Załącznik B.54.

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

Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytowego: ***DVTd*** *– daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;* ***DRd*** *– daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;* ***DVd*** *– daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;* ***Kd*** *– karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;* ***KRd*** *– karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;* ***IRd*** *– iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;*	***BPd*** *– belantamab mafodotin w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;* ***BVd*** *– belantamab mafodotin w skojarzeniu z bortezomibem 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 plazmocytowego udostępnia się poniższe terapie, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami: 1) pacjentom z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym w 1. linii leczenia: ***DVTd, DRd,*** 2) pacjentom z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym: ***DVd, DRd, Kd, KRd, IRd, BPd, BVd, 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.*	**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). 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/m^2 pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu.	**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 plazmocytowym – badanie kośćca do

1. Kryteria kwalifikacji

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.

1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji

1) wiek 18 lat i powyżej;
2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG – za wyjątkiem terapii *Tec*;
3) rozpoznanie szpiczaka plazmocytowego;
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.

1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do 1. linii leczenia w

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 w dawce 40 mg w dniach 1.-2. i 20 mg w kolejnych dniach dawkowania (dniach 8., 9., 15., 16.) w cyklach 3-4. *Deksametazon* w dawce 20 mg powinien być podawany w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. w cyklach 5. i 6.

1.1.2. DRd

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Daratumumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie.

Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.

U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa *lenalidomidu* powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka *lenalidomidu* w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.

Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat).

1.2. Dawkowanie w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego w schemacie:

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*;*
10) dodatkowo w przypadku schematu *IRd*, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do schematu *IRd* – badania potwierdzające obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka;
11) dodatkowo w przypadku schematu *DVTd, DVd, DRd, IsaPd* – pośredni test antyglobulinowy (pośredni test Coombs'a);
12) dodatkowo w przypadku schematu *DVTd, DVd, DRd, BPd, BVd, Tec, Elra, Tal* – badanie przesiewowe w kierunku HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA);
13) dodatkowo w przypadku schematu *Kd, KRd:*
    a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,
    b) elektrokardiografia (EKG),
    c) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca.
14) dodatkowo w przypadku schematu *BPd, BVd* – badanie okulistyczne (w tym badanie ostrości wzroku i badanie z użyciem lampy szczelinowej).

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. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

2.1. Badania wykonywane przed każdym cyklem leczenia:

1) morfologia krwi z rozmazem;

schemacie: **1.2.1. DVTd** 1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytowego; 2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń International Myeloma Working Group (IMWG); 3) kwalifikowanie się pacjenta do leczenia chemioterapią wysokodawkową z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; 4) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1x10^9$/l; liczba płytek krwi $\geq 30x10^9$/l (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $<75x10^9$/l decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego). **1.2.2. DRd** 1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytowego; 2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń International Myeloma Working Group (IMWG); 3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; 4) bezwzględna liczba neutrofili $\geq 0,5x10^9$/l; liczba płytek krwi $\geq 30x10^9$/l (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $<75x10^9$/l decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).	**1.2.1. DVd** Od 1. tygodnia do 24. tygodnia każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie) = pierwsze 8 cykli. Od 25. tygodnia każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). Daratumumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie. Bortezomib: w dawce 1,3 mg/m^2 pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli. Deksametazon: w dawce 20 mg doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli (tj. w dawce 80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat, BMI < 18,5, ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami). **1.2.2. DRd** Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). Daratumumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie. Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa *lenalidomidu* powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a	2) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml, zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego; 3) dodatkowo w przypadku schematu *DVTd, DVd, DRd, IsaPd, BPd, BVd, Tec, Elra, Tal*: a) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, e) oznaczenie klirensu kreatyniny; 4) dodatkowo w przypadku schematu *Kd, KRd*: a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, b) elektrokardiografia (EKG); 5) dodatkowo w przypadku schematu *Tec, Elra, Tal* – oznaczenie stężenia immunoglobuliny G (IgG). **2.2.** Badanie okulistyczne (w tym badanie ostrości wzroku i badanie z użyciem lampy szczelinowej) – w przypadku schematu *BPd, BVd* – badanie wykonywanie przed podaniem każdej z 4 pierwszych dawek belantamabu mafodotin, a następnie z częstością wynikającą ze wskazań klinicznych – zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. **2.3.** W przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej

1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego w schemacie:

1.3.1. DVd

1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytowego;
2) nie stwierdzono oporności na leczenie *bortezomibem*.

