





**Analiza problemu decyzyjnego dla bortezomibu (Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych**





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8  
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.*

## SPIS TREŚCI

|  |    |
|--|----|
| 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....  | 5  |
| 2. INDEKS SKRÓTÓW.....   | 6  |
| 3. PROBLEM DECYZYJNY.....  | 10 |
| 3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego .....   | 10 |
| 3.1.1. Populacja .....   | 10 |
| 3.1.1.1. Problem zdrowotny.....  | 13 |
| 3.1.1.2. Aktualna polska praktyka kliniczna [6, 7].....  | 25 |
| 3.1.1.3. Wytyczne praktyki klinicznej (polskie i zagraniczne).....   | 28 |
| 3.1.2. Interwencja oceniana [1, 65] .....  | 30 |
| 3.1.2.1. Zarejestrowane wskazania do stosowania według ChPL [1, 65].....   | 31 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....  | 32 |
| 3.1.2.3. Dawkowanie i sposób podawania [1, 65] we wnioskowanym wskazaniu ....  | 32 |
| 3.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego Velcade® .....  | 34 |
| 3.1.2.5. Przeciwwskazania, przedawkowania [1, 65] .....  | 35 |
| 3.1.2.6. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji .....   | 36 |
| 3.1.2.7. Decyzje refundacyjne .....  | 37 |
| 3.1.3. Interwencja alternatywna .....  | 40 |
| 3.1.3.1. Schematy chemioterapii (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, cyklofosfamid, talidomid) .....                         | 42 |
| 3.1.4. Wyniki zdrowotne.....   | 47 |
| 3.1.5. Typ badania .....   | 49 |
| 4. ZAŁĄCZNIK.....  | 50 |
| 4.1. Podsumowanie .....  | 50 |
| 4.2. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....  | 51 |
| 4.3. Aktualny stan finansowania technologii alternatywnych ze środków publicznych w Polsce .....                                   | 51 |
| 4.4. Opis badania ankietowego <i>Leczenie szpiczaka mnogiego w Polsce przeprowadzonego przez Pentor (rok 2011)</i> .....           | 56 |
| 4.5. Siła rekomendacji – skale oceny.....  | 58 |
| 4.5.1. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów według <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i> ..... | 58 |
| 4.5.2. Skala oceny rekomendacji według wytycznych <i>US Agency for Healthcare Research and Quality</i> .....                       | 59 |
| 4.6. Kryteria odpowiedzi EBMT (ang. <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i> ) .....                             | 60 |
| 5. SPIS TABEL .....  | 61 |
| 6. SPIS WYKRESÓW .....   | 63 |
| 7. PIŚMIENNICTWO .....   | 64 |

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

| Imię i nazwisko | Funkcja                                  | Zadania  |
|-----------------|--|--|
| [REDAKTOWANE]   | starszy specjalista ds. farmakoekonomiki | ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej<br>✓ Analiza problemu decyzyjnego |
| [REDAKTOWANE]   | starszy specjalista ds. farmakoekonomiki | ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej<br>✓ Analiza problemu decyzyjnego |
| [REDAKTOWANE]   | ekspert medyczny                         | ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej                                   |
| [REDAKTOWANE]   | ekspert medyczny                         | ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej                                   |
| [REDAKTOWANE]   | ekspert                                  | ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej                                   |
| [REDAKTOWANE]   | konsultant                               | ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej                                   |

Data zakończenia analizy: grudzień 2013 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana  
ul. Płk S. Dąbka 8/305  
30-732 Kraków

