

Leczenie nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy w Polsce w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia w nawiązaniu do zaleceń Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Treatment options for relapsed/refractory plasma cell myeloma in Poland within the reach of the Ministry of Health drug program in relation to European Society for Medical Oncology recommendations

Grzegorz Charliński

Oddział Kliniczny Hematologii Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie

Streszczenie

W ostatnich latach przeżycie chorych na szpiczaka plazmocytozy (PCM) wydłużyło się co najmniej 2-krotnie. Niemniej u większości chorych ostatecznie dochodzi do nawrotu choroby. Obecna praktyka leczenia nawrotu PCM to stosowanie leków z grup, których nie stosowano w pierwszej linii leczenia. Obecnie jest dostępnych wiele nowych opcji leczenia nawrotowego PCM opartych na nowych lekach, takich jak inhibitory proteasomu II i III generacji (karfilzomib i ixazomib), leki immunomodulujące II i III generacji (lenalidomid i pomalidomid), przeciwciała monoklonalne (daratumumab i elotuzumab) oraz inhibitor deacetylazy histonowej (panobinostat).

W artykule opisano możliwości leczenia nawrotowego PCM w Polsce z wykorzystaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia w nawiązaniu do wytycznych Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.

Słowa kluczowe: nawrotowy/oporny szpiczak plazmocytozy, możliwości leczenia w Polsce, program lekowy Ministerstwa Zdrowia, zalecenia Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Hematologia 2020; 11, 1: 12–21

Abstract

Although survival of multiple myeloma patients has at least doubled during recent years, most patients eventually relapse. At the time of relapse, the use of alternative drugs to those given upfront is current practice. However, many new options are currently available for the treatment of relapsed multiple myeloma, including recently approved drugs, such as the 2nd- and 3rd-generation proteasome inhibitors (carfilzomib and ixazomib), the 2nd- and 3rd-generation immunomodulatory drugs (lenalidomide and pomalidomide), the monoclonal antibodies (daratumumab and elotuzumab) and the histone deacetylase inhibitor (panobinostat).

Adres do korespondencji: Grzegorz Charliński, Oddział Kliniczny Hematologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie, al. Wojska Polskiego 37, 10–228 Olsztyn, e-mail: grzegorzcharlinski0508@gmail.com

We here describe new treatment options for relapsed multiple myeloma in Poland based on drugs that can be used as part of the Ministry of Health's drug program in the context of European Society for Medical Oncology guidelines.

Key words: relapsed/refractory plasma cell myeloma, treatment options in Poland, treatment program of the Ministry of Health, European Society for Medical Oncology recommendations

Hematologia 2020; 11, 1: 12–21

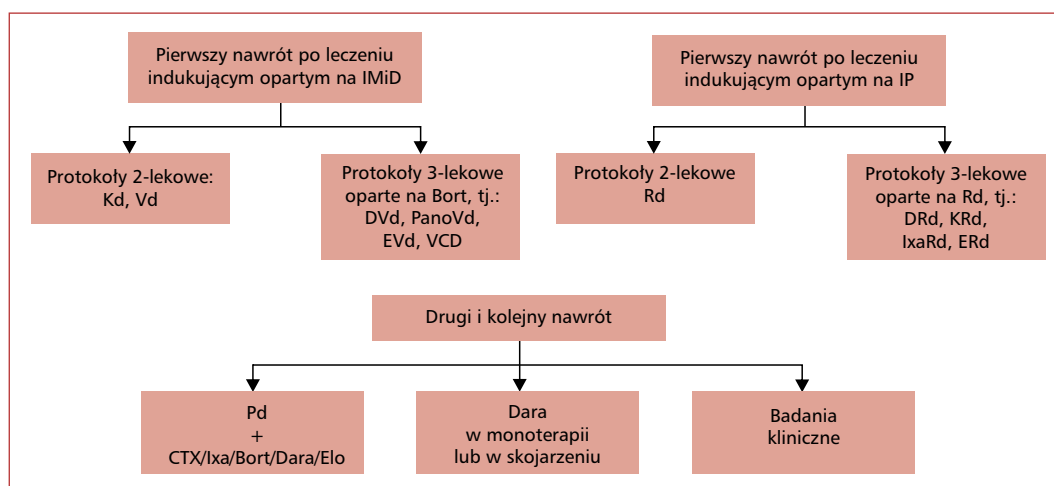
Wprowadzenie

Mimo obserwowanego postępu szpiczak plazmocytozy (PCM, *plasma cell myeloma*) pozostaje chorobą nieuleczalną. U większości chorych do jego nawrotu dochodzi zazwyczaj po 3 latach trwania remisji [1]. Leczenie nawrotowego/opornego PCM (R/R PCM, *relapsed/refractory PCM*) jest trudne z powodu obecności klonów opornych na wcześniej stosowane leczenie [2].

Wybór leczenia R/R PCM zależy od wielu czynników, w tym od stanu ogólnego chorych, aktywności choroby, wcześniej stosowanego leczenia

i jego skuteczności, występowania działań niepożądanych i dostępu do leków. Z powodu chorób współistniejących lub wczesnego zgonu 20–30% chorych nie jest kwalifikowanych do kolejnej linii leczenia [3]. W 2017 roku ukazały się zalecenia dotyczące leczenia PCM rekomendowane przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*). Na rycinie 1 przedstawiono algorytm leczenia R/R PCM według zaleceń ESMO [4].

