

Załącznik nr 25
do zarządzenia 59/2011/DGL Prezesa NFZ
z dnia 10 października 2011 r.

Nazwa programu:

LECZENIE OPORNÝCH POSTACI SZPICZAKA MNOGIEGO (PLAZMOCYTOWEGO)

ICD-10 C 90.0 szpiczak mnogi

Dziedzina medycyny: hematologia

I. Cel programu:

1. Wydłużenie czasu przeżycia chorych na szpiczaka mnogiego (plazmocytopowego);
2. Uzyskanie remisji choroby;
3. Poprawa jakości życia chorych.

II. Opis problemu medycznego:

Szpiczak mnogi to choroba wywołana przez nowotworowy rozrost komórek plazmatycznych, będących komórkami końcowego stadium różnicowania limfocytów B, zdolnymi do produkcji nadmiernych ilości nieprawidłowych, monoklonalnych (jednej klasy i typu) immunoglobulin lub ich fragmentów. Rozwój choroby prowadzi do postępującej destrukcji układu kostnego powodującej: złamania patologiczne, hiperkalcemię, niedokrwistość i niewydolność szpiku kostnego, infekcje z powodu immunosupresji i neutropenii oraz niewydolność nerek. Upośledzenie nerek to druga, co do częstości przyczyna zgonów w szpiczaku. Występuje u ok. 50% chorych jako niewydolność ostra lub przewlekła. Pojawienie się nacieków plazmocytarnych poza szpikiem kostnym świadczy o dużej dynamice choroby i stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy. U części pacjentów dochodzi do powikłań zatorowo – zakrzepowych. Podejrzewa się u nich zwiększoną tendencję do zakrzepicy na podłożu nabytego niedoboru białka C lub obecności antykoagulantu toczniowego. Przebieg choroby jest bardzo często podstępny, a choroba z powodu mało charakterystycznych objawów jest rozpoznawana w zaawansowanym stadium klinicznym. Opóźnienie w diagnozie u ok. 20 % pacjentów jest spowodowane brakiem charakterystycznych objawów choroby, a w pozostałych przypadkach najczęściej występowaniem nieswoistych objawów. Celem dotychczas prowadzonego leczenia szpiczaka plazmocytopowego było uzyskanie pełnej remisji choroby za pomocą stosowania jednocześnie kilku leków cytostatycznych: melfalanu, cyklofosfamidu, karmustyny, a także winkrystyny i doksorubicyny. Kolejny rzut szpiczaka mnogiego jest leczony w Polsce również za pomocą klasycznych chemioterapeutyków oraz dużych dawek prednizonu.

Rozpoznanie choroby opiera się na wynikach badań, określanych jako kryteria duże i kryteria małe. Do kryteriów dużych należą:

- obecność plazmocytozów w biopsji tkankowej,
- plazmocyty w szpiku > 30%,
- białko monoklonalne:
3 500 mg% IgG (3,5 g/dl)
2 000 mg% IgA (2,0 g/dl)
1,0 g/24h łańcuchy lekkie w moczu.

Natomiast kryteria małe to:

- plazmocyty w szpiku 10 – 30 %,
- białko monoklonalne w stężeniach mniejszych niż w kategorii kryteriów dużych,
- ogniska osteolityczne w kościach,
- stężenie prawidłowych immunoglobulin IgM<50 mg%, IgA< 100 mg%, IgG< 600 mg%.

Rozpoznanie szpiczaka mnogiego wymaga spełnienia 1 kryterium dużego i 1 kryterium małego, lub też 3 kryteriów małych, w tym konieczność wystąpienia dwóch pierwszych zmian.

Epidemiologia:

Szpiczak mnogi występuje w populacji z częstością ok. 3 - 4 przypadków na 100 000 osób rocznie. Jest chorobą pojawiającą się najczęściej u ludzi starszych - szczyt zachorowań notuje się pomiędzy 50 a 70 r.ż (średnia wieku 63 lata). Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. Szpiczak mnogi stanowi 1% wszystkich nowotworów oraz ok. 10% nowotworów układu krwiotwórczego. Choroba jest nieuleczalna, a odsetek 5-letnich przeżyć chorych leczonych wysokodawkową, wspomagającą chemioterapią wynosi 20%, nie zmieniając się istotnie od 40 lat.

III. Opis programu

Program polega na leczeniu bortezomibem chorych z powodu szpiczaka mnogiego, u których wystąpiła progresja choroby po co najmniej 2 cyklach leczenia I rzutu lub brak poprawy częściowej po 4 cyklach leczenia I rzutu bez wykorzystania bortezomibu (II rzut leczenia), a także u których wystąpił nawrót choroby powyżej roku po uzyskaniu remisji częściowej po zastosowaniu chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepu szpiku, bądź po więcej niż 2 latach leczenia I i II rzutu, oraz u chorych z nawrotem szpiczaka po chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepie autologicznym szpiku, zakwalifikowanych do przeszczepu allogenicznego (III rzut leczenia).

Badania kliniczne wykazały znamienne przedłużenie przeżywalności i znamienne większy odsetek odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu bortezomibu w porównaniu z wynikami dotychczas stosowanej terapii.