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>AOTM</b>       | Agencja Oceny Technologii Medycznych  |
| <b>APD</b>        | Analiza problem decyzyjnego   |
| <b>ALT</b>        | Transferaza alaninowa (ang. <i>alanine transferase</i> )  |
| <b>ANC</b>        | Bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i> )   |
| <b>AST</b>        | Transferaza asparaginianowa (ang. <i>asparagine transferase</i> )   |
| <b>auto-PBSCT</b> | Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych z krwi obwodowej (ang. <i>autologic peripheral blood stem cell transplantation</i> ) |
| <b>auto-SCT</b>   | Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. <i>autologic stem cell transplantation</i> )                                   |
| <b>BIA</b>        | Analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i> )  |
| <b>białko M</b>   | Białko monoklonalne   |
| <b>bd</b>         | Brak danych   |
| <b>CADTH</b>      | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>   |
| <b>ChPL</b>       | Charakterystyka Produktu Leczniczego  |
| <b>CR</b>         | Całkowita remisja/odpowiedź (ang. <i>complete remission/response</i> )  |
| <b>CrCl</b>       | Klirens kreatyniny (ang. <i>creatinine clearance</i> )  |
| <b>CT</b>         | Tomografia komputerowa (ang. <i>computer tomography</i> )   |
| <b>CTD</b>        | Cyklofosfamid/talidomid/deksametazon  |
| <b>EBM</b>        | Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i> )  |
| <b>EBMT</b>       | <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>  |
| <b>EMA</b>        | Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )   |
| <b>ESMO</b>       | Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )                                       |
| <b>FDA</b>        | Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )  |
| <b>FISH</b>       | Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> )  |

|                |   |
|----------------|---|
| <b>FLC</b>     | Wolne łańcuchy lekkie (ang. <i>free light chain</i> )   |
| <b>G-CSF</b>   | Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> )             |
| <b>HDT</b>     | Wysokodawkowana chemioterapia (ang. <i>high-dose therapy</i> )  |
| <b>HSCT</b>    | Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> )         |
| <b>HAS</b>     | <i>Haute Autorité de Santé</i>  |
| <b>IMWG</b>    | <i>International Myeloma Working Group</i>  |
| <b>IgA</b>     | Immunoglobulina A   |
| <b>IgE</b>     | Immunoglobulina E   |
| <b>IgG</b>     | Immunoglobulina G   |
| <b>ISS</b>     | Międzynarodowy System Klasyfikacji ISS dla szpiczaka mnogiego (ang. <i>International Staging System</i> )           |
| <b>IPI</b>     | Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (ang. <i>International Prognostic Index</i> )                                    |
| <b>Ki-67</b>   | Indeks proliferacyjny znaczonej przeciwciałami (MIB1) przeciwko białku Ki-67  |
| <b>K</b>       | Kobiety   |
| <b>M</b>       | Mężczyźni   |
| <b>MGUS</b>    | Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (ang. <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i> ) |
| <b>MM</b>      | Szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i> )  |
| <b>MP</b>      | Melfalan/prednizon  |
| <b>MPT</b>     | Melfalan/prednizon/talidomid  |
| <b>NCCN</b>    | <i>National Comprehensive Cancer Network</i>  |
| <b>NICE</b>    | <i>National Institute for Clinical Excellence</i>   |
| <b>NHS EED</b> | NHS Economic Evaluation Database  |
| <b>NG</b>      | <i>Nordic Guidelines</i>  |
| <b>NHS</b>     | <i>National Health Service</i>  |
| <b>NICE</b>    | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>  |

