę po podaniu podskórnym w zakresie dawek od 0,005 do 0,8 mg/kg raz w tygodniu (0,0125 do 2 razy zalecanej dawki tygodniowej 0,4 mg/kg). Średni współczynnik kumulacji między pierwszą a siódmą cotygodniową dawką talkwetamabu 0,4 mg/kg wynosił 3,9- i 4,5-krotność, odpowiednio, dla C_{max} i AUC_{tau}. Parametry farmakokinetyczne talkwetamabu po podaniu pierwszej i siódmej zalecanej dawki cotygodniowej 0,4 mg/kg przedstawiono w tabeli 10 w ChPL. Dawka 0,8 mg/kg podawana co dwa tygodnie
BLNREP® (belantamab mafodotin)	w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora – talkwetamab (Tal)

Talkwetamab wykazywał w przybliżeniu proporcjonalną do dawki farmakokinetykę po podaniu podskórnym w zakresie dawek od 0,8 do 1,2 mg/kg raz na dwa tygodnie (1,0 do 1,5 razy zalecanej dawki dwutygodniowej 0,8 mg/kg). Średni współczynnik kumulacji między pierwszą a piątą dwutygodniową dawką talkwetamabu 0,8 mg/kg wynosił 2,3- i 2,2-krotność, odpowiednio, dla C_{max} i AUC_{tau}. Parametry farmakokinetyczne talkwetamabu po podaniu pierwszej i piątej zalecanej dawki schematu podawania co 2 tygodnie 0,8 mg/kg przedstawiono w tabeli 11 w ChPL.

Wchłanianie

W oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny typowa wartość biodostępności talkwetamabu wynosiła 62% po podaniu podskórnym w porównaniu z podaniem dożylnym. Przy schemacie dawkowania 0,4 mg/kg mc. raz na tydzień mediana (zakres) T_{max} talkwetamabu po 1. i 7. dawce terapeutycznej wynosiła odpowiednio 3 (1 do 8) dni i 2 (1 do 6) dni. Przy schemacie dawkowania 0,8 mg/kg mc. co dwa tygodnie mediana (zakres) T_{max} talkwetamabu po 1. i 5. dawce terapeutycznej wynosiła odpowiednio, 3 (2 do 14) dni i 3 (1 do 8) dni.

Dystrybucja

Na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej, typowa wartość objętości dystrybucji wynosiła 4,3 l (22% CV [współczynnik zmienności]) dla przedziału centralnego i 5,8 l (83% CV) dla przedziału obwodowego.

Wydalenie

Talkwetamab wykazywał zarówno liniowy klirens niezależny od czasu, jak i klirens zależny od czasu. W oparciu o populacyjny model farmakokinetyczny i parametry post hoc uczestników otrzymujących dawki sc. (N=392), mediana całkowitego klirensu wynosi 1,64 l/dobę w początkowym okresie leczenia i 0,80 l/dobę w stanie stacjonarnym. Klirens zależny od czasu stanowił 48,8% całkowitego klirensu w początkowym okresie leczenia, a następnie zmniejszył się wykładniczo do < 5% około 16. tygodnia. Profil stężenie-czas w tygodniu 16. osiągnąłby 90% stężenia w stanie stacjonarnym, zarówno dla schematu 0,4 mg/kg tygodniowo, jak i 0,8 mg/kg co dwa tygodnie. Mediana okresu półtrwania w fazie końcowej wynosiła 7,56 dni podczas leczenia wstępnego i 12,2 dni w stanie stacjonarnym.

Szczególne grupy pacjentów

Analiza farmakokinetyczna obejmuje 86% osób rasy białej (n=424), 9% osób rasy czarnej (n=43), 2,2% osób rasy azjatyckiej (n=11) i 2,8% osób rasy innej (n=14). W oparciu o analizę PK populacji, rasa lub pochodzenie etniczne, płeć i masa ciała (zakres: od 40 do 143 kg) nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę talkwetamabu.

Dzieci i młodzież Farmakokinetyka produktu leczniczego TALVEY u dzieci i młodzieży w wieku 17 lat i młodszych nie została zbadana.

Osoby w podeszłym wieku Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że wiek (33 do 86 lat) nie miały wpływu na farmakokinetykę talkwetamabu. Dostępne były jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 85 lat (patrz tabela 12 w ChPL).

Zaburzenia czynności nerek Nie przeprowadzono formalnych badań produktu leczniczego TALVEY u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych wskazują, że łagodne zaburzenia czynności nerek (60 ml/min ≤ całkowity współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) < 90 ml/min/) lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek (30 ml/min/ ≤ całkowity GFR < 60 ml/min/) nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę talkwetamabu. Brak danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby Nie przeprowadzono formalnych badań produktu leczniczego TALVEY u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych uzyskane przy użyciu klasyfikacji NCI wskazują, że łagodne zaburzenia czynności wątroby (bilirubina całkowita >1 do 1,5-razy górnej granicy normy (GGN) i jakiegokolwiek wynik aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub bilirubina całkowita ≤GGN i AspAT >GGN) nie wpływały znacząco na farmakokinetykę talkwetamabu. Ograniczone są dane (n=2) od pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, natomiast brak danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Wskazanie

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPD)

Opis komparatora – talkwetamab (Tal)

Leczenie produktem leczniczym TALVEY powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Produkt TALVEY powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia, któremu towarzyszy odpowiednio przeszkolony personel medyczny, i dysponującego odpowiednim sprzętem medycznym, umożliwiającym opanowanie ciężkich reakcji, w tym zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) i toksyczności neurologicznej, w tym zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS).

Dawkowanie

Produkty lecznicze stosowane w premedykacji należy podawać przed każdą dawką produktu leczniczego TALVEY w schemacie stopniowego zwiększania dawki (patrz poniżej).

Produkt TALVEY należy podawać podskórnie w schemacie dawkowania co tydzień lub co dwa tygodnie zgodnie z tabelą 1. U pacjentów otrzymujących talkwetamab zgodnie ze schematem dawkowania 0,4 mg/kg masy ciała raz na tydzień, u których uzyskano odpowiednią odpowiedź kliniczną potwierdzoną w co najmniej dwóch kolejnych ocenach choroby, można rozważyć przejście na schemat dawkowania 0,8 mg/kg masy ciała raz na dwa tygodnie.

Tabela 1. Zalecana dawka produktu leczniczego TALVEY

Schemat dawkowania	Faza	Dzień	Dawka produktu leczniczego TALVEY ^a
Schemat dawkowania co tydzień	Faza wstępna stopniowego zwiększania dawki	Dzień 1	0,01 mg/kg
		Dzień 3 ^b	0,06 mg/kg
		Dzień 5 ^b	0,4 mg/kg
	Faza leczenia	Następnie raz w tygodniu ^c	0,4 mg/kg
Schemat dawkowania co dwa tygodnie	Faza wstępna stopniowego zwiększania dawki	Dzień 1	0,01 mg/kg
		Dzień 3 ^b	0,06 mg/kg
		Dzień 5 ^b	0,4 mg/kg
		Dzień 7 ^b	0,8 mg/kg
	Faza leczenia	Następnie raz w tygodniu ^c	0,8 mg/kg

- Dawka opiera się na rzeczywistej masie ciała i powinna być podawana podskórnie.
- Dawka może być podana od 2 do 4 dni po poprzedniej dawce i może być podana do 7 dni po poprzedniej dawce, aby umożliwić ustąpienie działań niepożądanych.
- Zachować co najmniej 6-dniową przerwę między dawkami podawanymi co tydzień i co najmniej 12-dniową przerwę między dawkami podawanymi co dwa tygodnie.

Pacjentów należy poinstruować, aby pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej, aby mogli być monitorowani przez 48 godzin po podaniu wszystkich dawek wstępnej fazy stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i ICANS (patrz punkt 4.4 ChPL).

Czas trwania leczenia

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

Premedykacja

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (patrz punkt 4.4 ChPL), na 1 do 3 godzin przed każdą dawką produktu leczniczego TALVEY we wstępnej fazie stopniowego zwiększania dawki należy podać następujące produkty lecznicze w premedykacji.

- Kortykosteroid (doustny lub dożylny deksametazon w dawce 16 mg lub odpowiednik)
- Lek przeciwhistaminowy (difenhydramina doustnie lub dożylnie w dawce 50 mg lub odpowiednik)
- Lek przeciwgorączkowy (paracetamol doustnie lub dożylnie w dawce 650-1000 mg lub odpowiednik)

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora – talkwetamab (Tal)

Produkty lecznicze w premedykacji powinny być podane przed kolejnymi dawkami produktu leczniczego TALVEY u pacjentów, którzy powtarzają dawki w ramach schematu stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY z powodu opóźnienia podania dawki (tabela 2), lub u pacjentów, u których wystąpił CRS (tabela 3 w ChPL).

Zapobieganie zakażeniu

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TALVEY należy rozważyć zastosowanie profilaktyki w celu zapobiegania zakażeniom, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Opóźnienia podania dawki

W przypadku opóźnienia podania dawki produktu leczniczego TALVEY, leczenie należy ponownie rozpocząć zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 2 w ChPL i odpowiednio wznowić dawkowanie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie (patrz Dawkowanie powyżej). Przed ponownym rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego TALVEY należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji, a pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani.

Modyfikacje dawki z powodu działań niepożądanych

Opóźnienie podania dawki może być konieczne w celu opanowania toksyczności związanej z produktem leczniczym TALVEY (patrz punkt 4.4 ChPL). Zalecenia dotyczące ponownego rozpoczęcia stosowania produktu leczniczego TALVEY po opóźnieniu podania dawki przedstawiono w tabeli 2. Zalecane działania dotyczące postępowania w przypadku CRS i ICANS przedstawiono w tabelach 3 i 4 ChPL. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku innych działań niepożądanych- patrz tabela 6 ChPL.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież Nie ma adekwatnych zastosowań produktu leczniczego TALVEY u dzieci i młodzieży w leczeniu szpiczaka mnogiego. Osoby w podeszłym wieku Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2 ChPL).

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

Zaburzenia czynności wątroby Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL). Dostępne są ograniczone dane lub brak danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Produkt TALVEY jest przeznaczony do podawania podskórnego. Wymaganą objętość produktu leczniczego TALVEY należy wstrzyknąć w tkankę podskórną brzucha (preferowane miejsce wstrzyknięcia). Alternatywnie, produkt TALVEY można wstrzyknąć w tkankę podskórną w innych miejscach (np. w udo). Jeśli wymagane są wielokrotne podania, miejsca wstrzyknięcia produktu leczniczego TALVEY powinny być oddalone od siebie o co najmniej 2 cm. Produktu leczniczego TALVEY nie wolno wstrzykiwać w tatuaże, blizny lub obszary, w których skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, tkliwa, twarda lub uszkodzona. Instrukcje dotyczące postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.