W Polsce od 2013 roku podstawowym lekiem stosowanym w terapii R/R PCM dostępnym w ramach świadczeń gwarantowanych pozostaje



Rycina 1. Algorytm leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej; IMiD — lek immunomodulujący; IP — inhibitor proteasomu; Kd — karfilzomib, deksametazon; Vd — bortezomib, deksametazon; Bort — bortezomib; DVd — daratumumab, bortezomib, deksametazon; PanoVd — panobinostat, bortezomib, deksametazon; EVd — elotuzumab, bortezomib, deksametazon; VCD — bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; Rd — lenalidomid, deksametazon; DRd — daratumumab, lenalidomid, deksametazon; KRd — karfilzomib, lenalidomid, deksametazon; IxaRd — iksazomib, lenalidomid, deksametazon; ERd — elotuzumab lenalidomid, deksametazon; Pd — pomalidomid; CTX — cyklofosfamid; Ixa — iksazomib; Dara — daratumumab; Elo — elotuzumab

Figure 1. Algorithm for treatment of relapsed/refractory plasma cell myeloma according to European Society for Medical Oncology recommendations; IMiD — immunomodulatory drug; IP — proteasome inhibitor; Kd — carfilzomib, dexamethasone; Vd — bortezomib, dexamethasone; Bort — bortezomib; DVd — daratumumab, bortezomib, dexamethasone; PanoVd — panobinostat, bortezomib, dexamethasone; EVd — elotuzumab, bortezomib, dexamethasone; VCD — bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; Rd — lenalidomid, dexamethasone; DRd — daratumumab, lenalidomid, dexamethasone; KRd — carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; IxaRd — ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; ERd — elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; Pd — pomalidomide; CTX — cyclophosphamide; Ixa — ixazomib; Dara — daratumumab; Elo — elotuzumab

Tabela 1. Leczenie nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy w Polsce w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia**Table 1.** Treatment of relapsed/refractory plasma cell myeloma in Poland within the reach of the Ministry of Health

Lek	Kryteria kwalifikacji do leczenia	Sposób stosowania	Kryteria zakończenia udziału w programie
Lenalidomid	1) Stosowano ≥ 2 poprzedzające protokoły leczenia 2) Uprzednio stosowano ≥ 1 protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa ≥ 2 . stopnia, jeśli ten protokół obejmował Tal, lub ≥ 3 . stopnia, jeśli ten protokół obejmował Bort 3) U chorego nie planuje się HSCT i w I rzucie leczenia stosowano Bort Musi być spełnione ≥ 1 kryterium	W skojarzeniu z Dex	1) PD po > 2 cyklach leczenia 2) Brak co najmniej PR po 6 cyklach leczenia
Pomalidomid	W ≥ 3 . linii leczenia u chorych, u których stosowano uprzednio ≥ 2 protokoły leczenia, obejmujące zarówno Len, jak i Bort, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła PD	W skojarzeniu z Dex	
Karfilzomib	1) Stosowano 1, 2 lub 3 poprzedzające protokoły leczenia 2) W którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano Bort i/lub IMiD (Tal, Len lub Pom) 3) Nie uzyskano PR po 4 cyklach wg protokołu zawierającego Bort lub stwierdzono PD po ≥ 3 cyklach leczenia Rd, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia 4) Pacjent kwalifikuje się do leczenia wysokodawkową chemioterapią i HSCT	W skojarzeniu z Rd	PD po > 2 cyklach leczenia Brak PR po 4 cyklach leczenia
Daratumumab	1) Pacjenci, u których zastosowano 1 linię leczenia, obejmującą Bort oraz HSCT, i celowe jest ponowne leczenie Bort 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 Bort i Len Musi być spełnione ≥ 1 kryterium	W skojarzeniu z Vd	1) PD w trakcie stosowania leczenia (po ≥ 2 cyklach leczenia) 2) Brak \geq PR po 6 cyklach leczenia 3) Powikłania okołoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia Dara zgodnie z ChPL 4) Cięża

Tal — talidomid; Bort — bortezomib; HSCT (*hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; Dex (*dexamethasone*) — deksametazon; PD (*progression disease*) — progresja choroby; PR (*partial response*) — remisja częściowa; IMiD (*immunomodulatory drug*) — lek immunomodulujący; Len — lenalidomid; Pom — pomalidomid; Rd — lenalidomid, deksametazon; Vd — bortezomib, deksametazon; Dara — daratumumab; ChPL — charakterystyka produktu leczniczego

lenalidomid (Len). Zasady jego stosowania określono w programie lekowym Ministerstwa Zdrowia (MZ) zatytułowanym „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego”. Jesienią 2018 roku program ten rozszerzono o pomalidomid (Pom), a od lipca 2019 roku —

o karfilzomib (Karfil) i daratumumab (Dara). Zasady stosowania tych leków są określone w obecnie obowiązującym programie lekowym MZ „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)” — załączniku B54 dostępnym pod adresem internetowym

Tabela 2. Wskazania do rozpoczęcia leczenia nawrotu szpiczaka plazmocytoowego (PCM) według zaleceń *International Myeloma Working Group***Table 2.** Indications for starting treatment at relapse plasma cell myeloma (PCM) according to *International Myeloma Working Group*

Rodzaj nawrotu	Definicja
Kliniczny	Obecność nowych guzów szpiczakowych w tkankach miękkich, układzie kostnym lub ognisk osteolizy w badaniach układu kostnego Znamienne powiększenie ($\geq 50\%$) rozmiarów istniejących guzów szpiczakowych lub ognisk osteolitycznych w układzie kostnym Hiperkalcemia (sCa $\geq 11,5$ mg/dl [2,875 mmol/l]) Obniżenie stężenia Hb o ≥ 2 g/dl (1,25 mmol/l) lub do stężenia Hb < 10 g/dl z powodu PCM Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy ≥ 2 mg/dl (177 mmol/l) z powodu PCM Zespół nadlepkoci wymagający leczenia
Biochemiczny	Podwojenie stężenia białka M w 2 kolejnych badaniach wykonanych w odstępie 2 miesięcy przy stężeniu białka M wynoszącym ≥ 5 g/l lub w 2 kolejnych pomiarach zwiększenie jednego z niżej wymienionych parametrów: <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie stężenia białka M w surowicy o ≥ 10 g/l lub • zwiększenie stężenia białka M w moczu o ≥ 500 mg/d., lub • zwiększenie stężenia klonalnego FLC o > 20 mg/dl, lub zwiększenie o $> 25\%$ (plus obecność nieprawidłowego stosunku FLC)

sCa (serum calcium) — stężenie wapnia w surowicy; Hb — hemoglobina; M — monoklonalne; FLC (free light chain) — wolne łańcuchy lekkie

www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne. W tabeli 1 zestawiono podstawowe informacje dotyczące leczenia Len, Pom, Karfil i Dara w ramach programu lekowego MZ.