|                |   |
|----------------|---|
| <b>NLPZ</b>    | Niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. <i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i> )  |
| <b>NM</b>      | Szpiczak niewydzielający (ang. <i>nonsecretory myeloma</i> )                            |
| <b>OB</b>      | Odczyn Biernackiego (wskaźnik opadania erytrocytów)                                     |
| <b>ORR</b>     | Odpowiedź na leczenie ogółem (ang. <i>overall response rate</i> )                       |
| <b>OS</b>      | Czas całkowitego przeżycia (ang. <i>overall survival</i> )                              |
| <b>PAD</b>     | Bortezomib/deksametazon/doksorubicyna   |
| <b>PBAC</b>    | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>                                       |
| <b>PBS</b>     | <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>   |
| <b>PBSCT</b>   | Przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej                   |
| <b>pc.</b>     | Powierzchnia ciała  |
| <b>PCNs</b>    | Nowotwory z komórek plazmatycznych (ang. <i>plasma cell neoplasms</i> )                 |
| <b>PFS</b>     | Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression – free survival</i> )                 |
| <b>PGSz</b>    | Polska Grupa Szpiczakowa  |
| <b>PHARMAC</b> | <i>Pharmaceutical Management Agency</i>   |
| <b>PICOS</b>   | Populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania                       |
| <b>PL</b>      | Placebo   |
| <b>PR</b>      | Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )                                     |
| <b>PTAC</b>    | <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>                                 |
| <b>pts</b>     | Pacjenci  |
| <b>RCT</b>     | Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )     |
| <b>sCR</b>     | Remisja całkowita „rygorystyczna” (ang. <i>stringent complete response</i> )            |
| <b>r.ż.</b>    | Rok życia   |
| <b>SMC</b>     | <i>Scottish Medicines Consortium</i>  |
| <b>SMM</b>     | Szpiczak bezobjawowy (tłący) (ang. <i>smoldering [asymptomatic], multiple myeloma</i> ) |



|               |  |
|---------------|--|
| <b>TTP</b>    | Czas do wystąpienia progresji choroby (ang. <i>time to progression</i> )   |
| <b>VAD</b>    | Winkrystyna/dokсорubicyna/deksametazon                                     |
| <b>VB MCP</b> | Winkrystyna/karmustyna/melfalan/cyklofosfamid/prednizon                    |
| <b>VGPR</b>   | Bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. <i>very good partial response</i> ) |
| <b>V</b>      | Bortezomib (produkt leczniczy Velcade®)                                    |
| <b>vs</b>     | <i>Versus</i>  |
| <b>wg</b>     | Według   |
| <b>WHO</b>    | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )      |
| <b>ww.</b>    | Wyżej wymienione   |
| <b>WZW</b>    | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji        |

### 3. PROBLEM DECYZYJNY

#### 3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) dla bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) podawanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych jest wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania.

Dodatkowo, przedmiotem niniejszego opracowania jest analiza wytycznych postępowania klinicznego dotyczących leczenia (indukcyjnego) pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego (populacja pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii wysokimi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem komórek macierzystych), a także przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (produkt leczniczy Velcade®). Analiza problemu decyzyjnego została oparta o schemat PICOS.

Ekspertyza została przygotowana na zlecenie firmy *Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.*

##### 3.1.1. Populacja

###### **Populacja docelowa**

Badaną populację stanowią dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych (leczenie indukcyjne).

Uwzględniona populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi produktu leczniczego Velcade® [1] oraz z wnioskowanymi zmianami w zapisach programu lekowego „LECZENIE SZPICZAKA PLAZMATYCZNOKOMÓRKOWEGO (PLAZMOCYTOWEGO) (ICD-10 C 90)” [66].

Roczną liczbę nowych przypadków zachorowań na szpiczaka mnogiego w Polsce (zapadalność; rozpoznanie C90 według klasyfikacji ICD-10) w latach 1999 – 2011 zaczerpnięto z *Raportów na podstawie danych z Centrum Onkologii* [10]. W tabeli poniżej zaprezentowano dane z ww. rejestru (stan na: 27-11-2013 r.).

**Tabela 1.**

Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego w Polsce w latach 1999 – 2011 (Raporty na podstawie danych z Centrum Onkologii) [10]

| Rok                       | Zapadalność ogółem (rozpoznanie C90) |
|---------------------------|--------------------------------------|
| 1999                      | 829                                  |
| 2000                      | 863                                  |
| 2001                      | 893                                  |
| 2002                      | 969                                  |
| 2003                      | 1006                                 |
| 2004                      | 1122                                 |
| 2005                      | 1205                                 |
| 2006                      | 1135                                 |
| 2007                      | 1119                                 |
| 2008                      | 1172                                 |
| 2009                      | 1132                                 |
| 2010                      | 1247                                 |
| 2011                      | 1 306                                |
| Średnia z lat 2004 – 2011 | 1180                                 |

Zgodnie z opinią Polskiej Grupy Szpiczakowej dane te są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niepełnej sprawozdawczości, na co wskazuje niski wskaźnik zachorowania/zgony [7]. Szacuje się, że w Polsce zachorowalność na szpiczaka może kształtować się na poziomie 1500 - 1800 przypadków w skali roku [11, 15].