Przeciwwskazania

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

Identyfikowalność

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Zespół uwalniania cytokin (CRS)**

U pacjentów otrzymujących produkt TALVEY może wystąpić zespół uwalniania cytokin, w tym reakcje zagrażające życiu lub śmiertelne. (patrz punkt 4.8 ChPL). Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS mogą obejmować gorączkę, niedociśnienie, dreszcze, niedotlenienie, ból głowy, tachykardię i podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, ale nie są do nich ograniczone. Potencjalnie zagrażające życiu powikłania CRS mogą obejmować zaburzenia czynności serca, zespół ostrej niewydolności oddechowej, toksyczność neurologiczną, niewydolność nerek i (lub) wątroby oraz rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC). Terapię produktem leczniczym TALVEY należy rozpocząć zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki TALVEY, a przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego TALVEY podczas fazy

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora – talkwetamab (Tal)

stopniowego zwiększania dawki należy zastosować premedykację (kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS. Pacjentom, u których wystąpił CRS po poprzedniej dawce, należy podać produkty lecznicze w premedykacji przed podaniem kolejnej dawki produktu leczniczego TALVEY (patrz punkt 4.2 ChPL). Pacjenci, u których wystąpił CRS stopnia 3. lub wyższego po jakiegokolwiek wcześniejszej ukierunkowanej terapii limfocytami T, zostali wykluczeni z badań klinicznych. Nie można wykluczyć, że wcześniejsze ciężkie CRS z zastosowaniem terapii limfocytami T z chimerycznymi receptorami antygenowymi (CAR) lub innymi aktywatorami limfocytów T może mieć wpływ na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego TALVEY. Potencjalne korzyści z leczenia należy dokładnie rozważyć w stosunku do ryzyka zdarzeń neurologicznych, a podczas podawania produktu leczniczego TALVEY tym pacjentom należy zachować zwiększoną ostrożność. Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy zwrócić się o pomoc lekarską. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów CRS, pacjenci powinni zostać natychmiast poddani ocenie czy nie wymagają hospitalizacji. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od stopnia ciężkości. Należy unikać podczas CRS stosowania szpikowych czynników wzrostu, w szczególności czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Leczenie produktem leczniczym TALVEY należy wstrzymać do czasu ustąpienia CRS (patrz punkt 4.2 ChPL).

Toksyczność neurologiczna, w tym ICANS

Podczas terapii produktem leczniczym TALVEY występowały ciężkie lub zagrażające życiu toksyczne działania na układ nerwowy, w tym ICANS (patrz punkt 4.8 ChPL). Podczas terapii produktem leczniczym TALVEY występowały przypadki ICANS, w tym reakcje zakończone zgonem. Wystąpienie ICANS może być równoczesne z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe ICANS mogą obejmować między innymi stan splątania, obniżony poziom świadomości, dezorientację, senność, letarg i bradyfrenię. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności neurologicznej i niezwłocznie podjąć odpowiednie leczenie. Pacjentów należy pouczyć, że w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej należy zwrócić się o pomoc lekarską. Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, pacjenci powinni być natychmiast poddani ocenie i leczeniu w zależności od stopnia ciężkości. Pacjentów, u których wystąpi ICANS stopnia 2. lub wyższego należy poinstruować, aby pozostawali w pobliżu ośrodka opieki zdrowotnej celem monitorowania pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych przez 48 godzin po następnej dawce produktu leczniczego TALVEY. W przypadku wystąpienia ICANS i innych toksyczności neurologicznych należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym TALVEY, zgodnie ze wskazaniami zawartymi w tabeli 4 (patrz punkt 4.2 ChPL). Brak danych dotyczących stosowania talkwetamabu u pacjentów z zajęciem OUN przez szpiczaka lub z innymi klinicznie istotnymi nieprawidłowościami OUN ze względu na wykluczenie tych pacjentów z badania z powodu potencjalnego ryzyka wystąpienia ICANS. Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn podczas fazy zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY przez 48 godzin po zakończeniu fazy zwiększania dawki produktu leczniczego TALVEY oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych do czasu ustąpienia objawów (patrz punkt 4.7 ChPL).

Postępowanie w przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznych

Przy pierwszych objawach toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, należy rozważyć ocenę neurologiczną. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY do czasu ustąpienia działań niepożądanych (patrz tabela 4 w ChPL). W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu objawów toksyczności neurologicznej należy zapewnić intensywną opiekę medyczną i leczenie wspomagające.

Toksyczność w jamie ustnej

Działania toksyczne w jamie ustnej, w tym zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, dysfagia i zapalenie jamy ustnej występują bardzo często podczas terapii produktem leczniczym TALVEY (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności w jamie ustnej. Pacjentom należy doradzić, aby zwrócili się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności w obrębie jamy ustnej, a także należy zapewnić leczenie wspomagające. Leczenie wspomagające może obejmować środki pobudzające wydzielanie śliny, płukanie jamy ustnej steroidami lub konsultację z dietetykiem. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego TALVEY lub rozważyć rzadsze dawkowanie (patrz punkt 4.2 ChPL). Z czasem może wystąpić znaczna utrata masy ciała (patrz punkt 4.8 ChPL). Podczas leczenia należy regularnie kontrolować zmianę masy ciała. Klinicznie istotna utrata masy ciała powinna być poddana dalszej ocenie. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego TALVEY lub rozważyć rzadsze dawkowanie (patrz punkt 4.2 ChPL).

Ciężkie zakażenia

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Opis komparatora – talkwetamab (Tal)

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne zakażenia (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym TALVEY i odpowiednio leczeni. Leki przeciwdrobnoustrojowe powinny być podawane profilaktycznie zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Produkt leczniczy TALVEY nie powinien być stosowany u pacjentów z czynnym ciężkim zakażeniem. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego TALVEY, jak wskazano (patrz punkt 4.2 ChPL). Pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza, gdy wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe, które mogą wskazywać na zakażenie.

Hipogammaglobulinemia

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

Cytopenie

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TALVEY obserwowano neutropenię stopnia 3. lub 4., gorączkę neutropeniczną i małopłytkowość. Większość cytopenii wystąpiła w ciągu pierwszych 8 do 10 tygodni. Należy monitorować całkowitą liczbę krwinek na początku i okresowo w trakcie leczenia. Należy zapewnić opiekę wspomagającą zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi. Pacjenci z neutropenią powinni być monitorowani pod kątem objawów zakażenia. Leczenie produktem leczniczym TALVEY należy wstrzymać zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2 ChPL).

Reakcje skórne

Produkt leczniczy TALVEY może powodować reakcje skórne, w tym wysypkę, rumień, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, a także zaburzenia paznokci (patrz punkt 4.8 ChPL). Reakcje skórne, w tym progresję wysypki, należy monitorować w celu wczesnej interwencji i leczenia kortykosteroidami. W przypadku wysypki stopnia 3. lub wyższego lub nasilającej się wysypki stopnia 1. lub 2. należy również podać doustne steroidy. W przypadku innych niż wysypka reakcji skórnych można rozważyć modyfikację dawki (patrz tabela 6 w ChPL). W przypadku reakcji skórnych i zaburzeń paznokci należy wstrzymać podawanie produktu TALVEY w zależności od stopnia nasilenia i postępować zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi (patrz punkt 4.2 ChPL).

Szczepionki

Odpowiedź immunologiczna na szczepionki może być zmniejszona podczas przyjmowania produktu leczniczego TALVEY. Nie badano bezpieczeństwa stosowania szczepionek zawierających żywe wirusy w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym TALVEY. Nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia. Nieoczekiwane narażenie podczas ciąży, patrz punkt 4.6 ChPL.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TALVEY należy upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego TALVEY (patrz punkt 4.6 ChPL).

Substancje pomocnicze

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

Leczenie produktem leczniczym TALVEY powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Produkt TALVEY powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia, któremu towarzyszy odpowiednio przeszkolony personel medyczny, i dysponującemu odpowiednim sprzętem medycznym, umożliwiającym opanowanie ciężkich reakcji, w tym zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) i toksyczności neurologicznej, w tym zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS).

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

10.3.2.9.1 Obecny sposób finansowania komparatorów

Obecny sposób finansowania komparatorów został szczegółowo przedstawiony w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** oraz w załącznikach 10.4 i **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

10.4 Leki refundowane w Polsce w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego

Tabela 42. Leki refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carfilzomibum	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.	05909991298463	1189.0, Karfilzomib	674,33	728,28	771,97	771,97	B.54.	bezpłatny	0
Carfilzomibum	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	05909991298470	1189.0, Karfilzomib	2023,00	2184,84	2315,93	2315,91	B.54.	bezpłatny	0
Carfilzomibum	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.	05909991256388	1189.0, Karfilzomib	4046,00	4369,68	4631,86	4631,82	B.54.	bezpłatny	0
Daratumumabum	Darzalex, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml)	1 fiol. 15 ml	05413868119596	1187.0, Daratumumab	27113,80	29282,90	31039,88	31039,88	<1>B.54.; <2>B.145.	bezpłatny	0
Elotuzumabum	Empliciti, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.	08027950032181	1269.0, Elotuzumab	5800,00	6264,00	6639,84	6639,84	B.54.	bezpłatny	0
Elotuzumabum	Empliciti, proszek do sporządzania	1 fiol.	08027950032198	1269.0, Elotuzumab	7733,33	8352,00	8853,12	8853,12	B.54.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Elranatamab	koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg Elrexio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol. 1,1 ml	05415062116289	1326.0, Elranatamab	12665,00	13678,20	14498,89	14498,89	B.54.	bezpłatny	0
Elranatamab	Elrexio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol. 1,9 ml	05415062116272	1326.0, Elranatamab	21878,00	23628,24	25045,93	25045,93	B.54.	bezpłatny	0
Isatuximabum	Sarclisa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	05909991427832	1277.0, Izatuk-symab	9814,05	10599,17	11235,12	11235,12	B.54.	bezpłatny	0
Isatuximabum	Sarclisa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909991427818	1277.0, Izatuk-symab	1962,81	2119,83	2247,03	2247,03	B.54.	bezpłatny	0
Ixazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 2,3 mg	3 szt.	03400930077696	1222.0, Iksazomib	16500,00	17820,00	18889,20	14481,72	B.54.	bezpłatny	0
Ixazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 3 mg	3 szt.	03400930077719	1222.0, Iksazomib	16500,00	17820,00	18889,20	18889,20	B.54.	bezpłatny	0
Ixazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 4 mg	3 szt.	03400930077726	1222.0, Iksazomib	16500,00	17820,00	18889,20	18889,20	B.54.	bezpłatny	0
Talquetamabum	Talvey, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. 1,5 ml	05413868122503	1325.0, Talquetamab	1447,50	1563,30	1657,10	1657,10	B.54.	bezpłatny	0
Talquetamabum	Talvey, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05413868122510	1325.0, Talquetamab	19300,00	20844,00	22094,64	22094,64	B.54.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Teclistamabum	Tecvayli, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. 3 ml	05413868121575	1306.0, Teklistamab	3700,00	3996,00	4235,76	4235,76	B.54.	bezpłatny	0
Teclistamabum	Tecvayli, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg/ml	1 fiol. 1,7 ml	05413868121582	1306.0, Teklistamab	18870,00	20379,60	21602,38	21602,38	B.54.	bezpłatny	0