1.3.2. DRd

1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytowego;
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).

1.3.3. Kd

1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytowego;
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;
3) LVEF ≥40%;
4) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA;
5) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału

maksymalna dawka *lenalidomidu* w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.

Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat).

1.2.3. Kd

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

Karfilzomib podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i 15 każdego cyklu w dawce:

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:
2) 70 mg/m^2 pc. w dniu 8. i 15. cyklu 1., a następnie:
3) w dawce 70 mg/m^2 pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu.

Dawkowanie *karfilzomibu* może być przerywane lub zmniejszane w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.

Deksametazon: w dawce 40 mg doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklach 1-9, a następnie w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu. *Deksametazon* należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem *karfilzomibu*.

1.2.4. KRd

Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

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

(ALT);
3) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;
4) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;
5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
6) oznaczenie stężenia elektrolitów;
7) oznaczenie stężenia CRP;
8) oznaczenie stężenia ferrytyny;
9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
10) oznaczenie APTT;
11) oznaczenie czasu protrombinowego (PT);
12) oznaczenie stężenia fibrynogenu;
13) oznaczenie stężenia D-dimerów.

O częstości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowaniu CRS decyduje lekarz.

Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności – ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy.

Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Zapisy dotyczące CRS i ICANS odnoszą się do leczenia teklistamabem, elranatamabem i talkwetamabem.

3. Monitorowanie skuteczności leczenia

mięśnia sercowego; 6) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym. **1.3.4. KRd** 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytowego; 2) bezwzględna liczba neutrofili ≥0,5x10^9/l; liczba płytek krwi ≥30x10^9/l (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <75x10^9/l decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla *lenalidomidu*); 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. **1.3.5. IRd** 1) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytowego; 2) obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka, tj.: delecji w chromosomie 17 –	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 otrzymywać dawkę *karfilzomibu* obliczoną dla pc. wynoszącej 2,2 m^2, a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem *karfilzomibu* w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, które należy kontynuować w następnych cyklach stosownie do potrzeb (zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie należy podawać *karfilzomibu* w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/ 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 *lenalidomidu* powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka *lenalidomidu* w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg. <u>Deksametazon:</u> zalecana dawka 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego	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.: 1) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi; 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 5) oznaczenie klirensu kreatyniny; 6) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza). Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. **4. Monitorowanie programu** 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

del(17p), lub translokacji t(4;14), lub translokacji t(14;16); 3) brak oporności na leczenie *lenalidomidem*; 4) bezwzględna liczba neutrofili ≥1,0x10^9/l; liczba płytek krwi ≥75x10^9/l lub ≥30x10^9/l, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne. **1.3.6. BPd** 1) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytowego, w tym zawierającą *lenalidomid*. 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby albo chory jest oporny na ostatnią linię leczenia. **1.3.7. BVd** 1) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytowego. 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby albo chory jest oporny na ostatnią linię leczenia. **1.3.8. EloPd** 1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytowego, w tym zawierające *lenalidomid* i inhibitor proteasomu; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby albo chory jest oporny na	cyklu. *Deksametazon* należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem *karfilzomibu*. **1.2.5. IRd** Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). Iksazomib: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu. Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa *lenalidomidu* powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka *lenalidomidu* w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg. Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. **1.2.6. BPd** Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). Belantamab mafodotin podawany dożylnie w infuzji trwającej około 30 minut w dawce 2,5 mg/kg mc. w 1. dniu cyklu 1., a następnie począwszy od 1. dnia cyklu 2. w dawce 1,9 mg/kg mc. co 4 tygodnie (tj. w dniu 1. każdego kolejnego cyklu). Pomalidomid: zalecana dawka: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. Liczba dni podawania *pomalidomidu* w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu	dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: a) rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR), b) całkowita odpowiedź (CR), c) bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR), d) częściowa odpowiedź (PR), e) choroba stabilna (SD), f) brak odpowiedzi (NR), g) progresja choroby (PD), h) przeżycie bez progresji choroby (PFS), i) przeżycie całkowite (OS); 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