Średnią roczną liczbę zachorowań na szpiczaka mnogiego oszacowano na podstawie danych z lat 2004 – 2011. Ze względu na prawdopodobieństwo niepełnej sprawozdawczości nie wykorzystano informacji o zapadalności z lat wcześniejszych. W oparciu o analizy danych z *Raportów na podstawie danych z Centrum Onkologii* [10] roczną liczbę zachorowań oszacowano, jako średnią arytmetyczną nowych przypadków szpiczaka mnogiego z lat 2004 – 2011 (1180 osób).

**Tabela 2.**

Dane (2008-2010) z krajowego Rejestru Nowotworów dla ICD-10 C90 (Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych) [10]

| Wskaźnik epidemiologiczny | Parametr                     | 2010 |     | 2009 |     | 2008 |     |
|---------------------------|------------------------------|------|-----|------|-----|------|-----|
|                           |                              | M    | K   | M    | K   | M    | K   |
| Zachorowania              | Liczba                       | 570  | 677 | 503  | 629 | 559  | 613 |
|                           | Współczynnik standaryzowany* | 2,0  | 1,7 | 1,8  | 1,6 | 2,1  | 1,6 |
| Zgony                     | Liczba                       | 512  | 611 | 532  | 637 | 529  | 563 |
|                           | Współczynnik standaryzowany* | 1,8  | 1,3 | 1,9  | 1,5 | 1,9  | 1,3 |

M – mężczyźni; K – kobiety; \* na 100 000 mieszkańców

[REDACTED]

Zgodnie z Zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2013 roku [7] kandydatami do wysokodawkowej chemioterapii (HDT) wspomaganej transplantacją autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-SCT) są chorzy spełniający następujące kryteria:

- wiek do 65.–70. roku życia z uwzględnieniem „wieku biologicznego”,
- dobry stan biologiczny, z zachowaną zdolnością do samodzielnego życia (ang. *go-go*),
- wrażliwość na chemioterapię (w leczeniu indukującym osiągnięto co najmniej odpowiedź częściową).

[REDACTED]

Liczbę nowozdiagnozowanych chorych na szpiczaka mnogiego, którzy kwalifikują się do HDT w połączeniu z autoSCT (zobacz Tabela 3) oszacowano na podstawie:

[REDACTED]

| Grupa pacjentów | Odsetek pacjentów | Referencja/komentarz |
|-----------------|-------------------|----------------------|
| [REDACTED]      | [REDACTED]        | [REDACTED]           |
| [REDACTED]      | [REDACTED]        | [REDACTED]           |
| [REDACTED]      | [REDACTED]        | [REDACTED]           |

[Redacted text]

| Grupa pacjentów | Wielkość populacji / odsetek pacjentów |            |
|-----------------|--|------------|
|                 | Rok 2015                               | Rok 2016   |
| [Redacted]      | [Redacted]                             | [Redacted] |
| [Redacted]      | [Redacted]                             | [Redacted] |
| [Redacted]      | [Redacted]                             | [Redacted] |

[Redacted text]

### 3.1.1.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Szpiczak mnogi (łac. *myeloma multiplex*, *myeloma plasmocyticum*; ang. *multiple myeloma*), inaczej nazywany również plazmocytowym jest złośliwym nowotworem, w którym atypowe plazmocyty ulegają proliferacji, produkując monoklonalną immunoglobulinę. Wraz z innymi chorobami szpiczak mnogi tworzy grupę gammapatii monoklonalnych. Do proliferacji dochodzi głównie w kościach długich oraz płaskich. Atypowe komórki plazmatyczne nazywa się komórkami szpiczakowymi [2, 3, 4, 6].