Tabela 43. Leki refundowane w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym do Obwieszczenia MZ 17/06/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1115.0, Bendamustyna	1450,00	1566,00	1659,96	915,84	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzenia koncentratu	5 fiol.po 25 mg	05909991198145	1115.0, Bendamustyna	362,50	391,50	414,99	228,96	C.67.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bendamustini hydrochloridum	roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml Bendamustine Eugia, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991501143	1115.0, Bendamustyna	750,00	810,00	858,60	858,60	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Eugia, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991501136	1115.0, Bendamustyna	200,00	216,00	228,96	228,96	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	1115.0, Bendamustyna	2075,00	2241,00	2375,46	915,84	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	1115.0, Bendamustyna	518,75	560,25	593,87	228,96	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum monohydricum	Bendamustine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	5 fiol.po 4 ml	05909991497217	1115.0, Bendamustyna	1450,00	1566,00	1659,96	915,84	C.67.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	1003.0, Bleomycinum	103,40	111,67	118,37	118,37	C.3.	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. 6 ml	05055565749142	1054.0, Bortezomib	200,00	216,00	228,96	131,65	C.76.	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Accord, roztwór do wstrzykiwań, 2,5 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05055565779859	1054.0, Bortezomib	400,00	432,00	457,92	329,13	C.76.	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Accord, roztwór do wstrzykiwań, 2,5 mg/ml	1 fiol. 1,4 ml	05055565774137	1054.0, Bortezomib	560,00	604,80	641,09	460,78	C.76.	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05055565718339	1054.0, Bortezomib	560,00	604,80	641,09	460,78	C.76.	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Eugia, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991451813	1054.0, Bortezomib	120,00	129,60	137,38	137,38	C.76.	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Ever Pharma, roztwór do	1 fiol. 1,4 ml	05909991511166	1054.0, Bortezomib	400,00	432,00	457,92	457,92	C.76.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bortezomibum	wstrzykiwań, 3,5 mg Bortezomib SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991351762	1054.0, Bortezomib	180,00	194,40	206,06	206,06	C.76.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	16,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe,	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	16,35	C.6.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	16,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	195,76	C.6.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	126,00	136,08	144,24	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	12,60	13,61	14,43	6,64	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	63,00	68,04	72,12	33,20	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	6,64	C.11.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	roztworu do infuzji, 1 mg/ml Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	33,20	C.11.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	07622436113142	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	38,16	41,21	43,69	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 20 ml	07622436113159	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	76,32	82,43	87,37	87,36	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Cyclophosphamide Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol. 5 ml	07622436113135	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	19,08	20,61	21,84	21,84	C.13.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	wstrzykiwań / do infuzji, 100 mg/ml										
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	43,68	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	8,74	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	1011.1, Cytarabinum	7,80	8,42	8,96	8,96	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	1011.1, Cytarabinum	39,00	42,12	44,65	44,65	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	1011.1, Cytarabinum	78,00	84,24	89,29	89,29	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	1011.1, Cytarabinum	156,00	168,48	178,59	178,59	C.14.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	168,00	181,44	192,33	183,16	C.16.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
w, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dacarbazinum	wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	160,00	172,80	183,17	183,16	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	320,00	345,60	366,34	366,32	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	80,00	86,40	91,58	91,58	C.16.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	174,00	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	43,50	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	8,70	C.20.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	roztworu do infuzji, 2 mg/ml Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	87,00	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	9,40	10,15	10,76	8,70	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum liposomum pegylatum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml			liposomanum pegylatum							
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990983032	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	43,50	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3005,38	3245,81	3440,56	3440,56	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	500,00	540,00	572,40	526,60	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	125,00	135,00	143,10	131,65	C.23.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	25,00	27,00	28,62	26,33	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	250,00	270,00	286,20	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	1015.0, Epirubicinum	115,00	124,20	131,65	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	1015.0, Epirubicinum	230,00	248,40	263,30	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	C.24.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42	127,65	115,34	C.31.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991466206	1120.0, Lenalidomid	600,00	648,00	686,88	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991450946	1120.0, Lenalidomid	900,00	972,00	1030,32	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 20 mg	21 szt.	05909991450953	1120.0, Lenalidomid	1200,00	1296,00	1373,76	1373,76	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991450960	1120.0, Lenalidomid	1500,00	1620,00	1717,20	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991466220	1120.0, Lenalidomid	300,00	324,00	343,44	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05055565770863	1120.0, Lenalidomid	966,00	1043,28	1105,88	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05055565770870	1120.0, Lenalidomid	1449,00	1564,92	1658,82	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05055565770887	1120.0, Lenalidomid	2415,00	2608,20	2764,69	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05055565770856	1120.0, Lenalidomid	483,00	521,64	552,94	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991472115	1120.0, Lenalidomid	1029,00	1111,32	1178,00	686,88	<1>C.84.b.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991472092	1120.0, Lenalidomid	514,50	555,66	589,00	343,44	<1>C.84.b.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991425135	1120.0, Lenalidomid	966,00	1043,28	1105,88	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991425159	1120.0, Lenalidomid	1449,00	1564,92	1658,82	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991425197	1120.0, Lenalidomid	2415,00	2608,20	2764,69	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991425098	1120.0, Lenalidomid	483,00	521,64	552,94	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	03838989737627	1120.0, Lenalidomid	600,00	648,00	686,88	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	03838989737634	1120.0, Lenalidomid	900,00	972,00	1030,32	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	03838989737641	1120.0, Lenalidomid	1500,00	1620,00	1717,20	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	03838989737658	1120.0, Lenalidomid	300,00	324,00	343,44	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991471965	1120.0, Lenalidomid	500,00	540,00	572,40	572,40	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991471972	1120.0, Lenalidomid	750,00	810,00	858,60	858,60	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991471996	1120.0, Lenalidomid	1250,00	1350,00	1431,00	1431,00	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991471941	1120.0, Lenalidomid	250,00	270,00	286,20	286,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05901797710910	1120.0, Lenalidomid	900,00	972,00	1030,32	686,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05901797710996	1120.0, Lenalidomid	1350,00	1458,00	1545,48	1030,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05901797710934	1120.0, Lenalidomid	2250,00	2430,00	2575,80	1717,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05901797710903	1120.0, Lenalidomid	450,00	486,00	515,16	343,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991451431	1120.0, Lenalidomid	1029,00	1111,32	1178,00	686,88	<1>C.84.b.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991451394	1120.0, Lenalidomid	514,50	555,66	589,00	343,44	<1>C.84.b.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05907626709094	1120.0, Lenalidomid	600,00	648,00	686,88	686,88	C.84.a.; C.84.b.; C.84.c.; C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05907626709100	1120.0, Lenalidomid	900,00	972,00	1030,32	1030,32	C.84.a.; C.84.c.; C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05907626709124	1120.0, Lenalidomid	1500,00	1620,00	1717,20	1717,20	C.84.a.; C.84.c.; C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05907626709070	1120.0, Lenalidomid	300,00	324,00	343,44	343,44	C.84.a.; C.84.b.; C.84.c.; C.84.d.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Bvd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991480301	1120.0, Lenalidomid	1029,00	1111,32	1178,00	686,88	<1>C.84.b.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991480288	1120.0, Lenalidomid	514,50	555,66	589,00	343,44	<1>C.84.b.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990283514	1098.0, Melphalanum	100,00	108,00	114,48	114,48	C.39.	bezpłatny	0
Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05909990728473	1126.0, Pleriksafor	17460,00	18856,80	19988,21	10820,65	C.71.	bezpłatny	0
Plerixaforum	Plerixafor Biofar, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05909991518332	1126.0, Pleriksafor	9451,99	10208,15	10820,64	10820,64	C.71.	bezpłatny	0
Plerixaforum	Plerixafor MSN, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05909991519049	1126.0, Pleriksafor	9451,00	10207,08	10819,50	10819,50	C.71.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 1 mg	21 szt.	05909991185589	1182.0, Pomalidomid	25746,00	27805,68	29474,02	4814,41	<1>C.101.a.; <2>C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 2 mg	21 szt.	05909991185596	1182.0, Pomalidomid	25746,00	27805,68	29474,02	9628,82	<1>C.101.a.; <2>C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 3 mg	21 szt.	05909991185602	1182.0, Pomalidomid	25746,00	27805,68	29474,02	14443,23	<1>C.101.a.; <2>C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 4 mg	21 szt.	05909991185619	1182.0, Pomalidomid	25746,00	27805,68	29474,02	19257,64	<1>C.101.a.; <2>C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Accord, kaps. twarde, 1 mg	21 szt.	05055565795149	1182.0, Pomalidomid	4827,37	5213,56	5526,37	4814,41	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Accord, kaps. twarde, 2 mg	21 szt.	05055565795156	1182.0, Pomalidomid	9654,74	10427,12	11052,74	9628,82	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPD)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Pomalidomidum	Pomalidomide Accord, kaps. twarde, 3 mg	21 szt.	05055565795163	1182.0, Pomalidomid	14482,11	15640,68	16579,12	14443,23	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Accord, kaps. twarde, 4 mg	21 szt.	05055565795170	1182.0, Pomalidomid	19309,48	20854,24	22105,49	19257,64	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Glenmark, kaps. twarde, 3 mg	21 szt.	05902020241768	1182.0, Pomalidomid	12616,38	13625,69	14443,23	14443,23	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Glenmark, kaps. twarde, 4 mg	21 szt.	05902020241775	1182.0, Pomalidomid	16821,84	18167,59	19257,64	19257,64	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Krka, kaps. twarde, 1 mg	21 szt.	03838989769604	1182.0, Pomalidomid	4205,46	4541,90	4814,41	4814,41	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Krka, kaps. twarde, 2 mg	21 szt.	03838989769611	1182.0, Pomalidomid	8410,92	9083,79	9628,83	9628,82	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Krka, kaps. twarde, 3 mg	21 szt.	03838989769628	1182.0, Pomalidomid	12616,38	13625,69	14443,23	14443,23	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Krka, kaps. twarde, 4 mg	21 szt.	03838989769635	1182.0, Pomalidomid	16821,84	18167,59	19257,64	19257,64	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide PPH, kaps. twarde, 1 mg	21 szt.	05903060628052	1182.0, Pomalidomid	4205,46	4541,90	4814,41	4814,41	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide PPH, kaps. twarde, 2 mg	21 szt.	05903060628090	1182.0, Pomalidomid	8410,92	9083,79	9628,83	9628,82	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide PPH, kaps. twarde, 3 mg	21 szt.	05903060628137	1182.0, Pomalidomid	12616,38	13625,69	14443,23	14443,23	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Pomalidomidum	Pomalidomide PPH, kaps. twarde, 4 mg	21 szt.	05903060628175	1182.0, Pomalidomid	16821,84	18167,59	19257,64	19257,64	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Zentiva, kaps. twarde, 1 mg	21 szt.	08594739305540	1182.0, Pomalidomid	4205,46	4541,90	4814,41	4814,41	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Zentiva, kaps. twarde, 2 mg	21 szt.	08594739305533	1182.0, Pomalidomid	8410,92	9083,79	9628,83	9628,82	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Zentiva, kaps. twarde, 3 mg	21 szt.	08594739305557	1182.0, Pomalidomid	12616,38	13625,69	14443,23	14443,23	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Pomalidomide Zentiva, kaps. twarde, 4 mg	21 szt.	08594739305564	1182.0, Pomalidomid	16821,84	18167,59	19257,64	19257,64	C.101.a.; C.101.b.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	30,60	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