1. Substancja czynna finansowana w ramach programu: bortezomib.

Opis działania leku

Bortezomib jest inhibitorem proteasomów. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność 26S proteasomu w komórkach ssaków. Proteasomy 26S są dużymi kompleksami białkowymi degradującymi białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w sterowaniu obrotem specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrz komórek. Hamowanie 26S proteasomu zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci.

Bortezomib jest ponad 1500 razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano *in vitro*. Wykazano, że bortezomib rozłącza się z połączenia z proteasomem w czasie okresu półtrwania $t_{1/2}$ wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest odwracalne.

Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych, kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B (NF-kB). Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę.

NF-kB jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję; jego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływanie między komórkami i przerzuty nowotworu.

W szpiczaku, bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.

Działa cytotoksycznie na wiele różnych typów komórek nowotworowych. Ponadto komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na prowadzące do apoptozy działanie spowodowane hamowaniem proteasomu, niż komórki zdrowe. Bortezomib *in vivo* powoduje spowolnienie wzrostu nowotworu w licznych nieklinicznych modelach nowotworów, w tym w szpiczaku mnogim.

2. Kryteria włączenia do programu

2.1 Leczenie w ramach II rzutu bortezomibem

- 1) wystąpiła progresja w trakcie leczenia I rzutu stwierdzana po co najmniej 2 cyklach leczenia I rzutu
- 2) brak jest poprawy częściowej po 4 cyklach leczenia I rzutu bez wykorzystania bortezomibu;

2.2 Leczenie w ramach III rzutu bortezomibem

- 1) z nawrotem szpiczaka po uzyskaniu, co najmniej remisji częściowej za pomocą chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepieniu komórek krwiotwórczych;
- 2) chorych z progresją choroby po roku leczenia I i II rzutu;
- 3) chorych z nawrotem szpiczaka po chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepieniu własnych komórek krwiotwórczych bez remisji częściowej kwalifikowanych do przeszczepienia allogenicznego komórek krwiotwórczych,

Nieuzasadnione jest włączenie do leczenia bortezomibem w ramach III i następnych rzutów pacjentów, u których zastosowano ten lek w leczeniu II rzutu i nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w postaci remisji częściowej.

2.3 Leczenie w ramach IV rzutu

- 1) z nawrotem szpiczaka po uzyskaniu co najmniej bardzo dobrej remisji częściowej po leczeniu za pomocą chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, zastosowanych jako leczenie III rzutu u chorych, którzy uzyskali co najmniej remisję częściową po zastosowaniu bortezomibu w ramach leczenia II rzutu.

2.4 Chorzy kwalifikowani do programu muszą charakteryzować się poniższymi parametrami:

- 1) stan ogólny wg Karnowskiego $\geq 60\%$;
- 2) liczba płytek krwi ≥ 50 G/l;
- 3) stężenie Hb $\geq 8,0$ g/dl (także uzyskane przez podanie transfuzji krwi);
- 4) liczba neutrofilów (ANC) $\geq 0,5$ G/l,
- 5) całkowita liczba leukocytów $\geq 1,5$ G/l;
- 6) stężenie wapnia w surowicy < 14 mg/dl; Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2010 Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytopowego) 5

- 7) AspAT i AlAT $\leq 2,5$ raza górny zakres normy;
- 8) bilirubina całkowita $\leq 1,5$ raza górny zakres normy;
- 9) klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min.

Chorzy w wieku rozrodczym muszą zobowiązać się do stosowania antykoncepcji.

3. Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie bortezomibem trwa 18 tygodni i obejmuje 6 cykli. U pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie (remisja częściowa po 4 cyklach), ale u których nie stwierdzono całkowitej remisji można zastosować maksymalnie do 8 cykli leczenia w czasie 24 tygodni. W razie wystąpienia bardzo dobrej reakcji na leczenie umożliwiające wcześniejsze wykonanie przeszczepienia komórek krwiotwórczych dopuszcza się przerwanie leczenia bortezomibem po mniej niż 6 cyklach. Dany chory może następnie otrzymać pozostałe cykle w ramach leczenia poprzyszczepowego. W razie wystąpienia przerwy w leczeniu spowodowanej umiarkowanymi działaniami niepożądanymi leczenie jest wydłużone o tę przerwę.

4. Kryteria wyłączenia

- 1) nadwrażliwość na bortezomib, boron (bor) lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) nietolerancja bortezomibu; wg WHO stopień IV;
- 3) ciężkie zaburzenia czynności funkcji wątroby lub nerek
- 4) progresja choroby po dwóch cyklach bortezomibu bądź brak poprawy częściowej po 4 cyklach stosowania bortezomibu.