#### Epidemiologia

Poniżej przedstawiono najbardziej aktualne i możliwe do zdobycia dane z zakresu epidemiologii szpiczaka mnogiego na świecie. Dane epidemiologiczne dotyczące Polski przedstawiono w podrozdziale 3.1.1 „Populacja docelowa”.

Szpiczak plazmocytowy (syn. szpiczak mnogi) stanowi ~1% wszystkich nowotworów złośliwych i ~14% nowotworów układu krwiotwórczego. Roczna zapadalność na tę chorobę w Europie wynosi ~4,5/100 000. Szpiczak mnogi występuje nieco częściej u mężczyzn, u których szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku <60 lat, a <2% przed 40 rokiem życia [4].

Zachorowalność (współczynnik standaryzowany) wynosi 1–8: 100 000 mieszkańców i jest większa w krajach półkuli zachodniej. W Europie (według danych projektu *Surveillance of Rare Cancers In Europe* z 2011 roku) wynosi ona 5,86: 100 000 [7].

Szpiczak mnogi występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,4:1) oraz dwukrotnie częściej u osób rasy czarnej niż kaukaskiej. Zachorowalność wzrasta wraz z wiekiem. W ciągu ostatnich lat obserwuje się stale wzrastającą liczbę nowych przypadków choroby, co wynika ze stałego udoskonalania technik diagnostycznych oraz bardziej zaawansowanego przeciętnego wieku populacji ogólnej. Zachorowania na szpiczaka mają charakter sporadyczny, jednak ryzyko zachorowania jest 3,7-krotnie większe u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi (choroba nie występuje u dzieci i niezwykle rzadko u osób poniżej 30. roku życia) [6, 7].

Szpiczak mnogi należy do nowotworów o złej prognozie, w których zaledwie 20–39% chorych uzyskuje 5-letnie przeżycie (średnie przeżycie u chorych na w/w jednostkę chorobową wynosi 3 lata). Bardzo istotnymi czynnikami wiążącymi się z niekorzystną prognozą są między innymi: niewydolność nerek, wysokie stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny, niskie stężenie albumin, nieprawidłowości cytogenetyczne (zwłaszcza t(4; 14), t(14; 16), del(17p), del(13q), hipodiploidia) oraz zły stan ogólny przy rozpoznaniu wynikający często z zaawansowanego wieku, zaawansowanego stadium choroby bądź chorób współistniejących [13]. Odsetek pacjentów z tymi aberracjami chromosomowymi, potwierdzonymi metodą FISH, wśród chorych na szpiczaka mnogiego wynosi odpowiednio dla translokacji t(4; 14), t(14; 16) lub delecji 17q: 15%, 4% oraz 10% [14].

Najnowsze badania populacyjne chorych na szpiczaka, oparte na danych z rejestrów europejskich i USA wskazują, że od połowy lat 90. ubiegłego stulecia do początku obecnego względne 5-letnie przeżycie u chorych  $\leq$  65 r.ż. wzrosło z niespełna 30% do blisko 60% [6, 7]. Według aktualnych danych *American Cancer Society*, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium (ISS) I, II, III wynosi odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy [7].

### **Etiologia i patogeneza**

Etiologia choroby nie jest znana. Pewną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym i długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. Znaczenie może mieć również długotrwała ekspozycja na:

- promieniowanie jonizujące;
- niektóre substancje chemiczne tj. azbest, benzen, środki ochrony roślin i inne substancje toksyczne stosowane w przemyśle chemicznym [4].

Choroba rozwija się kilkietapowo. Pierwszy etap - MGUS (gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu) będąca skutkiem translokacji chromosomowych prowadzi do unieśmiertelnienia komórki oraz powstania ograniczonej liczby plazmocytołów monoklonalnych. Przejściu stabilnej MGUS w szpiczaka plazmocytołowego towarzyszą dodatkowe aberracje genetyczne. Komórka, w której dochodzi do zmian nowotworowych, to najprawdopodobniej limfocyt B pamięci immunologicznej. Najbardziej typową cechą szpiczaka są zmiany osteolityczne w kościach, spowodowane m.in. nadmiernym pobudzeniem osteoklastów (aktywacja osteoklastów jest wynikiem nadmiernej ekspresji RANKL) [4].