10.5 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 44. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 17/06/2025).

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:			<i>IRd</i> – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;
<i>DVTd</i> – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;			<i>EloPd</i> – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;
<i>DVd</i> – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;			<i>IsaPd</i> – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;
<i>DRd</i> – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;			<i>Tec</i> – teklistamab w monoterapii;
<i>Kd</i> – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;			<i>Elra</i> – elranatamab w monoterapii;
<i>KRd</i> – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;			<i>Tal</i> – talkwetamab w monoterapii.
ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO			
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU	
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> :	1. Dawkowanie leków 1.1. Dawkowanie w 1. linii leczenia w schemacie: 1.1.1. DVTd Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). Maksymalna liczba cykli: 6 (maksymalnie 4 cykle indukcyjne i maksymalnie 2 cykle konsolidujące). <u>Daratumumab s.c.</u> w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: 1) w leczeniu indukcyjnym: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-16; 2) w leczeniu konsolidującym: co dwa tygodnie w tygodniach 1-8. <u>Bortezomib</u> : zalecana dawka 1,3 mg/m ² pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu. <u>Talidomid</u> : podawany doustnie w dawce 100 mg raz na dobę w każdym dniu każdego cyklu. <u>Deksametazon</u> : podawany doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. w cyklach 1. i 2. oraz w dawce 40 mg w dniach 1.-2. i 20 mg w kolejnych dniach	1. Badania przy kwalifikacji 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 6) oznaczenie klirensu kreatyniny; 7) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (w przypadku pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym – badanie kośćca do decyzji lekarza); 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;	

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG – za wyjątkiem terapii <i>Tec</i> ; 3) rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego; 4) brak przeciwwskazań do stosowania leku/leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego; 5) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną/aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.	dawkowania (dniach 8., 9., 15., 16.) w cyklach 3-4. <i>Deksameta-</i> <i>tazon</i> w dawce 20 mg powinien być podawany w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. w cyklach 5. i 6. 1.1.2. DRd Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <i>Daratumumab</i> s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany pod- skórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie. <i>Lenalidomid</i> : zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalido-</i> <i>midu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charaktery- styki Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, nie- zależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksy- malna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg. <i>Deksametazon</i> : zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniej- szonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat). 1.2. Dawkowanie w leczeniu opornego lub nawrotowego szpi- czaka plazmocytoowego w schemacie: 1.2.1. DVd Od 1. tygodnia do 24. tygodnia każdy cykl trwa 21 dni (3 tygo- dnie) = pierwsze 8 cykli.	10) dodatkowo w przypadku schematu <i>IRd</i> , zgodnie z kry- teriami kwalifikacji do schematu <i>IRd</i> – badania potwier- dzające obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka; 11) dodatkowo w przypadku schematu <i>DVTd</i> , <i>DVd</i> , <i>DRd</i> , <i>IsaPd</i> – pośredni test antyglobulinowy (pośredni test Co- ombs'a); 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); 13) dodatkowo w przypadku schematu <i>Kd</i> , <i>KRd</i> : a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, b) elektrokardiografia (EKG), c) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygo- dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia (za wyjątkiem wska- zanym dla badania w pkt 9) oraz za wyjątkiem badań z pkt 10, które mogą być wykonane wcześniej). 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia Badania wykonywane przed każdym cyklem leczenia: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml, zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego;

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
 w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
 lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocyto-**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – icksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocyto- wego; 2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń In- ternational Myeloma Working Group (IMWG); 3) kwalifikowanie się pacjenta do leczenia chemioterapią wysokodawkową z przeszczepieniem 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 krewi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na pod- stawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez ko- mórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).	Od 25. tygodnia każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <u>Daratumumab s.c.</u> w dawce 1800 mg/podanie podawany pod- skórnio: raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie. <u>Bortezomib</u> : w dawce 1,3 mg/m ² pc. dożylnie lub podskórnio w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli. <u>Deksametazon</u> : w dawce 20 mg doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli (tj. w dawce 80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu lub w zmniej- szonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat, BMI < 18,5, ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nie- tolerancją terapii steroidami).	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> : a) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krewi, d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, e) oznaczenie klirensu kreatyniny; 4) dodatkowo w przypadku schematu <i>Kd</i> , <i>KRd</i> : a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, b) elektrokardiografia (EKG); 5) dodatkowo w przypadku schematu <i>Tec</i> , <i>Elra</i> , <i>Tal</i> – ozna- czenie stężenia immunoglobuliny G (IgG).
1.2.2. DRd	1.2.2. DRd	
1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocyto- wego; 2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń In- ternational Myeloma Working Group (IMWG); 3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia auto- logicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; 4) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krewi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez zależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a	Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <u>Daratumumab s.c.</u> w dawce 1800 mg/podanie podawany pod- skórnio: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie. <u>Lenalidomid</u> : zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalido- midu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charaktery- styki Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, nie-	W przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uza- sadnionych przypadkach) wykonywać badania: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 6) oznaczenie stężenia elektrolitów; 7) oznaczenie stężenia CRP; 8) oznaczenie stężenia ferrytyny;

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmacytowego:**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).	maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg. <u>Deksametazon</u> : zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat).	9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 10) oznaczenie APTT; 11) oznaczenie czasu protrombinowego (PT); 12) oznaczenie stężenia fibrynogenu; 13) oznaczenie stężenia D-dimerów.
1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego w schemacie:		
1.3.1. DVd	1.2.3. Kd	
1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmacytowego;	Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).	O częstotliwości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowaniu CRS decyduje lekarz.
2) nie stwierdzono oporności na leczenie <i>bortezomibem</i> .	<u>Karfilzomib</u> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu w dawce:	Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.
1.3.2. DRd	1) początkowej 20 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do:	W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy.
1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmacytowego;	2) 70 mg/m ² pc. w dniu 8. i 15. cyklu 1., a następnie:	Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.
2) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).	3) w dawce 70 mg/m ² pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu.	Zapisy dotyczące CRS i ICANS odnoszą się do leczenia teklistamabem, elranatamabem i talkwetamabem.
	Dawkowanie <i>karfilzomibu</i> może być przerywane lub zmniejszane w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.	
	<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> .	
1.3.3. Kd	1.2.4. KRd	3. Monitorowanie skuteczności leczenia
1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmacytowego;	Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).	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,
2) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne;		

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – icksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) LVEF $\geq 40\%$; 4) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA; 5) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego; 6) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.	Karfilzomib podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dawce: 1) początkowej 20 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. i 2. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do: 2) 27 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniu 8., 9., 15. i 16. cyklu 1., a następnie: 3) w dawce 27 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w cyklach 2-12, a następnie: 4) w dawce 27 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 15. i 16. w cyklach 13-18. Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m ² powinni otrzymać dawkę <i>karfilzomibu</i> obliczoną dla pc. wynoszącą 2,2 m ² , a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem <i>karfilzomibu</i> w cyklach 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 ² pc. jest podawana przez 10 minut. Lenalidomid : zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.	ujednoliconymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG), w tym m.in.: 1) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi; 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 5) oznaczenie klirensu kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kości do decyzji lekarza). Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.
1.3.4. KRd 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla <i>lenalidomidu</i>); 3) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA; 4) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego; 5) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych		4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.	U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Lekniczego. 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.	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:
1.3.5. IRd 1) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka, tj.: delecji w chromosomie 17 – del(17p), lub translokacji t(4;14), lub translokacji t(14;16); 3) brak oporności na leczenie <i>lenalidomidem</i> ; 4) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.	<u>Deksametazon</u> : zalecana dawka 40 mg (20 mg u chorych >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> . 1.2.5. IRd Każy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <u>Iksazomib</u> : zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu. <u>Lenalidomid</u> : zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Lekniczego. 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.	a) rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR), b) całkowita odpowiedź (CR), c) bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR), d) częściowa odpowiedź (PR), e) choroba stabilna (SD), f) brak odpowiedzi (NR), g) progresja choroby (PD), h) przeżycie bez progresji choroby (PFS), i) przeżycie całkowite (OS); przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
1.3.6. EloPd 1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające <i>lenalidomid</i> i inhibitor proteasomu; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 3) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).		
1.3.7. IsaPd		

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające <i>lenalidomid</i> i inhibitor proteasomu; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 3) brak oporności na leczenie <i>pomalidomidem</i>; 4) bezpośrednio przed pierwszym podaniem <i>izatuksymabu</i> szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m² pow. ciała; 5) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej). 1.3.8. Tec 1) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 2) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38; 3) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 4) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby). 1.3.9. Elra	22. każdego cyklu. 1.2.6. EloPd Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). Elotuzumab: zalecana dawka: 10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1. i 2., a następnie w dawce 20 mg/kg mc. w 1. dniu każdego kolejnego cyklu. Pomalidomid: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu <i>elotuzumabu</i>, gdy podawane są w tym samym dniu. Liczba dni podawania <i>pomalidomidu</i> w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg. Deksametazon w dniach, w których podawany jest <i>elotuzumab</i>: 1) u pacjentów w wieku ≤ 75 lat: zalecana dawka <i>deksametazonu</i>: 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i> oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i>, 2) u pacjentów w wieku >75 lat: zalecana dawka <i>deksametazonu</i> to 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i> oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i>.	