Inne leki stosowane w terapii R/R PCM w Polsce, takie jak bortezomib (Bort), talidomid (Tal), melfalan, cyklofosamid, bendamustyna czy doksorubicyna, stosuje się w ramach katalogu chemioterapii.

Ogólne zasady leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego

Właściwy moment rozpoczęcia leczenia nawrotu PCM nie zawsze jest oczywisty. Dotychczas nie stwierdzono, aby wczesne rozpoczęcie leczenia w bezobjawowej i powolnej progresji/nawrocie PCM było korzystne, a w szczególności wydłużało przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) chorych. W większości przypadków leczenie należy rozpocząć, gdy zostaną spełnione obecnie obowiązujące kryteria progresji choroby (PD, *progression disease*), które zestawiono w tabeli 2 [5].

W leczeniu R/R PCM zazwyczaj stosuje się skojarzenia dwóch lub trzech leków do czasu PD lub wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych. W określonych sytuacjach leczenie może być zakończone po uzyskaniu *plateau* stężenia białka monoklonalnego (M), szczególnie gdy stosowany jest Tal, Bort, Karfil lub lek alkilujący.

Do 2015 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do lecze-

nia R/R PCM zatwierdziła skojarzenie Len z deksametazonem (Rd) i Bort w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną. Warto dodać, że — mimo braku rekomendacji EMA — w tej grupie chorych Bort najczęściej stosowano w skojarzeniu z deksametazonem (Vd). Od 2015 roku możliwości leczenia R/R PCM zwiększyły się dzięki zatwierdzeniu przez EMA nowych protokołów chemioterapii, w tym opartych na lekach immunomodulujących (IMiD, *immunomodulatory drugs*): Rd stosowany w skojarzeniu z iksazomibem (IxaRd), z elotuzumabem (ERd), z Dara (DRd), pomstosowany w skojarzeniu z deksametazonem (Pd), z Vd (PVd), z Dara (DPd) i z elotuzumabem (EPd), inhibitorami proteasomów (PI, *proteasome inhibitors*), Karfil w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) i z Rd (KRd), a także panobinostat stosowany w skojarzeniu z Vd (PanoVd).

Grupy leków stosowanych w terapii nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego

Leki immunomodulujące

Pierwszym IMiD stosowanym w leczeniu PCM jest Tal. W Polsce Tal w skojarzeniu z Bort i deksametazonem (VTd) stosuje się głównie w pierwszej linii leczenia. Talidomid stosowany w monoterapii w terapii R/R PCM powoduje całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wynoszący 30%, przy 14-miesięcznej medianie OS [6]. Skojarzenie Tal

Tabela 3. Wyniki wybranych badań klinicznych III fazy, w których oceniano skuteczność protokołów chemioterapii opartych na lenalidomidzie w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocytowym**Table 3.** Results of selected phase III clinical trials assessing lenalidomide-based chemotherapy in relapsed/refractory plasma cell myeloma

Badanie kliniczne	Protokół chemioterapii	ORR (%)	≥ CR (%)	Mediana PFS (miesiące)	Mediana OS (miesiące)
MM-010 [12]	Rd vs. Dex	60 vs. 24 p < 0,001	16 vs. 3,4 p < 0,001	11,3 vs. 4,7 p < 0,001; HR = 0,66	NR vs. 20,6 p = 0,03; HR = 0,66
ASPIRE [14]	KRd vs. Rd	87 vs. 67 p < 0,001	32 vs. 9 p < 0,001	26 vs. 17,6 p = 0,0001; HR = 0,69	2 lata: 73% vs. 65% p = 0,04; HR = 0,79
TOURMALINE-MM1 [15]	IxaRd vs. Rd	78 vs. 71,5 p = 0,004	≥ VGPR: 48 vs. 39; p = 0,01	20,6 vs. 14,7 p = 0,01; HR = 0,74	NR
POLLUX [16, 28]	DRd vs. Rd	93 vs. 76,4 p < 0,0001	51 vs. 21 p < 0,0001	NR vs. 17,5 p < 0,0001; HR = 0,41	NR HR = 0,64
ELOQUENT-2 [17, 39]	ERd vs. Rd	79 vs. 66 p < 0,001	≥ VGPR: 35 vs. 29	18,5 vs. 14,4 p = 0,0004; HR = 0,72	43,7 vs. 39,6 p = 0,0257; HR = 0,77

ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi; CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; Rd — lenalidomid, deksametazon; Dex (*dexamethasone*) — deksametazon; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; NR (*not reached*) — nie osiągnięto; KRd — karfilzomib, lenalidomid, deksametazon; IxaRd — iksazomib, lenalidomid, deksametazon; VGPR (*very good partial response*) — bardzo dobra odpowiedź częściowa DRd — daratumumab, lenalidomid, deksametazon; ERd — elotuzumab, lenalidomid, deksametazon

z deksametazonem (Td) zwiększa ORR do 41–56% i wydłuża medianę przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) do 17 miesięcy [7, 8]. Natomiast skojarzenie Td z trzecim lekiem (Bort, cyklofosfamidem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną) zwiększa ORR do 63–90% (w tym odpowiedź całkowita [CR, *complete response*] 2–35%) [9–11]. Mimo zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym polineuropatii obwodowej, Td pozostaje ważnym lekiem w terapii R/R PCM przebiegającego z niewydolnością nerek czy cytopeniami.