### **Odmiany szpiczaka plazmocytołowego**

Według informacji zawartych w *Interna Szczeklika 2013* [4] występują 3 odmiany szpiczaka plazmocytołowego:

1. Guz plazmocytołowy odosobniony – występuje pod postacią pojedynczego guza w kości i stanowi <5% wszystkich nowotworów plazmocytołowych, jedynie u 1 - 2% osób pojawia się w innej lokalizacji;
2. Białaczka plazmocytołowa – jest najbardziej zaawansowaną postacią szpiczaka o gwałtownym przebiegu. Większość chorych przeżywa kilka miesięcy od rozpoznania. Charakteryzuje się powiększeniem wątroby, śledziony i węzłów chłonnych;
3. Zespół POEMS – bardzo rzadko występująca postać szpiczaka objawiająca się polineuropatią, powiększeniem wątroby, śledziony lub węzłów chłonnych, endokrynopatią, obecnością białka M i zmianami skórnymi [4].

Należy podkreślić, iż nowotwory z komórek plazmatycznych (PCNs, ang. *plasma cell neoplasms*) charakteryzują się monoklonalną proliferacją i nagromadzeniem komórek plazmatycznych, które typowo wydzielają pojedynczą monoklonalną immunoglobulinę, nazywaną para proteiną lub M-proteiną. Nowa klasyfikacja WHO (2008) wyróżnia następujące postacie szpiczaka plazmocytołowego:

- Szpiczak bezobjawowy (tłący) (SMM, ang. *smoldering [asymptomatic], multiple myeloma*);
- Szpiczak niewydzielający (ang. *nonsecretory myeloma*);
- Białaczka plazmocytołowa (plazmatycznokomórkowa) (PCL, ang. *plasma cell leukemia*) [15].

## **Obraz kliniczny**

Obraz kliniczny szpiczaka mnogiego jest bardzo zróżnicowany, co zależy zarówno od odmiennych cech biologiczno-molekularnych samej choroby, jak i od indywidualnych cech chorego. Wykazano zarówno zróżnicowanie zmian genetycznych, epigenetycznych, jak i rozmaite interakcje pomiędzy komórkami szpiczaka a zrębem szpiku, komórkami endotelium, osteoklastami i osteoblastami [15].

Objawy są powodowane przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielanie przez te komórki białek i cytokin [4]. Do typowych objawów szpiczaka mnogiego należą [4]:

- Ból kostny – jest najczęściej występującym objawem. Obejmuje przede wszystkim odcinek lędźwiowy kręgosłupa, miednicę, żebra, rzadziej czaszkę i kości długie;
- Objawy neurologiczne – powodowane są przez ucisk lub uszkodzenie rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych przez złamania patologiczne lub bezpośrednio przez guz nowotworowy; symptomami mogą być niedowłady i porażenia kończyn;
- Objawy hiperkalcemii i jej następstwa – zespół hiperkalcemiczny, przełom hiperkalcemiczny oraz tężyczka;
- Nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego – pojawiają się w wyniku zmniejszonego stężenia prawidłowych immunoglobulin;
- Objawy niewydolności nerek (u około 30% w chwili rozpoznania) – następują w wyniku utraty zdolności absorpcji łańcuchów lekkich immunoglobulin w cewkach, co prowadzi do śródmiąższowego zapalenia nerek z obecnością złogów łańcuchów lekkich, hiperkalcemii i hiperkalciurii, skrobiawicy oraz hiperurykemii;
- Objawy neuropatii obwodowej (u niektórych chorych) – przeważnie mają charakter ruchowo-cuciowy; są skutkiem demielinizacji i zwyrodnienia włókien nerwowych, a także naciekania ich przez komórki nowotworowe;
- Objawy zespołu nadmiernej lepkości (u <10%) – objawy neurologiczne, upośledzenie czynności nerek, niewydolność serca, krwawienia z powodu zaburzeń krzepnięcia. Objawy pojawiają się przy dużym stężeniu białka M;
- Powiększenie wątroby, rzadziej obwodowych węzłów chłonnych i śledziony.