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 3) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 25 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).	<u>Deksametazon</u> w dniach, w których nie jest podawany <u>elotuzumab</u>, a w których zaplanowane jest podanie dawki <u>deksametazonu</u>, tj. w dniach 8., 15. i 22. każdego cyklu od 3. cyklu: 1) u pacjentów w wieku ≤ 75 lat: w dawce 40 mg doustnie, 2) u pacjentów w wieku > 75 lat: w dawce 20 mg doustnie. 1.2.7. IsaPd Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <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. <u>Pomalidomid</u>: zalecana dawka: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. Liczba dni podawania <u>pomalidomidu</u> 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. <u>Deksametazon</u>: 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.	
1.3.10. Tal 1) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 3) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).	1.2.8. Tec Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <u>Teklistamab</u>: leczenie teklistamabem należy rozpocząć od dawek startowych 0,06 mg/kg m.c. i 0,3 mg/kg m.c., zgodnie	

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

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

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.

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.

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;
- 3) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję

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 schematem opisanym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku:

- 1) dawkowanie stopniowo zwiększane: elranatamab podawany w dawce:
 - a) 12 mg w 1. dniu 1. tygodnia, a następnie:

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – icksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 6) okres ciąży lub karmienia piersią; 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; 8) powikłania okołoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego – dotyczy schematów zawierających leki podawane dożylnie.	b) w dawce 32 mg w 4. dniu 1. tygodnia, 2) następnie od 1. dnia 2. tygodnia elranatamab podawany jest w dawce 76 mg 1 raz na tydzień w tygodniach 2-24, 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, 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. Szczegóły dotyczące sposobu modyfikacji schematu dawkowania leku oraz stosowanej premedykacji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	

1.2.10. Tal

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Talkwetamab: należy podawać podskórnie w schemacie dawkowania co tydzień lub co dwa tygodnie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla talkwetamabu.

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 kolejnych ocenach choroby wykonywanych nie rzadziej niż co 2 cykle

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
	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) <u>Talkwetamab w schemacie dawkowania co tydzień:</u> a) faza wstępna stopniowego zwiększania dawki: talkwetamab podawany podskórnie 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 podskórnie w dawce 0,4 mg/kg mc. 1 raz na tydzień. 2) <u>Talkwetamab w schemacie dawkowania co dwa tygodnie:</u> a) faza wstępna stopniowego zwiększania dawki: talkwetamab podawany podskórnie 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 podskórnie 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	

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

dawkowania z cotygodniowego na co dwa tygodnie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

2. Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.

Zaleca się profilaktykę żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami.

W przypadku leczenia *daratumumabem*, *teklistamabem* lub inhibitorami proteasomu, przed rozpoczęciem terapii zaleca się profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa HSV/VZV.

Leki podawane w infuzji:

Przed i po infuzji należy podać leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji okołoinfuzyjnych zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Zmiany szybkości infuzji powinny być prowadzone zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

leczenia, dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

10.6 Wnioskowany program lekowy

Tabela 45. Wnioskowany program lekowy.

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego:		
BPd – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem; BVd – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; DVTd – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem; DVd – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; DRd – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem; Kd – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem; KRd – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;		
IRd – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem; EloPd – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem; IsaPd – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem; Tec – teklistamab w monoterapii; Elra – elranatamab w monoterapii; Tal – talkwetamab w monoterapii.		
ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W ramach programu lekowego chorym na szpiczaka plazmocytozowego udostępnia się poniższe terapie, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami:</u> 3) pacjentom z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozowym w 1. linii leczenia: DVTd, DRd, 4) pacjentom z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym: BPd, BVd, DVd, DRd, Kd, KRd, IRd, EloPd, IsaPd, Tec, Elra, Tal. Uwaga: terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych i terapia konsolidująca/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia.	2. Dawkowanie leków 2.1. Dawkowanie w 1. linii leczenia w schemacie: 2.1.1. DVTd Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). Maksymalna liczba cykli: 6 (maksymalnie 4 cykle indukcyjne i maksymalnie 2 cykle konsolidujące). Daratumumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: 1) w leczeniu indukcyjnym: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-16; 2) w leczeniu konsolidującym: co dwa tygodnie w tygodniach 1-8. Bortezomib: zalecana dawka 1,3 mg/m² pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu. Talidomid: podawany doustnie w dawce 100 mg raz na dobę w każdym dniu każdego cyklu. Deksametazon: 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	5. Badania przy kwalifikacji 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 6) oznaczenie klirensu kreatyniny; 7) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (w przypadku pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym – badanie kośćca do decyzji lekarza); 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;
2. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii. 2.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej;		

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**BPd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**BVd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG – za wyjątkiem terapii <i>Tec</i> ; 3) rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego; 4) brak przeciwwskazań do stosowania leku/leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego; 5) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną/aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.	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. 2.1.2. DRd Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <i>Daratumumab</i> s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnym: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie. <i>Lenalidomid</i> : zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg. <i>Deksametazon</i> : zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat).	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; 11) dodatkowo w przypadku schematu <i>DVTd</i> , <i>DVd</i> , <i>DRd</i> , <i>IsaPd</i> – pośredni test antyglobulinowy (pośredni test Coombs'a); 12) dodatkowo w przypadku schematu <i>BPd</i> , <i>BVd</i> , <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); 13) dodatkowo w przypadku schematu <i>Kd</i> , <i>KRd</i> : a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, b) elektrokardiografia (EKG), c) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca. 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).
2.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do 1. linii leczenia w schemacie:	2.2. Dawkowanie w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego w schemacie:	6. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia Badania wykonywane przed każdym cyklem leczenia:

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

**Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocyto-
wego:**
BPd – belantamabu mafodotinu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

BVd – belantamabu mafodotinu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;

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

DVd – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;

DRd – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

Kd – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;

KRd – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

IRd – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

EloPd – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

IsaPd – izatuksumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

Tec – teklistamab w monoterapii;

Elra – elranatamab w monoterapii;

Tal – talkwetamab w monoterapii.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2.2.1. DVTd 1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocyto- wego; 2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń In- ternational Myeloma Working Group (IMWG); 3) kwalifikowanie się pacjenta do leczenia chemioterapią wysokodawkową z przeszczepieniem 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 krewi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na pod- stawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez ko- mórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).	2.2.1. BPd Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <u>Belantamab mafodotin</u> podawany doustnie w dawce 2,5 mg/kg w 1 dniu 1 cyklu, a następnie począwszy od 1 dnia 2 cyklu w dawce 1,9 mg/kg co 4 tygodnie. <u>Pomalidomid</u> w dawce 4 mg doustnie podawany raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. <u>Deksametazon</u> w dawce 40 mg podawany doustnie w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu. 2.2.2. BVd Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). Bortezomib i deksameta- zon są podawane przez pierwsze 8 cykli. <u>Belantamab mafodotin</u> w dawce podawany doustnie w dawce 2,5 mg/kg co 3 tygodnie. <u>Bortezomib</u> w dawce 1,3 mg/m ² pc. podawany podskórnie w dniach 1, 4, 8 i 11 każdego 21-dniowego cyklu. <u>Deksametazon</u> w dawce 20 mg podawany doustnie lub dożył- nie w dniu podania bortezomibu i następnego dnia.	1) morfologia krwi z rozmazem; 2) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml, zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego; 3) dodatkowo w przypadku schematu <i>DVTd</i> , <i>DVd</i> , <i>DRd</i> , <i>IsaPd</i> , <i>Tec</i> , <i>Elra</i> , <i>Tal</i> : a) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krewi, d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, e) oznaczenie klirensu kreatyniny; 4) dodatkowo w przypadku schematu <i>Kd</i> , <i>KRd</i> : a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, b) elektrokardiografia (EKG); 5) dodatkowo w przypadku schematu <i>Tec</i> , <i>Elra</i> , <i>Tal</i> – ozna- czenie stężenia immunoglobuliny G (IgG); 6) dodatkowo w przypadku schematu BPd, BVd – badanie okulistyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Pro- duktu Leczniczego (ChPL) wykonane przed podaniem każdej z 4 pierwszych dawek belantamabu mafodotinu, a następnie z częstotnością wynikającą ze wskazań klinicz- nych.
2.2.2. DRd 1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocyto- wego; 2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń In- ternational Myeloma Working Group (IMWG); 3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia auto- logicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; 4) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krewi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą	2.2.3. DVd Od 1. tygodnia do 24. tygodnia każdy cykl trwa 21 dni (3 tygo- dnie) = pierwsze 8 cykli.	

