

LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD10 C90.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1	2	3
1. Leczenie lenalidomidem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. 1.1. Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków: 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia; 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib; 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib. 1.2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem pkt 1.4. niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 15, 10 lub 5 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. 1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie	1. Dawkowanie lenalidomidu i deksametazonu Lenalidomid w postaci kapsułek twardych a 5,10, 15 lub 25 mg, jest stosowany w skojarzeniu z deksametazonem Lenalidomid: Zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Deksametazon: Zalecana dawka: 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby. UWAGA: Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych	1. Badania przy kwalifikacji: 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza) 9) pośredni test antyglobulinowy (test pośredni Coombs'a).- przy kwalifikacji do leczenia daratumumabem 10) stężenie potasu w surowicy krwi, EKG i ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca – przy kwalifikacji do leczenia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem. Badania winny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zająć w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml. (przy leczeniu lenalidomidem lub pomalidomidem)

do programu ze względu na bezpieczeństwo: 1) bezwzględna liczba neutrofilii $<1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $<75 \times 10^9/l$ lub $<30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie: 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia. 2. Leczenie pomalidomidem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. 2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pomalidomidem Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być włączeni pacjenci leczeni pomalidomidem w ramach innego sposobu finansowania do czasu objęcia refundacją leku w programie lekowym, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji wskazane w punkcie 2.1. oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo,	i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce 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. 2. Dawkowanie pomalidomidu i deksametazonu Pomalidomid w postaci kapsułek twardych a 1, 2, 3 lub 4 mg, jest stosowany w skojarzeniu z deksametazonem. Pomalidomid: Zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Deksametazon: Zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia. UWAGA: Dawkowanie pomalidomidu i deksametazonu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków i/lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania pomalidomidu w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.	2. Monitorowanie leczenia Przed każdym cyklem leczenia: 1. morfologia krwi ze wzorem odsetkowym 2. w przypadku leczenia lenalidomidem lub pomalidomidem - test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego 3. w przypadku leczenia daratumumabem: badania biochemiczne (AST, ALT, bilirubina całkowita, wapń, kreatynina i klirens kreatyniny); 4. w przypadku leczenia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem: raz w miesiącu należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi oraz EKG. Ocena skuteczności: W przypadku leczenia lenalidomidem lub pomalidomidem: po 6. cyklu leczenia należy wykonać: 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AIAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza). W przypadku leczenia daratumumabem: oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia, a po 6 cyklu leczenia wykonanie badań pozwalających na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoliconymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG). W przypadku leczenia karfilzomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem:
---	--	--

określonych w pkt 2.3. 2.2. Określenie czasu leczenia w programie. Leczenie pomalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem p. 2.4. niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 3, 2 lub 1 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. 2.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo: 1) bezwzględna liczba neutrofilów $<1 \times 10^9/l$ i/lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 2.4. Kryteria zakończenia udziału w programie 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia. 3. Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego. 3.1 Kryteria kwalifikacji Do programu kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozowego, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów: 1. Pacjenci u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie	3. Dawkowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem Daratumumab w dawce 16 mg/kg masy ciała jest podawany we wlewie dożylnym raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Długość cyklu od 1 do 24 tyg. leczenia wynosi 3 tygodnie, a od 25 tyg. leczenia wynosi 4 tygodnie. Zmiana dawkowania oraz szybkości infuzji	Po 4. cyklu leczenia należy wykonać: 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AIAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 1) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza) 3. 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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	--

bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia; 2. Pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid. 3.2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem kontynuuje się do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności zgodnie z zaleceniami Charakterystyk Produktów Leczniczych. 3.3. Kryteria wykluczające udział w programie 1. Nadwrażliwość na daratumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2. Oporność na leczenie bortezomibem lub przeciwwskazania do jego stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego 3.4. Kryteria zakończenia udziału w programie: 1. Progresja choroby w trakcie stosowania leczenia (po co najmniej 2 cyklach leczenia); 2. Brak co najmniej częściowej remisji po 6 cyklach leczenia; 3. Powikłania okołoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia daratumumabem zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4. Cięża. 4. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka	daratumumabu powinny być prowadzone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Przed i po zakończeniu infuzji należy podać leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji okołoinfuzyjnych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylniej w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni 1., 4., 8. i 11.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 21 dni (3-tygodnie) przez 8 cykli. Deksametazon jest podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli bortezomibu (80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu bortezomibu) 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. Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej daratumumabem z bortezomibem i deksametazonem zaleca się profilaktykę przeciwwirusową, zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.	
---	--	--

plazmocytoowego z wykorzystaniem skojarzonego leczenia karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem. 4.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki 1) stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid); 3) nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia; 4) pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych 4.2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie karfilzomibem kontynuuje się do czasu osiągnięcia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie, przez maksymalnie 8 cykli, lub wystąpienia nietolerancji leku mimo	4. Dawkowanie karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem Karfilzomib w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji stosowany jest w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem. Karfilzomib: Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Karfilzomib 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). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Karfilzomib 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). UWAGA: Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m² powinni otrzymywać dawkę karfilzomibu obliczoną dla pc. wynoszącą 2,2 m² a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem karfilzomibu w cyklu 1. konieczne jest	
---	--	--

zastosowania redukcji dawki leku do 20 lub 15 mg/m² pc. zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem pkt 4 niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 15, 10 lub 5 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. 4.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo: 1) bezwzględna liczba neutrofili <0,5x10⁹/l ; liczba płytek krwi < 30x10⁹/l (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <75x10⁹/l decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revlimid); 2) ciąża i okres karmienia piersią; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 5) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 6) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA 7) zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy. 8) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym	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/ m² pc. jest podawana przez 10 minut. Dawkowanie karfilzomibu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Lenalidomid w postaci kapsułek twardych a 5,10, 15 lub 25 mg, jest stosowany w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem. Lenalidomid: Zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. UWAGA: Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi	
---	---	--

4.4. Kryteria zakończenia udziału w programie: 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak remisji częściowej po 4 cyklach leczenia.	21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg. Deksametazon w skojarzeniu z lenalidomidem i karfilzomibem: Zalecana dawka: 40 mg doustnie lub dożylnie raz na dobę w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu trwającego 28 dni. Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby (u chorych powyżej 75 r.ż. dawkę należy zmniejszyć do 20 mg). Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.	
--	---	--