Lekiem immunomodulującym II generacji jest Len. W dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych III fazy (MM-009, MM-010) stwierdzono, że Rd w porównaniu z wysokodawkowanym deksametazonem (Dex, *dexamethasone*) istotnie zwiększa ORR i wydłuża zarówno PFS, jak i OS. W grupie chorych na PCM leczonych Rd wartość ORR wyniosła 60% przy medianach PFS i OS wynoszących odpowiednio około 12 i 38 miesięcy [12, 13].

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia R/R PCM według protokołu Rd dały początek czterem randomizowanym badaniom klinicznym III fazy, w których do Rd dodano trzeci lek, tj. Karfil, Ixa, Dara, elotuzumab (Elo) [14–17]. Wspólną cechą wymienionych badań jest zastosowanie protokołów trójlekowych we wczesnych nawrotach PCM i porównaniu z tym samym komparatorem, czyli Rd. We wszystkich czterech randomizowanych badaniach klinicznych III fazy stwierdzono istotną różnicę w ORR, istotne wydłużenie PFS i OS

w grupach chorych leczonych według protokołów trójlekowych w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu ASPIRE, w grupie chorych leczonych KRd, ORR wyniósł 87%, mediana PFS: 26,3 miesiąca, przy 2-letnim OS wynoszącym 73% [14]. Z kolei skojarzenie DRd jest najskuteczniejszym skojarzeniem trójlekowym opartym na Len stosowanym w leczeniu R/R PCM [16].

Wyniki wybranych randomizowanych badań klinicznych III fazy opartych na Rd zestawiono w tabeli 3.

W Polsce, zgodnie z kryteriami programu lekowego MZ, Len może być stosowany w skojarzeniu z Dex i w skojarzeniu z Karfil i Dex. Pozostałe wymienione protokoły trójlekowe oparte na Rd są nierefundowane w Polsce.

Lekiem immunomodulującym III generacji jest Pom. Lek ten EMA zatwierdziła do leczenia późnych nawrotów PCM w skojarzeniu z Dex, z Vd, z Elo i Dex. Stosowanie Pd w grupie chorych na R/R PCM leczonych zarówno Len, jak i Bort, powoduje uzyskanie co najmniej częściowej remisji (PR, *partial remission*) u około 1/3 chorych (w tym CR u 6%) przy 4-miesięcznej medianie PFS [17, 18]. Obiecujące są wyniki badań klinicznych, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia Pd w skojarzeniu z PI (Bort, Karfil, Ixa), przeciwciałami monoklonalnymi (Dara, Elo) i cyklofosfamidem [19–23]. W badaniu klinicznym III fazy OPTIMISMM, w grupie chorych na R/R PCM leczonych wcześniej Len (u 80% chorych stwierdzono oporność na Len), wykazano istotną przewagę PVd nad Vd pod względem ORR (82%

Tabela 4. Wyniki wybranych badań klinicznych III fazy, w których oceniano skuteczność protokołów chemioterapii opartych na pomalidomidzie w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocytoowym**Table 4.** Results of selected phase III clinical trials assessing pomalidomide-based chemotherapy in relapsed/refractory plasma cell myeloma

Badanie kliniczne	Protokół chemioterapii	ORR (%)	≥ VGPR (%)	Mediana PFS (miesiące)	Mediana OS (miesiące)
MM-003 [17]	Pd vs. HD-Dex	32 vs. 11 p < 0,001	7 vs. 1	4,0 vs. 1,9 p < 0,001; HR = 0,5	13,1 vs. 8,1 p = 0,009; HR = 0,72
STRATUS [18]	Pd	32,6	7,6	4,6	11,9
OPTIMISMM [19]	VPd vs. Vd	82 vs. 50 p < 0,0001	52,7 vs. 18,3 p < 0,0001	11,2 vs. 7,1 p < 0,0001; HR = 0,61	NR
ELOQUENT-3 [23]	EPd vs. Pd	53 vs. 26	20 vs. 9	10,3 vs. 4,7 p = 0,008; HR = 0,54	NR HR = 0,62

ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi; VGPR (*very good partial response*) — bardzo dobra odpowiedź częściowa; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; Pd — pomalidomid, deksametazon; HD-Dex (*high-dose dexamethasone*) — wysokodawkowany deksametazon; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; VPd — bortezomib, pomalidomid, deksametazon; Vd — bortezomib, deksametazon; NR (*not reached*) — nie osiągnięto; EPd — elotuzumab, pomalidomid, deksametazon

vs. 50%, w tym co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa [VGPR, *very good partial response*], odpowiednio: 53% vs. 18%). W grupie chorych, u których zastosowano wcześniej jedną linię leczenia, ORR wyniósł odpowiednio 90% w porównaniu z 55% (w tym co najmniej VGPR odpowiednio 61% vs. 23%). Mediana PFS w obu badanych grupach wyniosła odpowiednio 11,2 w porównaniu z 7,1 miesiąca [19].

Pomalidomid w skojarzeniu z cyklofosfamidem i Dex (PCd) w pierwszym nawrocie PCM po leczeniu Bort w skojarzeniu z Rd (VRd), powoduje ORR wynoszące 85% (w tym co najmniej VGPR 34%) przy medianie PFS 34,2 miesiąca [24].

W tabeli 4 zestawiono wyniki wybranych randomizowanych badań klinicznych III fazy opartych na Pd.

W Polsce, zgodnie z programem lekowym MZ, Pom można stosować w skojarzeniu z Dex. Pozostałe wymienione protokoły trójlewkowe oparte na Pd nie są w Polsce refundowane.

Inhibitory preasomów

Pierwszym lekiem należącym do PI zarejestrowanym do leczenia PCM jest Bort.