BLNREP®
 (belantamab mafodotin)

 w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:

BPd – belantamabu mafodotinu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

BVd – belantamabu mafodotinu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;

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

DVd – daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;

DRd – daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

Kd – karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem;

KRd – karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

IRd – iksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

EloPd – elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

IsaPd – izatuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

Tec – teklistamabu w monoterapii;

Elra – elranatamabu w monoterapii;

Tal – talkwetamabu w monoterapii.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
płytek krwi $<75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego). 2.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego w schemacie: 2.3.1. BPd 1) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym <i>lenalidomid</i>. 2.3.2. BVd 1) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytoowego. 2.3.3. DVd 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) nie stwierdzono oporności na leczenie <i>bortezomibem</i>. 2.3.4. DRd 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $<75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć	Od 25. tygodnia każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <u>Daratumumab s.c.</u> w dawce 1800 mg/podanie podawany pod- skórnio: raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie. <u>Bortezomib</u>: w dawce 1,3 mg/m² pc. dożylnie lub podskórnio w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli. <u>Deksametazon</u>: w dawce 20 mg doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli (tj. w dawce 80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat, BMI $< 18,5$, ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami). 2.2.4. DRd Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <u>Daratumumab s.c.</u> w dawce 1800 mg/podanie podawany pod- skórnio: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie. <u>Lenalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalido- midu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charaktery- styki Produktu Leczniczego.	W przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uza- sadnionych przypadkach) wykonywać badania: 14) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 15) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 16) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 17) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; 18) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 19) oznaczenie stężenia elektrolitów; 20) oznaczenie stężenia CRP; 21) oznaczenie stężenia ferrytyny; 22) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 23) oznaczenie APTT; 24) oznaczenie czasu protrombinowego (PT); 25) oznaczenie stężenia fibrynogenu; 26) oznaczenie stężenia D-dimerów. O częstości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowaniu CRS decyduje lekarz. Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i za- pisami Charakterystyki Produktu Leczniczego. W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać

BLNREP®
(belantamab mafodotinu)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**BPd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**BVd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).	Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym może być wyższa niż 525 mg.	badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy.
2.3.5. Kd	2.2.5. Kd	Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.
1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego;	zależonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat).	Zapisy dotyczące CRS i ICANS odnoszą się do leczenia teklistamabem, elranatamabem i talkwetamabem.
2) bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne;	Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).	7. Monitorowanie skuteczności leczenia
3) LVEF $\geq 40\%$;	<i>Karfilzomib</i> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu w dawce:	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.:
4) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA;	1) początkowej 20 mg/m ² pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do:	1) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;
5) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego;	2) 70 mg/m ² pc. w dniu 8. i 15. cyklu 1., a następnie:	2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
6) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.	3) w dawce 70 mg/m ² pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu.	3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
2.3.6. KRd	Dawkowanie <i>karfilzomibu</i> może być przerywane lub zmniejszane w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.	4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego;	<i>Deksametazon</i> : 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> .	5) oznaczenie klirensu kreatyniny;
		6) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:

BPd – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

BVd – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;

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

DVd – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;

DRd – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

Kd – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;

KRd – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

IRd – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;

EloPd – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

IsaPd – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;

Tec – teklistamab w monoterapii;

Elra – elranatamab w monoterapii;

Tal – talkwetamab w monoterapii.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 0,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla <i>lenalidomidu</i>); 3) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA; 4) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego; 5) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.	2.2.6. KRd Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <u>Karfilzomib</u> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dawce: 1) początkowej 20 mg/m^2 pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. i 2. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do: 2) 27 mg/m^2 pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniu 8., 9., 15. i 16. cyklu 1., a następnie: 3) w dawce 27 mg/m^2 pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w cyklach 2-12, a następnie: 4) w dawce 27 mg/m^2 pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 15. i 16. w cyklach 13-18. Pacjenci, u których pc. jest większa niż $2,2 \text{ m}^2$ powinni otrzymywać dawkę <i>karfilzomibu</i> obliczoną dla pc. wynoszącej $2,2 \text{ m}^2$, 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	7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza). Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. 8. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: a) rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR), b) całkowita odpowiedź (CR), c) bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR),

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**BPd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**BVd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2.3.8. EloPd 1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające <i>lenalidomid</i> i inhibitor proteasomu; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 3) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).	mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/ m ² pc. jest podawana przez 10 minut. <u>Lenalidomid</u> : zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg. <u>Deksametazon</u> : zalecana dawka 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. <i>Deksametazon</i> należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem <i>karfilzomibu</i> .	d) częściowa odpowiedź (PR), e) choroba stabilna (SD), f) brak odpowiedzi (NR), g) progresja choroby (PD), h) przeżycie bez progresji choroby (PFS), i) przeżycie całkowite (OS); przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
2.3.9. IsaPd 1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające <i>lenalidomid</i> i inhibitor proteasomu; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 3) brak oporności na leczenie <i>pomalidomidem</i> ; 4) bezpośrednio przed pierwszym podaniem <i>izatuksymabu</i> szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m ² pow. ciała; 5) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).	2.2.7. IRd Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <u>Iksazomib</u> : zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu. <u>Lenalidomid</u> : zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.	

BLNREP®
 (belantamab mafodotin)

 w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
 w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
 lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**BPd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**BVd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – icksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2.3.10. Tec 1) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 2) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciała anty-CD38; 3) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 4) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).	U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg. <u>Deksametazon</u> : zalecana dawka: 40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.	
2.3.11. Elra 1) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciała anty-CD38; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 3) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 25 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).	2.2.8. EloPd Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). <u>Elotuzumab</u> : zalecana dawka: 10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1. i 2., a następnie w dawce 20 mg/kg mc. w 1. dniu każdego kolejnego cyklu. <u>Pomalidomid</u> : zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu <i>elotuzumabu</i> , gdy podawane są w tym samym dniu. Liczba dni podawania <i>pomalidomidu</i> w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.	

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**BPd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**BVd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – icksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU****2.3.12. Tal**

- 1) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38;
- 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;
- 3) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,0 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).

Deksametazon w dniach, w których podawany jest elotuzumab:

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

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

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

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

3. 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:

2.2.9. IsaPd

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

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

Pomalidomid: zalecana dawka: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd), lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**BPd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**BVd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) DVTd – leczenie trwa do maksymalnie 4 cykli (16 tygodni) w leczeniu indukcyjnym, oraz do maksymalnie 2 cykli (8 tygodni) w leczeniu konsolidującym;	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.	
2) KRd – leczenie <i>karfilzomibem</i> w skojarzeniu z <i>lenalidomidem</i> i <i>deksametazonem</i> trwa maksymalnie do 18 cykli, następnie kontynuowane jest leczenie <i>lenalidomidem</i> i <i>deksametazonem</i> .	<u>Deksametazon</u> : 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.	
4. Kryteria wyłączenia z programu	2.2.10. Tec	
1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;	Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).	
2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia – nie dotyczy stosowania terapii według schematu DRd w 1. linii leczenia;	<u>Teklistamab</u> : 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).	
3) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;	Następnie, po zastosowaniu schematu stopniowego zwiększania dawki, zalecana dawka teklistamabu to 1,5 mg/kg m.c., podawana podskórnie 1 raz w tygodniu.	
4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;	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.	
5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;		
6) okres ciąży lub karmienia piersią;		

BLNREP®
(belantamab mafodotin)w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**BPd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**BVd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

- 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;

- 8) powikłania okołoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego – dotyczy schematów zawierających leki podawane dożylnie.

2.2.11. 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 schematem opisanym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku:

- 1) dawkowanie stopniowo zwiększane: elranatamab podawany w dawce:
 - a) 12 mg w 1. dniu 1. tygodnia, a następnie:
 - b) w dawce 32 mg w 4. dniu 1. tygodnia,
- 2) następnie od 1. dnia 2. tygodnia elranatamab podawany jest w dawce 76 mg 1 raz na tydzień w tygodniach 2-24,
- 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,
- 4) począwszy od 49. tygodnia leczenia elranatamabem, lek należy podawać w dawce 76 mg 1 raz na cztery tygodnie

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**BPd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**BVd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

u pacjentów, którzy zostali poddani co najmniej 24-tygodniowemu leczeniu w schemacie co dwa tygodnie, i u których utrzymała się odpowiedź na leczenie.

Szczegóły dotyczące sposobu modyfikacji schematu dawkowania leku oraz stosowanej premedykacji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

2.2.12. Tal

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Talkwetamab: należy podawać podskórnie w schemacie dawkowania co tydzień lub co dwa tygodnie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla talkwetamabu.

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 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 podskórnie w dawce:

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**BPd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**BVd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuksumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

- 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 podskórnie 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 podskórnie 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 podskórnie 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.

3. Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:**BPd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**BVd** – belantamabu mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DVTd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;**DVd** – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;**DRd** – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**Kd** – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;**KRd** – karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**IRd** – iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;**EloPd** – elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**IsaPd** – izatuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;**Tec** – teklistamab w monoterapii;**Elra** – elranatamab w monoterapii;**Tal** – talkwetamab w monoterapii.**ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO****ŚWIADCZENIOBIORCY****SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE****BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.

Zaleca się profilaktykę żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami.

W przypadku leczenia *daratumumabem*, *teklistamabem* lub inhibitorami proteasomu, przed rozpoczęciem terapii zaleca się profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa HSV/VZV.

Leki podawane w infuzji:

Przed i po infuzji należy podać leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji okołoinfuzyjnych zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Zmiany szybkości infuzji powinny być prowadzone zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia, dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-
wego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BVd),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTED]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKTED]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTED]	opis problemu decyzyjnego
[REDAKTED]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 2019).....	23
Tabela 2. Klasyfikacja ICD-11 szpiczaka plazmocytoowego (ICD-11 2025).....	23
Tabela 3. Kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego według klasyfikacji IMWG z 2014 roku (PTOK 2020).....	28
Tabela 4. Klasyfikacja mMSMART 2.0 – podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytoowego na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z Mayo Clinic (PTOK 2020).....	29
Tabela 5. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (ISS) (PGSz 2022/2023).....	30
Tabela 6. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (R-ISS) (PGSz 2022/2023).....	30
Tabela 7. Druga rewizja międzynarodowego systemu oceny stopnia zaawansowania (R2-ISS) dla nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego (Giannopoulos 2025, PGSz 2025).....	31
Tabela 8. Łączne przeżycia pacjentów rozpoznanych ze szpiczakiem w 2016 r., którzy w latach 2016–2018 byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (NFZ 2019).....	32
Tabela 9. Dane dotyczące zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce w 2022 r. (KRN 2025).....	34
Tabela 10. Dane dotyczące zgonów z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce w 2022 r. (KRN 2025).....	35
Tabela 11. Liczba chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego w Polsce na podstawie danych NFZ dostępnych w najnowszych analizach weryfikacyjnych AOTMIT (AWA Kyprolis 2019, AWA Ninlaro 2019, AWA Darzalex 2018, AWA Darzalex 2021, AWA Darzalex 2021a, AWA Sarclisa 2021, AWA Imnovid 2021, AWA Sacrlisa 2022, AWA Kyprolis 2023).....	36
Tabela 12. Liczba chorych na szpiczaka plazmocytoowego w Polsce leczonych w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” w latach 2017-2023 (AWA Elrexio 2024, NFZ 2024).....	37
Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 (ZUS 2025).....	38
Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C90 (ZUS 2025).....	38
Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych wydane dla osób z rozpoznaniem C90 (ZUS 2025).....	39
Tabela 16. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej wydane osobom z rozpoznaniem ICD-10 C90 (ZUS 2025).....	40
Tabela 17. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach wybranych JGP z tytułu leczenia pacjentów z rozpoznaniem C90.0 w latach 2014-2023 (NFZ 2024).....	41
Tabela 18. Koszty rozliczone w ramach wybranych JGP z tytułu leczenia w programie lekowym pacjentów z rozpoznaniem C90.0 w latach 2014-2023 (NFZ 2024).....	42
Tabela 19. Definicje odpowiedzi na leczenie i choroby resztkowej (Giannopoulos 2025, PGSz 2022/2023).....	47