Najczęściej występuje triada objawów: zwiększony odsetek plazmacytów w szpiku, występowanie białka M w surowicy lub moczu oraz zmiany osteolityczne w kościach. W kilku procentach przypadków szpiczak mnogi przebiega bez obecności białka M w surowicy i moczu; jest to tzw. postać niewydzielająca [4].

W zaawansowanym szpiczaku objawy kliniczne dotyczą najczęściej: złamań patologicznych, zmian osteolitycznych lub ciężkiej osteoporozy (80%), zespołu nadlepkości (76%), niedokrwistości (72%), niewydolności nerek (19%), hiperkalcemii (13%). W wielu przypadkach podejrzenie szpiczaka nasuwają także nawracające infekcje [6, 7].



## Rozpoznanie (diagnostyka) [4]

W celu rozpoznania szpiczaka mnogiego przeprowadza się: morfologię krwi obwodowej (1. niedokrwistość normocytowa, normochromiczna wstępuje u ~70% chorych w chwili rozpoznania nowotworu, u > 90% w trakcie przebiegu choroby, rzadziej makrocytoza u około 9%; 2. rulonizacja erytrocytów obecna jest u ~50%; 3. w białaczce plazmocytovej zwiększona liczba plazmocytoów > 500/ $\mu$ l występuje u 1,5%; 4. leukopenia obecna u około 20%; 5. małopłytkowość występuje u ~5%), morfologia szpiku i immunofenotyp (biopsja aspiracyjna ujawnia zwiększony odsetek plazmocytoów; dodatkowo w cytometrze przepływowym ujawnia się następujący fenotyp: CD79a, CD138 i CD38, tak jak w przypadku prawidłowych komórek plazmatycznych, ale różnią się od nich ekspresją CD56 i brakiem CD19), badania cytogenetyczne i molekularne (1. analiza prążkowa – pozwala wykryć zaburzenia chromosomowe u 20-30% osób; 2. technika FISH – pozwala wykryć zaburzenia chromosomowe w 50%-70% przypadków).

Według wytycznych *International Myeloma Workshop Consensus Panel 2* (2011) niekorzystne znaczenie rokownicze (w odniesieniu do współczesnych metod leczenia) ma wykrycie w komórkach szpiczaka następujących zaburzeń: w klasycznej analizie cytogenetycznej - del13, del13q, t(4;14) i del17p; techniką FISH – t(4;14), t(14, 16) i del17p.

Diagnostując szpiczaka mnogiego należy również wykonać takie badania jak:

- OB > 40 mm po 1h (u 84%);
- Hiperproteinemia – stężenie białka całkowitego w surowicy zwykle 90-120 g/l;
- Hipergammaglobulinemia –  $\gamma$ -globuliny stanowią zwykle > 30% białka całkowitego;
- Zmniejszone stężenie prawidłowych immunoglobulin;
- Białko M – IgG (u ~60%), IgA (u 20%);
- Krioglobulinemia (u ~5%) typu I lub II;
- Łańcuchy lekkie we krwi lub moczu;
- Hiperkalcemia (u 30% chorych w chwili rozpoznania);
- Zwiększone stężenia kwasu moczowego (u ~50%) i kreatyniny (u ~35%) w surowicy;
- Zwiększone stężenie  $\beta_2$ -makroglobuliny w surowicy;
- Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego i IL-6, odpowiadającej m.in. za powstanie hipoaalbuminemii, niedokrwistości i osteolizy;
- Zwiększona aktywność LDH w surowicy (niekorzystny czynnik rokowniczy).

Dodatkowo wykonuje się badanie RTG kości (lub badania dokładniejsze TK i/lub MR lub PET-TK), które u 60-80% chorych w chwili rozpoznania ukazuje zmiany: ogniska osteolityczne (przede wszystkim w kościach płaskich i długich), osteoporozę, złamania patologiczne [4].