W badaniu klinicznego III fazy APEX stwierdzono istotną przewagę Vd nad wysokodawkowanym Dex w leczeniu chorych na R/R PCM zarówno pod względem ORR (38% vs. 18%), jak i PFS (6,2 vs. 3,5 miesiąca) i OS [25]. Wprawdzie Bort pozostaje podstawowym lekiem stosowanym w pierwszej linii leczenia PCM, ale zajmuje również ważne miejsce w terapii R/R PCM, szczególnie gdy jest podawany w skojarzeniu na przykład z przeciwciałami monoklonalnymi. W badaniu klinicznym III fazy CASTOR zastosowanie DVd w porównaniu z Vd istotnie zwiększa ORR (odpowiednio 83,8%

vs. 63,2%), w tym zarówno co najmniej CR, jak i co najmniej VGPR odpowiednio 62,1% w porównaniu z 29,1% (p < 0,0001). Dodatkowo wydłuża PFS zarówno w całej badanej grupie chorych (odpowiednio 7,1 vs. 16,7 miesiąca), jak i w grupach chorych leczonych wcześniej jedną (DVd vs. Vd: nie osiągnięto mediany vs. 7,9 miesiąca, współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 0,19; p < 0,001), a także dwoma i trzema liniami leczenia (DVd vs. Vd: 9,8 vs. 6,3 miesiąca, HR = 0,51; p < 0,0001) [26].

W Polsce leczenie chorych na R/R PCM według protokołu DVd jest możliwe na zasadach określonych w programie lekowym MZ.

Inny protokół trójlewkowy oparty na Bort stosowany w leczeniu R/R PCM to skojarzenie Vd z panobinostatem (PanoVd). Obecnie, ze względu na możliwość stosowania skuteczniejszych i bezpieczniejszych protokołów leczenia, PanoVd jest rzadziej stosowany [27]. W Polsce leczenie to nie jest refundowane.

W tabeli 5 zestawiono wyniki wybranych randomizowanych badań klinicznych III fazy opartych na Vd.

Innymi PI stosowanymi w leczeniu R/R PCM są Karfil i Ixa. Pierwszy z nich jest nieodwracalnym epoksyketonem, a drugi pochodną kwasu boronowego [28].

Jak wspomniano wcześniej, KRd w porównaniu z Rd istotnie wydłuża zarówno PFS, jak i OS. W grupie chorych leczonych KRd mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio 26,1 i 48,3 miesiąca [14].

Od 1 lipca 2019 roku Karfil może być stosowany w Polsce w leczeniu chorych na R/R PCM zgodnie z kryteriami programu lekowego MZ (tab. 1).

Kolejnym PI stosowanym w terapii RR PCM jest Ixa. W randomizowanym badaniu klinicznym

Tabela 5. Wyniki wybranych badań klinicznych III fazy, w których oceniano skuteczność protokołów chemioterapii opartych na inhibitorach proteasomów w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocytowym**Table 5.** Results of selected phase III clinical trials assessing inhibitor proteasoms-based chemotherapy in relapsed/refractory plasma cell myeloma

Badanie kliniczne	Protokół chemioterapii	ORR (%)	≥ CR (%)	Mediana PFS (miesiące)	Mediana OS (miesiące)
APEX [25]	V vs. Dex	38 vs. 18 p < 0,001	6 vs. 1 p < 0,001	6,2 vs. 3,5 p < 0,001; HR = 0,55	12 miesięcy: 80% vs. 66% p = 0,001; HR = 0,57
ENDEAVOR [29, 30]	Kd vs. Vd	77 vs. 63 p < 0,0001	13 vs. 6 p = 0,001	18,7 vs. 9,4 p < 0,0001; HR = 0,53	47,6 vs. 40 p = 0,01; HR = 0,79
CASTOR [26]	DVd vs. Vd	83,8 vs. 63 p < 0,0001	28,8 vs. 9,8 p < 0,0001	16,7 vs. 7,1 p < 0,0001; HR = 0,31	NR
Panorama-1 [27]	PanoVd vs. Vd	61 vs. 57 p = 0,009	28 vs. 16	12,0 vs. 8,1 p < 0,0001; HR = 0,63	40,3 vs. 35,8 p = 0,54; HR = 0,94

ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi; CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; V — bortezomib; Dex (*dexamethasone*) — deksametazon; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; Kd — karfil-zomib, deksametazon; Vd — bortezomib, deksametazon; DVd — daratumumab, bortezomib, deksametazon; NR (*not reached*) — nie osiągnięto; PanoVd — panobinostat, bortezomib

III fazy TOURMALINE-MM1 stwierdzono istotną przewagę IxaRd nad Rd w leczeniu chorych na RR PCM pod względem ORR (78% vs. 72%). Ponadto IxaRd istotnie wydłuża PFS (20,6 vs. 14,7 miesiąca; p = 0,01). Najbardziej korzystny wpływ IxaRd na PFS stwierdzono w grupie chorych obciążonych wysokim ryzykiem cytogenetycznym (mediana PFS 21,4 vs. 9,7 miesiąca; p = 0,002) [15]. Leczenie Ixa w Polsce nie jest refundowane.

Wyniki wybranych randomizowanych badań klinicznych III fazy z zastosowaniem Karfil i Ixa zestawiono w tabelach 3 i 5.