ostatnią linię leczenia; 3) bezwzględna liczba neutrofili ≥1x10^9/l; liczba płytek krwi ≥50x10^9/l (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej). **1.3.9. IsaPd** 1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytowego, w tym zawierające *lenalidomid* i inhibitor proteasomu; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby albo chory jest oporny na ostatnią linię leczenia; 3) brak oporności na leczenie *pomalidomidem*; 4) bezpośrednio przed pierwszym podaniem *izatuksymabu* szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m^2 pow. ciała; 5) bezwzględna liczba neutrofili ≥1x10^9/l; liczba płytek krwi ≥50x10^9/l (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej). **1.3.10. Tec** 1) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 2) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38; 3) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby albo chory jest oporny na ostatnią linię leczenia; 4) bezwzględna liczba neutrofili ≥1,0x10^9/l; liczba płytek	belantamabu mafadotin, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg. Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. **1.2.7. BVd** Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). Bortezomib i deksametazon są podawane przez pierwsze 8 cykli. Belantamab mafodotin podawany dożylnie w infuzji trwającej około 30 minut w dawce 2,5 mg/kg mc. co 3 tygodnie (tj. w dniu 1. każdego cyklu). Bortezomib: w dawce 1,3 mg/m^2 pc. podawany podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu od cyklu 1. do cyklu 8. włącznie. Deksametazon: w dawce 20 mg podawany doustnie lub dożylnie w dniu podania bortezomibu i następnego dnia (tj. w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego cyklu od cyklu 1. do cyklu 8. włącznie). **1.2.8. 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 *elotuzumabu*, gdy podawane są w tym samym dniu.	

krwi ≥50x10^9/l (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby). **1.3.11. Elra** 1) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby albo chory jest oporny na ostatnią linię leczenia; 3) bezwzględna liczba neutrofili ≥1,0x10^9/l; liczba płytek krwi ≥25x10^9/l (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby). **1.3.12. Tal** 1) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytowego, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38; 2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby albo chory jest oporny na ostatnią linię leczenia; 3) bezwzględna liczba neutrofili ≥1,0x10^9/l; liczba płytek krwi ≥50x10^9/l (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby). Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod	Liczba dni podawania *pomalidomidu* w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu elotuzumabu, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg. <u>Deksametazon w dniach, w których podawany jest *elotuzumab*</u>: 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*. <u>Deksametazon w dniach, w których nie jest podawany *elotuzumab*</u>, a w których zaplanowane jest podanie dawki *deksametazonu*, tj. w dniach 8., 15. i 22. każdego cyklu od 3. cyklu: 1) u pacjentów w wieku ≤ 75 lat: w dawce 40 mg doustnie, 2) u pacjentów w wieku > 75 lat: w dawce 20 mg doustnie. **1.2.9. 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.	

warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie. **2. Określenie czasu leczenia w programie** Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii schematem: 1) *DVTd* – leczenie trwa do maksymalnie 4 cykli (16 tygodni) w leczeniu indukcyjnym, oraz do maksymalnie 2 cykli (8 tygodni) w leczeniu konsolidującym; 2) *KRd* – leczenie *karfilzomibem* w skojarzeniu z *lenalidomidem* i *deksametazonem* trwa maksymalnie do 18 cykli, następnie kontynuowane jest leczenie *lenalidomidem* i *deksametazonem*. **3. Kryteria wyłączenia z programu** 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia – nie dotyczy stosowania terapii według schematu *DRd w 1. linii leczenia*; 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 pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu	Liczba dni podawania *pomalidomidu* w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu izatuksymabu, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg. Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie lub dożylnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. **1.2.10. Tec** Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). Teklistamab: leczenie teklistamabem należy rozpocząć od dawek startowych 0,06 mg/kg m.c. i 0,3 mg mg/kg m.c., zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki teklistamabu opisanym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS). Następnie, po zastosowaniu schematu stopniowego zwiększania dawki, zalecana dawka teklistamabu to 1,5 mg/kg m.c., podawana podskórnie 1 raz w tygodniu. U pacjentów, którzy mieli całkowitą odpowiedź (CR) lub rygorystyczną CR (sCR) przez co najmniej 6 miesięcy, można rozważyć zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg mc. co dwa tygodnie. Przed podaniem każdej dawki teklistamabu należy zastosować produkty lecznicze w premedykacji, zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia CRS. **1.2.11. Elra** Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).	

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.	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 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. **1.2.12. 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) <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 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 żylnej 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. <u>Leki podawane w infuzji:</u> 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.	