Tabela 20. Definicje nawrotu szpiczaka plazmocytoowego wg IMWG (za: PGSz 2022/2023).	49
Tabela 21. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.	53
Tabela 22. Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.	80
Tabela 23. Odsetek pacjentów leczonych w ramach drugiej i kolejnych linii leczenia.	83
Tabela 24. Liczebność populacji pacjentów z MM leczonych w ramach 1+ linii leczenia systemowego.	84
Tabela 25. Opis ocenianej interwencji – Blenrep (belantamab mafodotin).	87
Tabela 26. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Blenrep stosowanego w schematach BVd i/lub BPd.	100
Tabela 27. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	109
Tabela 28. Kryteria PICOS.	110
Tabela 29. Klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej wykorzystywana klinicznie (Giannopoulos 2025, PGSz 2022/2023).	115
Tabela 30. Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych.	116
Tabela 31. Planowe dawkowanie komparatorów.	119
Tabela 32. Opis komparatora –schemat DRd i DVd.	122
Tabela 33. Szybkość infuzji produktu leczniczego Darzalex (16 mg/kg mc.).	126
Tabela 34. Opis komparatora –schemat EloPd.	133
Tabela 35. Opis komparatora –schemat IRd.	139
Tabela 36. Opis komparatora –schemat IsaPd.	146
Tabela 37. Opis komparatora – schemat Kd i KRd.	154
Tabela 38. Opis komparatora –schemat Pd i PVd.	167
Tabela 39. Opis komparatora – teklistamab (Tec).	179
Tabela 40. Opis komparatora – elranatamab (Elra).	186
Tabela 41. Opis komparatora – talkwetamab (Tal).	191
Tabela 42. Leki refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 17/06/2025).	198
Tabela 43. Leki refundowane w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym do Obwieszczenia MZ 17/06/2025).	200
Tabela 44. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” (załącznik B.54 do Obwieszczenia MZ 17/06/2025).	220
Tabela 45. Wnioskowany program lekowy.	233

Spis Wykresów

Wykres 1. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z podejrzeniem szpiczaka plazmocytoowego (PTOK 2020).....	27
Wykres 2. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN 2025).....	34
Wykres 3. Liczba zgonów z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce w latach 1999-2022 (KRN 2025).....	35
Wykres 4. Prognoza zachorowalności na MM w Polsce (KRN 2024).....	82

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- Acaster 2013** Acaster S, Gaugris S, Velikova G, Yong K, Lloyd AJ. Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. *Support Care Cancer*. 2013 Feb;21(2):599-607. doi: 10.1007/s00520-012-1548-y.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWA Darzalex 2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.12.2018. Data ukończenia: 05.07.2018 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 80/2018.
- AWA Darzalex 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać doustna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.63.2021. Data ukończenia: 10 marca 2022 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 180/2021.
- AWA Darzalex 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.18.2021. Data ukończenia: 18 maja 2021 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 064/2021.
- AWA Elrexfio 2024** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Elrexfio (elranatamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”. Analiza weryfikacyjna Nr: WS.423.3.2024. Data ukończenia: 6 listopada 2024 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 130/2024.
- AWA Empliciti 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.28.2022. Data ukończenia: 3.08.2022 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 44/2022.
- AWA Kyprolis 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego

	szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.4.2018. Data ukończenia: 23 maja 2018 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 166/2019.
AWA Kyprolis 2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna.
AWA Ninlaro 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.33.2019. Data ukończenia: 8 sierpnia 2019. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 126/2019.
AWA Sarclisa 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna.
AWA Sarclisa 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.43.2021. Data ukończenia: 18.11.2021 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 121/2021.
Baz 2015	Baz R, Lin HM, Hui AM, Harvey RD, Colson K, Gallop K, Swinburn P, Laubach J, Berg D, Richardson P. Development of a conceptual model to illustrate the impact of multiple myeloma and its treatment on health-related quality of life. Support Care Cancer. 2015 Sep;23(9):2789-97. doi: 10.1007/s00520-015-2644-6.
Bennink 2021	Bennink C, van der Klift M, Scheurer H, Sonneveld P, Duijts SFA. Perspectives on returning to work of multiple myeloma patients: A qualitative interview study. Eur J Cancer Care (Engl). 2021 Nov;30(6):e13481. doi: 10.1111/ecc.13481.
Bray 2024	Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
CADTH/ CDA-AMC 2025	CADTH/ CDA-AMC. Belantamab mafodotin, pomalidomide, dexamethasone. Project Number: PC0380-000. Dostępne online pod adresem: https://www.cda-amc.ca/belantamab-mafodotin-pomalidomide-dexamethasone Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
CADTH/ CDA-AMC 2025a	CADTH/ CDA-AMC. Belantamab mafodotin, bortezomib, dexamethasone. Project Number: PC0379-000. Dostępne online pod adresem: https://www.cda-amc.ca/belantamab-mafodotin-bortezomib-dexamethasone Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
ChPL Blenrep 2025	Charakterystyka Produktu Leczniczego Blenrep z dnia 23 lipca 2025 r. – EMEA/H/C/006511/0000. Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1948.htm Data ostatniego dostępu: 25.07.2025 r.

- ChPL Darzalex 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex z dnia 4 sierpnia 2025 r. -VR/0000290174 (opublikowano na portalu EMA 04.08.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- ChPL Elrexfio 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Elrexfio z dnia 21 lipca 2025 r. - VR/000028594 (opublikowano na portalu EMA 21.07.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elrexfio>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- ChPL Empliciti 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Empliciti z dnia 29.02.2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1088.htm>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- ChPL Imnovid 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imnovid z dnia 18.12.2024 r. - N/0053 (opublikowano na portalu EMA 06.01.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/innovid>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- ChPL Kyprolis 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyprolis z dnia 12.12.2024 r. (w momencie ostatniego dostępu nie opublikowano jeszcze na portalu EMA). Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1060.htm>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- ChPL Ninlaro 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ninlaro z dnia 16.08.2024 r. - EMEA/H/C/PSUSA/00010535/202311 (opublikowano na portalu EMA 20.09.2024 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ninlaro>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- ChPL Sarclisa 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Sarclisa z dnia 18 lipca 2025 r. - EMEA/H/C/004977/II/0035. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1435.htm>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- ChPL Talvey 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Talvey z dnia 2 czerwca 2025 r. - EMEA/H/C/PSUSA/00000099/202408. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1748.htm>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- ChPL Tecvayli 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecvayli z dnia 11 sierpnia 2025 r. - EMA/R/0000249306. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1675.htm>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- Cope 2020** Cope S, Toor K, Popoff E, Fonseca R, Landgren O, Mateos MV, Weisel K, Jansen JP. Critical Appraisal of Published Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses of Competing Interventions for Multiple Myeloma. Value Health. 2020 Apr;23(4):441-450.
- D'Agostino 2022** D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, Zamagni E, Mateos MV, Dall'Olio D, van de Donk NWCJ, Jackson G, Rocchi S, Salwender H, Bladé Creixenti J, van

der Holt B, Castellani G, Bonello F, Capra A, Mai EK, Dürig J, Gay F, Zweegman S, Cavo M, Kaiser MF, Goldschmidt H, Hernández Rivas JM, Larocca A, Cook G, San-Miguel JF, Boccadoro M, Sonneveld P. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol*. 2022 May 23;JCO2102614. doi: 10.1200/JCO.21.02614

Davies 2022 Davies, F.E., Saunders, E., Bourhis, F. et al. Re: Arcuri and Americo “Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis”. *Ann Hematol* (2022). doi: 10.1007/s00277-022-04792-0

EHA-EMN 2025 Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Moreau P, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Engelhardt M, Delforge M, Hajek R, Schjesvold F, Gay F, Manier S, Weisel KC, Kaiser M, van de Donk NWCJ, Zamagni E, Rodriguez-Otero P, Perrot A, Driessen C, Bila J, Laane E, Dytfeld D, Touzeau C, Beksac M, Raab MS, Cavo M, Mohty M, Spencer A, Ludwig H, Einsele H, San-Miguel J, Sonneveld P. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2025 Jul 7. doi: 10.1038/s41571-025-01041-x. Epub ahead of print.

EHA-ESMO 2021 Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U, EHA Guidelines Committee. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2021; 32(3): 309–322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014

EHA-ESMO 2022 Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U; EHA Guidelines Committee ESMO Guidelines Committee. Electronic address: guidelines@ehaweb.org. Corrigendum to 'Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up': [Ann Oncol 2021; 32(3): 309-322]. *Ann Oncol*. 2022 Jan;33(1):117.

EMA 2015 European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Kyprolis (carfilzomib) for the treatment of multiple myeloma. 1 December 2015. EMA/COMP/656221/2015. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-kyprolis-carfilzomib_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 09.07.2025 r.

EMA 2019 Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2019 r. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf

EMN 2025 van de Donk NWCJ, Moreau P, San-Miguel JF, Mateos MV, Dimopoulos MA, Zweegman S, Gay F, Engelhardt M, Mina R, Zamagni E, Delforge M, Beksac M, Spencer A, Schjesvold F, Driessen C, Kaiser M, Perrot A, Wäsch R, Korst CL, Broijl A, Touzeau C, Manier S, Hajek R, Ludwig H, Fernandez de Larrea C, Popat R, Musto P, Rodriguez-Otero P, Yong K, Rasche L, Terpos E, Raab MS, Boccadoro M, Sonneveld P, Einsele H; EMN Guidelines Committee. Optimising T-cell immunotherapy in patients with multiple myeloma: practical considerations