Przeciwciała monoklonalne

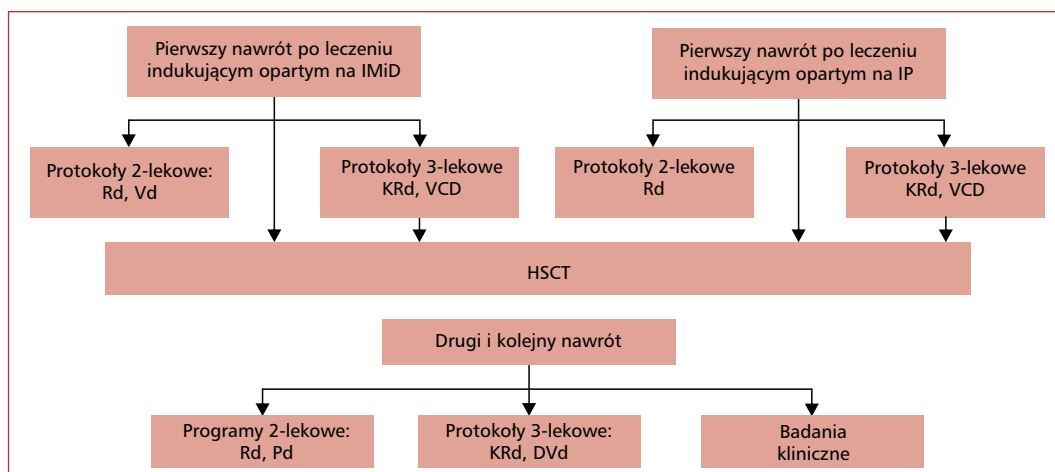
Przeciwciała monoklonalne stosuje się w hematologii od wielu lat. Najbardziej znanym przykładem jest rytuksymab. W 1997 roku Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), a następnie w 1998 roku EMA zatwierdziła rytuksymab do leczenia chłoniaków nie-Hodgkina [31]. W ostatnich latach pojawiały się przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko różnym epitopom znajdującym się zarówno na nowotworowych plazmocytach, jak i na komórkach odpornościowych i komórkach zrębu. Dotychczas w leczeniu R/R PCM zarejestrowano dwa przeciwciała monoklonalne: Dara i Elo.

Daratumumab jest pierwszym przeciwciałem monoklonalnym stosowanym w terapii PCM skierowanym przeciwko białku CD38. Skuteczność Dara w terapii R/R PCM oceniono w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, w których stwierdzono, że Dara stosowany w monoterapii jest dobrze tolerowanym i skutecznym

lekiem. Co najmniej PR uzyskała 1/3 chorych, przy medianach PFS i OS wynoszących odpowiednio 4 i 20 miesięcy [32]. Uzyskane wyniki spowodowały, że początkowo FDA, a następnie EMA zatwierdziły Dara w monoterapii do leczenia chorych na R/R PCM, u których zastosowano co najmniej trzy linie leczenia, z wykorzystaniem PI i IMiD.

Skojarzenie Dara z innymi lekami przeciw-szpiczakowymi jest bardziej skuteczne niż Dara stosowany w monoterapii. W aktualizacji badania klinicznego III fazy POLLUX stwierdzono przewagę DRd nad Rd pod względem ORR (93% vs. 76%), w tym CR/rygorystyczna remisja całkowita (sCR, *stringent complete remission*) 43% w porównaniu z 19%. W grupie chorych leczonych DRd nie osiągnięto mediany PFS, natomiast w grupie chorych leczonych Rd mediana wyniosła 18,4 miesiąca [16, 33]. W aktualizacji badania POLLUX odsetek ORR wyniósł odpowiednio 93% w porównaniu z 76,4%, w tym co najmniej CR 51,2% w porównaniu z 21%. W grupie chorych leczonych DRd nie osiągnięto mediany PFS, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 17,5 miesiąca [34].

Z kolei w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy CASTOR stwierdzono większą skuteczność leczenia DVd w porównaniu z Vd w R/R PCM; ORR wyniosła odpowiednio 83% w porównaniu z 63% (w tym CR/sCR 19% vs. 9%). Nie osiągnięto mediany PFS w grupie chorych leczonych DVd, natomiast w grupie chorych leczonych Vd mediana wyniosła 7,2 miesiąca [35, 36]. W aktualizacji badania CASTOR odsetek ORR wyniósł odpowiednio 83,8% w porównaniu z 63,2% (p < 0,0001), a mediany PFS, odpowiednio, 16,7 w porównaniu z 7,1 miesiąca (p < 0,0001) [26].



Rycina 2. Leczenie nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy w Polsce z wykorzystaniem leków dostępnych w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia z uwzględnieniem zaleceń Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej; IMiD — lek immunomodulujący; IP — inhibitor proteasomu; Rd — lenalidomid, deksametazon; Vd — bortezomib, deksametazon; KRd — karfilzomib, lenalidomid, deksametazon; VCD — bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; DVd — daratumumab, bortezomib, deksametazon; HSCT — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; Pd — pomalidomid, deksametazon

Figure 2. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in Poland including the use of drugs available under the Ministry of Health's drug program in the context of European Society for Medical Oncology recommendations; IMiD — immunomodulatory drug; IP — proteasome inhibitor; Rd — lenalidomid, dexamethasone; Vd — bortezomib, dexamethasone; KRd — carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; VCD — bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; DVd — daratumumab, bortezomib, dexamethasone; HSCT — hematopoietic stem cell transplantation; Pd — pomalidomide, dexamethasone

1 maja 2020 roku FDA zatwierdziła postać podskórną Dara (preparat *Darzalex Faspro*[®]), co przełoży się na skrócenia czasu podania i obniżenie ryzyka wystąpienia reakcji niepożądanych związanych z wlewem. Ta postać leku nie jest refundowana w Polsce. Od 1 lipca 2019 roku Dara jest natomiast refundowany w leczeniu chorych na R/R PCM w ramach programu lekowego MZ w skojarzeniu z Vd.

Elotuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko glikoproteinie CS1 należącej do rodziny receptorów pokrewnych cząsteczce aktywującej limfocyty 7 (SLAMF7) [37]. Stosowany w monoterapii wykazuje niewielką aktywność przeciwszpiczakową, powodując stabilizację choroby (SD, *stabile disease*) u około 1/4 chorych na R/R PCM [38]. W badaniu klinicznym III fazy ELOQUENT-2, w którym porównano leczenie ERd z leczeniem Rd, stwierdzono korzystny profil bezpieczeństwa i ORR wynoszący odpowiednio 79% w porównaniu z 66%. Mediany PFS wyniosły odpowiednio 19,4 w porównaniu z 14,9 miesiąca, a mediany OS odpowiednio 43,7 w porównaniu z 39,6 miesiąca [17, 39]. W badaniu klinicznym III fazy ELOQUENT-3 porównano

skuteczność Elo stosowanego w skojarzeniu z Pd (EPd) ze skutecznością Pd w grupie chorych na R/R PCM leczonych wcześniej co najmniej dwiema liniami leczenia, u których stwierdzano oporność na Len i PI. W badanych grupach ORR wyniósł odpowiednio 53% w porównaniu z 26%, a mediana PFS odpowiednio 10,3 w porównaniu z 4,7 miesiąca [23].

Wyniki wybranych randomizowanych badań klinicznych III fazy z zastosowaniem Dara i Elo zestawiono w tabelach 3–5. W Polsce leczenie Elo nie jest obecnie refundowane.

Zasady wyboru leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy

Wybór odpowiedniego leczenia R/R PCM jest trudny. W związku z tym, że w zasadzie u każdego chorego należy się spodziewać nawrotu PCM, trzeba zaplanować leczenie sekwencyjne. Dotychczas nie uzyskano jednoznacznych dowodów naukowych dotyczących optymalnej sekwencji wprowadzania poszczególnych terapii ratunkowych. Jeżeli odpowiedź na ostatnią linię leczenia utrzymywała się odpowiednio długo (12–24 miesiące lub dłużej niż czas trwania poprzedniej

remisji), to można rozważyć powtórzenie ostatniej linii chemioterapii [40]. W pozostałych sytuacjach zaleca się stosowanie protokołów chemioterapii opartych na skojarzeniu innych grup leków. Próbę usystematyzowania leczenia R/R PCM podjęła ESMO w publikacji z 2017 roku [4]. W związku z rozszerzeniem programu lekowego MZ o Pom, Karfil i Dara, na rycinie 2 przedstawiono algorytm leczenia R/R PCM w Polsce opartego na „nowych” lekach stosowanych w ramach świadczeń gwarantowanych i katalogu chemioterapii w nawiązaniu do zaleceń ESMO.

Podsumowanie

Wprowadzenie nowych generacji znanych już leków i nowych grup leków do terapii R/R PCM w istotny sposób wpłynęło na wydłużenie OS. Obecne leczenie R/R PCM opiera się na zastosowaniu nowych leków przeciwszpizczakowych w skojarzeniach dwu- lub trójlekowych. Większą skutecznością leczenia przy akceptowalnym profilu toksyczności charakteryzują się protokoły trójlekowe. Z tego powodu zgodnie z wytycznych ESMO protokoły trójlekowe obok protokołów dwulekowych stanowią podstawę leczenia R/R PCM. Nowe leki stosowane w terapii R/R PCM umożliwiają dostosowanie terapii do określonych populacji chorych, w tym chorych w podeszłym wieku, w gorszym stanie ogólnym, z nieprawidłowościami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka oraz chorych, u których doszło do rozwoju działań niepożądanych w czasie wcześniejszych linii leczenia.

Wprowadzenie nowych leków do terapii R/R PCM w Polsce stanowi niewątpliwy przełom w leczeniu tej grupy chorych. Niemniej należy pamiętać, że leczenie to musi być dostosowane do wymogów programu lekowego MZ. Biorąc pod uwagę wytyczne ESMO z 2017 roku i spodziewaną ich aktualizację, dobrze byłoby, aby polski chory miał dostęp do pozostałych nierefundowanych jeszcze protokołów leczenia R/R PCM.

Piśmiennictwo

1. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79(7): 867–874, doi: [10.4065/79.7.867](https://doi.org/10.4065/79.7.867), indexed in Pubmed: [15244382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15244382/).
2. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12(5): 335–348, doi: [10.1038/nrc3257](https://doi.org/10.1038/nrc3257), indexed in Pubmed: [22495321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22495321/).
3. Raab MS, Cavo M, Delforge M, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol.* 2016; 175(1): 66–76, doi: [10.1111/bjh.14193](https://doi.org/10.1111/bjh.14193), indexed in Pubmed: [27291397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27291397/).
4. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org, ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(Suppl 4): iv52–iv61, doi: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096), indexed in Pubmed: [28453614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28453614/).
5. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2014; 32(6): 587–600, doi: [10.1200/JCO.2013.48.7934](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.48.7934), indexed in Pubmed: [24419113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24419113/).
6. Yakoub-Agha I, Mary JY, Hulin C, et al. Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). Low-dose vs. high-dose thalidomide for advanced multiple myeloma: a prospective trial from the Intergroupe Francophone du Myélome. *Eur J Haematol.* 2012; 88(3): 249–259, doi: [10.1111/j.1600-0609.2011.01729.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01729.x), indexed in Pubmed: [22023551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22023551/).
7. Terpos E, Christoulas D, Kastritis E, et al. Greek Myeloma Study Group. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol.* 2001; 12(7): 991–995, doi: [10.1023/a:1011132808904](https://doi.org/10.1023/a:1011132808904), indexed in Pubmed: [11521808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11521808/).
8. Palumbo A, Bertola A, Falco P, et al. Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma. *Hematol J.* 2004; 5(4): 318–324, doi: [10.1038/sj.thj.6200403](https://doi.org/10.1038/sj.thj.6200403), indexed in Pubmed: [15297848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15297848/).
9. Kyriakou C, Thomson K, D'Sa S, et al. Low-dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005; 129(6): 763–770, doi: [10.1111/j.1365-2141.2005.05521.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05521.x), indexed in Pubmed: [15953002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15953002/).
10. Offidani M, Bringhen S, Corvatta L, et al. Thalidomide-dexamethasone plus pegylated liposomal doxorubicin vs. thalidomide-dexamethasone: a case-matched study in advanced multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2007; 78(4): 297–302, doi: [10.1111/j.1600-0609.2007.00823.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2007.00823.x), indexed in Pubmed: [17286608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17286608/).
11. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2012; 30(20): 2475–2482, doi: [10.1200/JCO.2011.37.4918](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.4918), indexed in Pubmed: [22585692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22585692/).
12. Mateos MV, Spencer A, Nooka AK, et al. ENDEAVOR Investigators, ELOQUENT-2 Investigators. Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007; 357(21): 2123–2132, doi: [10.1056/NEJMoa070594](https://doi.org/10.1056/NEJMoa070594), indexed in Pubmed: [18032762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18032762/).
13. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007; 357(21): 2133–2142, doi: [10.1056/NEJMoa070596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa070596), indexed in Pubmed: [18032763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18032763/).
14. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 372(2): 142–152, doi: [10.1056/NEJMoa1411321](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321), indexed in Pubmed: [25482145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25482145/).