5. Schemat dawkowania leku w programie:

5.1. Dawkowanie

Jeden cykl leczenia obejmuje 21 dni:

Podanie leku w dawce 1,3 mg/m² przypada na dzień 1, 4, 8, 11 cyklu, natomiast w dniach od 12 do 21 włącznie następuje przerwa w podawaniu leku. W razie wystąpienia istotnych powodów losowych bądź organizacyjnych dopuszcza się przyspieszenie bądź opóźnienie podania konkretnej dawki leku o dwa dni w stosunku do zaplanowanej daty. W razie wystąpienia działania niepożądanego w stopniu II i III według WHO dopuszczalne jest zależnie od sytuacji zmniejszenie dawki o 25 lub 50% (do odpowiednio 1,0 mg/m² lub 0,7 mg/m²) lub czasowe przerwanie podawania leku do czasu ustąpienia danego działania niepożądanego i jego ponowne włączenie w odpowiednio zredukowanej dawce.

Lek jest podawany w trwającym od 3 do 5 sekund dożylnym wstrzyknięciu w formie bolusa przez obwodowo lub centralnie umieszczony cewnik. Po podaniu produktu, cewnik należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzyknięć.

6. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu

6.1. Badania przy kwalifikacji

- 1) oznaczenie morfologii krwi
- 2) oznaczenie AspAT, AlAT
- 3) poziom wapnia
- 4) kreatynina
- 5) bilirubina
- 6) klirens kreatyniny
- 7) elektroforeza białek
- 8) oznaczanie białka M
- 9) badania ogólne moczu
- 10) badanie na obecność białka Bence'a - Jonesa w moczu,
- 11) biopsja szpiku lub/i trepanobiopsja szpiku
- 12) RTG kości płaskich i długich
- 13) MR lub TK (w wybranych przypadkach)
- 14) badanie beta2-mikroglobuliny
- 15) badanie wolnych łańcuchów lekkich

7. Monitorowanie leczenia

Co najmniej raz w miesiącu badanie neurologiczne (może być wykonane przez internistę)

Pomiędzy 35-42 dniem leczenia oznaczenie:

- 1) morfologii krwi;
- 2) proteinogramu
- 3) stężenia kreatyniny;
- 4) stężenia wapnia w surowicy;
- 5) utraty białka w dobowej zbiorce moczu (dotyczy chorych z chorobą łańcuchów lekkich)

Pomiędzy 54-63 dniem leczenia oznaczenie:

- 1) morfologii krwi;
- 2) stężenia Hb;
- 3) proteinogramu
- 4) stężenia kreatyniny;
- 5) stężenia wapnia w surowicy;
- 6) aktywności AspAT i AlAT;
- 7) stężenia bilirubiny całkowitej;
- 8) utraty białka w dobowej zbiorce moczu (dotyczy chorych z chorobą łańcuchów lekkich)

Pomiędzy 75-84 dniem leczenia oznaczenie:

- 1) morfologii krwi;

- 2) całkowitej liczby płytek krwi
- 3) całkowitej liczby leukocytów
- 4) całkowitej liczby neutrofili;
- 5) stężenia Hb;
- 6) proteinogramu
- 7) stężenia kreatyniny;
- 8) stężenia wapnia w surowicy;
- 9) aktywności AspAT i AlAT;
- 10) stężenia bilirubiny całkowitej;
- 11) klirens kreatyniny
- 12) utraty białka w dobowej zbiorce moczu (dotyczy chorych z chorobą łańcuchów lekkich)

Pomiędzy 96-105 dniem leczenia oznaczenie:

- 1) morfologii krwi;
- 2) całkowitej liczby płytek krwi
- 3) całkowitej liczby leukocytów
- 4) całkowitej liczby neutrofili;
- 5) stężenia Hb;
- 1) proteinogramu
- 2) stężenia kreatyniny;
- 3) stężenia wapnia w surowicy;
- 4) aktywności AspAT i AlAT;
- 5) stężenia bilirubiny całkowitej;
- 6) klirens kreatyniny
- 7) utraty białka w dobowej zbiorce moczu (dotyczy chorych z chorobą łańcuchów lekkich)

Pomiędzy 117-126 dniem leczenia oznaczenie:

- 1) morfologii krwi;
- 2) całkowitej liczby płytek krwi
- 3) całkowitej liczby leukocytów
- 4) całkowitej liczby neutrofili;
- 5) stężenia Hb;
- 6) proteinogramu
- 7) stężenia kreatyniny;
- 8) stężenia wapnia w surowicy;
- 9) aktywności AspAT i AlAT;

- 10) stężenia bilirubiny całkowitej;
- 11) klirens kreatyniny
- 12) utraty białka w dobowej zbiorce moczu (dotyczy chorych z chorobą łańcuchów lekkich)
- 13) test immunofiksacji krwi i moczu na obecność białka monoklonalnego;
- 14) mielogram lub trepanobiopsja szpiku;
- 15) badanie radiologiczne kości.
- 16) badanie beta2-mikroglobuliny
- 17) badanie wolnych łańcuchów lekkich

7. Monitorowanie programu

Na monitorowanie programu składa się:

a) monitorowanie leczenia.

Świadczeniodawca jest zobowiązany do przekazywania do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych ujętych w załączniku nr 4 do umowy.

Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

b) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo –rozliczeniowych ujętych w załączniku nr 4 do umowy.

c) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze „szpiczak mnogi” dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.

8. Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego, ujęto w załączniku nr 3 do Zarządzenia.