- from the European Myeloma Network. *Lancet Haematol.* 2025 Jun 25:S2352-3026(25)00117-6. doi: 10.1016/S2352-3026(25)00117-6. Epub ahead of print.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>
- Giannopoulos 2025** Giannopoulos K, Dmoszyńska A. IV. Choroby układu krwiotwórczego. G. Nowotwory limfoproliferacyjne. 5. Gammopatie monoklonalne. 5.2. Szpiczak plazmacytowy. W: Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, 2025 [Data weryfikacji: 3 czerwca 2025].
- GLOBOCAN 2022** GLOBOCAN 2022. Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=population>
Data ostatniego dostępu: 09.07.2025 r.
- Gonzalez-McQuire 2018** Gonzalez-McQuire S, Yong K, Leleu H, Mennini FS, Flinois A, Gazzola C, Schoen P, Campioni M, DeCosta L, Fink L. Healthcare resource utilization among patients with relapsed multiple myeloma in the UK, France, and Italy. *J Med Econ.* 2018 May;21(5):450-467. doi: 10.1080/13696998.2017.1421546.
- Hari 2018** Hari P, Romanus D, Luptakova K, Blazer M, Yong C, Raju A, Farrelly E, Labotka R, Morrison VA. The impact of age and comorbidities on practice patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies. *J Geriatr Oncol.* 2018 Mar;9(2):138-144. doi: 10.1016/j.jgo.2017.09.007.
- He 2021** He J, Duenas A, Collacott H, Lam A, Gries KS, Carson R, Potthoff D, Trevor N, Tervonen T. Patient Perceptions Regarding Multiple Myeloma and Its Treatment: Qualitative Evidence from Interviews with Patients in the United Kingdom, France, and Germany. *Patient.* 2021 Sep;14(5):613-623. doi: 10.1007/s40271-021-00501-7
- HematoKoalicja 2022** Hematokoalicja. Raport dotyczący sytuacji pacjentów hematologicznych w Polsce. Kraków/Warszawa 2022. Dostępne online: https://hematoonkologia.pl/upload/artykuly/Raport_dotyczacy_sytuacji_pacjentow_hematoonkologicznych_w_Polsce.pdf
Data ostatniego dostępu: 09.07.2025 r.
- Higgins 20243** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 09.07.2025 r.
- ICD-11 2025** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2025-01 Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 09.07.2025 r.
- IMWG 2021** Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, Ludwig H, Mikhael J, Terpos E, Schjesvold F, Martin T, Yong K, Durie BGM, Facon T, Jurczyszyn A, Sidana S, Raje N,

van de Donk N, Lonial S, Cavo M, Kristinsson SY, Lentzsch S, Hajek R, Anderson KC, João C, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M, Fonseca R, Vangsted A, Weisel K, Baz R, Hungria V, Berdeja JG, Leal da Costa F, Maiolino A, Waage A, Vesole DH, Ocio EM, Quach H, Driessen C, Bladé J, Leleu X, Riva E, Bergsagel PL, Hou J, Chng WJ, Mellqvist UH, Dytfeld D, Harousseau JL, Goldschmidt H, Laubach J, Munshi NC, Gay F, Beksac M, Costa LJ, Kaiser M, Hari P, Boccadoro M, Usmani SZ, Zweegman S, Holstein S, Sezer O, Harrison S, Nahi H, Cook G, Mateos MV, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021 Mar;22(3):e105-e118. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30756-7. PMID: 33662288.

IMWG 2024

Rodriguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, van de Donk NW, Leleu X, Pérez-Larraya JG, Manier S, Nooka AK, Mateos MV, Einsele H, Minnema M, Cavo M, Derman BA, Puig N, Gay F, Ho PJ, Chng WJ, Kastiris E, Gahrton G, Weisel K, Nagarajan C, Schjesvold F, Mikhael J, Costa L, Raje NS, Zamagni E, Hájek R, Weinhold N, Yong K, Ye JC, Sidhana S, Merlini G, Martin T, Lin Y, Chari A, Popat R, Kaufman JL; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2024 May;25(5):e205-e216. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00043-3.

IMWG 2024a

Lin Y, Qiu L, Usmani S, Joo CW, Costa L, Derman B, Du J, Einsele H, Fernandez de Larrea C, Hajek R, Ho PJ, Kastiris E, Martinez-Lopez J, Mateos MV, Mikhael J, Moreau P, Nagarajan C, Nooka A, O'Dwyer M, Schjesvold F, Sidana S, van de Donk NW, Weisel K, Zweegman S, Raje N, Otero PR, Anderson LD Jr, Kumar S, Martin T; International Myeloma Working Group. Consensus guidelines and recommendations for the management and response assessment of chimeric antigen receptor T-cell therapy in clinical practice for relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee. *Lancet Oncol.* 2024 Aug;25(8):e374-e387. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00094-9. Epub 2024 May 28. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2024 Aug;25(8):e336. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00337-1.

IMWG 2025

Costa LJ, Banerjee R, Mian H, Weisel K, Bal S, Derman BA, Htut MM, Nagarajan C, Rodriguez C, Richter J, Frigault MJ, Ye JC, van de Donk NW, Voorhees PM, Puliafito B, Bahlis N, Popat R, Chng WJ, Ho PJ, Kaur G, Kapoor P, Du J, Schjesvold F, Berdeja J, Einsele H, Cohen AD, Mikhael J, Biru Y, Rajkumar SV, Lin Y, Martin TG, Chari A. International myeloma working group immunotherapy committee recommendation on sequencing immunotherapy for treatment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2025 Mar;39(3):543-554. doi: 10.1038/s41375-024-02482-6.

KE 23/07/2025

DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 23.7.2025 r. przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "BLENREP - belantamab mafodotin". Bruksela, dnia 23.7.2025 C(2025) 5261 final. Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250723166692/dec_166692_pl.pdf

Data ostatniego dostępu: 25.07.2025 r.

KRN 2025

Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu: <http://onkologia.org.pl/raporty/>.

Data ostatniego dostępu: 09.07.2025 r.

Moore 2024

Moore S, Cornic L, Crossman-Barnes CJ, Jose S, Khalaf Z, Yong K, Soutar M, P Woods. Real-world characteristics and outcomes for lenalidomide-refractory patients with multiple

BLENREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BvD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

- myeloma receiving daratumumab-bortezomib-dexamethasone as second-line treatment in England. Abstract: P1961. Abstract release date: 05/14/24) EHA Library.
- MZ 17/06/2025** Obwieszczenie z dnia 17 czerwca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 roku.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN 2.2026** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma. Version 2.2026 — July 16, 2025.
- NFZ 2019** NFZ. Szpiczak plazmocytowy. Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Data publikacji: 2019-12-31. Dostępne online pod adresem: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/szpiczak-plazmocytowy>
Data ostatniego dostępu: 09.07.2025 r.
- NFZ 2024** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP
Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 09.07.2025 r.
- NICE 2025** NICE. Belantamab mafodotin with pomalidomide and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. In development [GID-TA11201]. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11201>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- NICE 2025a** NICE. Belantamab mafodotin with bortezomib and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma after 1 or more treatments ID6212. In development [GID-TA11203]. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11203>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- Orphanet 2021** Orphanet Report Series. List of rare diseases and synonyms in alphabetical order. January 2021. Dostępne online pod adresem: https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- Patel 2024** Patel MN, Nina A, Branchaud B, Herring KW, Johnson S, Scott J, LeBlanc TW. Symptom experience of patients undergoing treatment for multiple myeloma: a longitudinal real-world electronic patient-reported outcomes study. Support Care Cancer. 2024 Nov 18;32(12):802. doi: 10.1007/s00520-024-08985-3.
- PGSz 2022/2023** Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Bogdan Małkowski, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2022/2023. Dostępne online pod adresem: <https://hematoonkologia.pl/uploads/ZPGS-merged-aktualizacja-28-02.pdf>

Data ostatniego dostępu: 09.07.2025 r.

- PGSz 2025** 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, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytowych na rok 2025. Dostępne online pod adresem: <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/zalecenia/id/8044-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-najnowsze-standardy-w-leczeniu-szpiczaka>
Data ostatniego dostępu: 09.07.2025 r.
- PTOK 2020** Jamrozik K. 2.9. Szpiczak plazmocytowy. W: Krzakowski M, Warzocha K. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Gdańsk, Via Medica. Wersja online, aktualizacja w dniu 26.05.2020. Dostępne online pod adresem: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
Data ostatniego dostępu: 09.07.2025 r.
- Ramsenthaler 2016** Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, Higginson IJ. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. BMC Cancer. 2016 Jul 7;16:427. doi: 10.1186/s12885-016-2410-2.
- Robinson 2017** Robinson D Jr, Orlowski RZ, Stokes M, He J, Huse S, Chitnis A, Kranenburg B, Lam A. Economic burden of relapsed or refractory multiple myeloma: Results from an international trial. Eur J Haematol. 2017 Aug;99(2):119-132. doi: 10.1111/ejh.12876.
- SITC 2020** Shah N, Aiello J, Avigan DE, Berdeja JG, Borrello IM, Chari A, Cohen AD, Ganapathi K, Gray L, Green D, Krishnan A, Lin Y, Manasanch E, Munshi NC, Nooka AK, Rapoport AP, Smith EL, Vij R, Dhodapkar M. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. J Immunother Cancer. 2020 Jul;8(2):e000734. doi: 10.1136/jitc-2020-000734
- SITC 2021/2022** The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. Rapid update. Dostępne online pod adresem: <https://www.sitcancer.org/research/cancer-immunotherapy-guidelines/myeloma>
- SMC 2025** SMC. Medicine name: belantamab mafodotin (Blenrep). Indication: In combination with pomalidomide and dexamethasone (BPd) for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy including lenalidomide. SMC ID: SMC2747. Dostępne online pod adresem: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/belantamab-mafodotin-blenrep-full-smc2747/>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- SMC 2025a** SMC. Medicine name: belantamab mafodotin (Blenrep). Indication: In combination with bortezomib and dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. SMC ID: SMC2727. Dostępne online pod adresem: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/belantamab-mafodotin-blenrep-full-smc2727/>
Data ostatniego dostępu: 18.08.2025 r.
- Vekemans 2022** Vekemans MC, Doyen C, Caers J, Wu K, Kentos A, Mineur P, Michaux L, Delforge M, Meuleman N. Recommendations on the management of multiple myeloma in 2020. Acta Clin Belg. 2022 Apr;77(2):445-461. doi: 10.1080/17843286.2020.1860411

BLNREP®
(belantamab mafodotin)

w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego,
w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BvD),
lub w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BPd)

- Yong 2016** Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos MV, Raab MS, Schoen P, Cavo M. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol.* 2016 Oct;175(2):252-264. doi: 10.1111/bjh.14213.
- Yong 2025** Yong K, Einsele H, Schecter JM, Roccia T, Deraedt W, Lendvai N, Slaughter A, Lonardi C, Connors K, Qi K, Londhe A, Carson R, Kharat A, Cost P, Valluri S, Mendes J, Pacaud L, Patel N, Florendo E, Dhakal B. Characteristics and outcomes in patients with lenalidomide-refractory multiple myeloma treated with 1-3 prior lines of therapy: Analysis of individual patient-level data from daratumumab clinical trials. *Eur J Cancer.* 2024 Nov 29;215:115157. doi: 10.1016/j.ejca.2024.115157.
- ZUS 2025** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 09.07.2025 r.