15. Mateos MV, Masszi T, Grzasko N, et al. TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 374(17): 1621–1634, doi: [10.1056/NEJMoa1516282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282), indexed in Pubmed: [27119237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27119237/).
16. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. POLLUX Investigators. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 375(14): 1319–1331, doi: [10.1056/NEJMoa1607751](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751), indexed in Pubmed: [27705267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27705267/).
17. Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(11): 1055–1066, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2).
18. Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016; 128(4): 497–503, doi: [10.1182/blood-2016-02-700872](https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-700872), indexed in Pubmed: [27226434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27226434/).
19. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(6): 781–794, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4), indexed in Pubmed: [31097405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31097405/).
20. Bringhen S, Mina R, Caño AM, et al. Once-weekly carfilzomib, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory myeloma: a phase I/II study. *Leukemia.* 2018; 32(8): 1803–1807, doi: [10.1038/s41375-018-0024-1](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0024-1), indexed in Pubmed: [29479061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29479061/).
21. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2017; 130(8): 974–981, doi: [10.1182/blood-2017-05-785246](https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-785246), indexed in Pubmed: [28637662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28637662/).
22. Krishnan A, Kapoor P, Palmer JM, et al. Phase I/II trial of the oral regimen ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2018; 32(7): 1567–1574, doi: [10.1038/s41375-018-0038-8](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0038-8), indexed in Pubmed: [32082000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32082000/).
23. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer.* 2018; 124(20): 4032–4043, doi: [10.1002/cncr.31680](https://doi.org/10.1002/cncr.31680), indexed in Pubmed: [30204239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30204239/).
24. Garderet L, Kuhnowski F, Berge B, et al. Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood.* 2018; 132(24): 2555–2563, doi: [10.1182/blood-2018-07-863829](https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-863829), indexed in Pubmed: [30282798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30282798/).
25. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005; 352(24): 2487–2498, doi: [10.1056/NEJMoa043445](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043445), indexed in Pubmed: [15958804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15958804/).
26. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica.* 2018; 103(12): 2079–2087, doi: [10.3324/haematol.2018.194118](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.194118), indexed in Pubmed: [30237264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237264/).
27. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3(11): e506–e515, doi: [10.1016/S2352-3026\(16\)30147-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30147-8).
28. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2018; 36(8): 728–734, doi: [10.1200/JCO.2017.76.5032](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.5032), indexed in Pubmed: [29341834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29341834/).
29. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(1): 27–38, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00464-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00464-7), indexed in Pubmed: [26671818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26671818/).
30. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(10): 1327–1337, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30578-8).
31. White CA, Berlfein JR, Grillo-López AJ. Antibody-targeted immunotherapy for treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Pharm Biotechnol.* 2000; 1(4): 303–312, doi: [10.2174/1389201003378889](https://doi.org/10.2174/1389201003378889), indexed in Pubmed: [11467328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11467328/).
32. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016; 128(1): 37–44, doi: [10.1182/blood-2016-03-705210](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-705210).
33. Moreau P, Kaufman J, Sutherland H, et al. Efficacy of daratumumab, lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma among patients with 1 to 3 prior lines of therapy based on previous treatment exposure: updated analysis of pollux. *Blood.* 2016; 128(22): 489–489, doi: [10.1182/blood.v128.22.489.489](https://doi.org/10.1182/blood.v128.22.489.489).
34. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica.* 2018; 103(12): 2088–2096, doi: [10.3324/haematol.2018.194282](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.194282), indexed in Pubmed: [30237262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237262/).
35. Mateos MV, Estell J, Barreto W, et al. Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: updated analysis of castor. *Blood.* 2016; 128(22): 1150–1150, doi: [10.1182/blood.v128.22.1150.1150](https://doi.org/10.1182/blood.v128.22.1150.1150).
36. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. CASTOR Investigators. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 375(8): 754–766, doi: [10.1056/NEJMoa1606038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038), indexed in Pubmed: [27557302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27557302/).
37. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood.* 2012; 120(3): 552–559, doi: [10.1182/blood-2011-06-360552](https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-360552), indexed in Pubmed: [22184404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22184404/).
38. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 373(7): 621–631, doi: [10.1056/nejmoa1505654](https://doi.org/10.1056/nejmoa1505654).
39. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer.* 2018; 124(20): 4032–4043, doi: [10.1002/cncr.31680](https://doi.org/10.1002/cncr.31680), indexed in Pubmed: [30204239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30204239/).
40. Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2018/2019. *Acta Haematol Pol.* 2018; 49(4): 157–206, doi: [10.2478/ahp-2018-0024](https://doi.org/10.2478/ahp-2018-0024).