W tabeli poniżej zostały przedstawione badania zalecane podczas diagnostyki szpiczaka plazmocytoowego.

**Tabela 5.**

**Badania zalecane podczas diagnostyki szpiczaka plazmocytowego [7]**

| Badania przesiewowe  | Badania potwierdzające rozpoznanie   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfologia krwi</li> <li>• OB</li> <li>• kreatynina, wapń, albumina</li> <li>• Elektroforeza białek surowicy i zagęszczonego moczu</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunofiksacja</li> <li>• Ilościowa ocena białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu</li> <li>• Stężenie immunoglobulin</li> <li>• Stężenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (zalecane zwłaszcza u chorych z chorobą łańcucha lekkiego i szpiczaka skąpo wydzielającego)</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• RTG obszarów, których dotyczą dolegliwości</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• RTG kośćca</li> <li>• NMR/KT w sytuacjach wątpliwych</li> <li>• NMR całego ciała (opcjonalnie)</li> <li>• PET (opcjonalnie)</li> </ul>  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsja aspiracyjna szpiku</li> <li>• Trepanobiopsja z oceną odsetka CD138 oraz klonalności plazmocytów</li> <li>• Immunofenotyp szpiku potwierdzający klonalność plazmocytów</li> <li>• i nieprawidłowy fenotyp (opcjonalnie)</li> </ul>   |

### Kryteria diagnostyczne szpiczaka plazmocytozy [5]

Do rozpoznania szpiczaka mnogiego według *International Myeloma Working Group* potrzebna jest obecność 1 dużego kryterium i 1 małego kryterium lub 3 kryteriów małych (w tym pkt 1. i 2.). Kryteria rozpoznania szpiczaka mnogiego:

#### Kryteria duże:

1. Obecność plazmocytozy w biopsji tkankowej;
2. Plazmocyty stanowiące w szpiku > 30% komórek jądrzastych;
3. Białko M:
  - a. IgG w surowicy > 35 g/l;
  - b. IgA w surowicy > 20 g/l;
  - c. Łańcuchy lekkie immunoglobulin w moczu > 1 g/24h.

#### Kryteria małe:

1. Plazmocyty w szpiku: 10-30%;
2. Białko M w surowicy w mniejszym stężeniu;
3. Ogniska osteolityczne w kościach;
4. Stężenie prawidłowych immunoglobulin w osoczu: IgG < 6 g/l, IgA < 1 g/l, IgM < 0,5 g/l.

W stawianiu rozpoznania należy wziąć także pod uwagę:

- Inne gammadopatie monoklonalne, głównie MGUS;
- Reaktywna plazmocytoza poliklonalna w przebiegu zakażeń (np. różyczka);
- Hipergammaglobulinemia;
- Skrobiawica pierwotna;
- Nowotwory dające przerzuty do kości (np. rak nerki, rak stercza, rak piersi czy niedrobnokomórkowy rak płuca).

Rozpoznanie szpiczaka objawowego, tłęcego (bezobjawowego) oraz MGUS powinno opierać się na kryteriach Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (ang. *International Myeloma Working Group*; IMWG). Szczegółowe dane zawiera tabela przedstawiona poniżej.

Tabela 6.

Kryteria rozpoznania MGUS, szpiczaka tłęcego (bezobjawowego), objawowego oraz odosobnionego według *International Myeloma Working Group* (IMWG) [4, 7]

| MGUS                        | Szpiczak bezobjawowy        | Szpiczak objawowy                                   | Szpiczak odosobniony   |
|-----------------------------|-----------------------------|---|--|
| Białko monoklonalne <30 g/l | Białko monoklonalne ≥30 g/l | Obecne białko monoklonalne w surowicy i/lub moczu** | Odosobniony naciek tkanek miękkich lub kości klonalnymi plazmocydami |
| <b>ORAZ</b>                 | <b>LUB</b>                  | <b>ORAZ</b>   | <b>ORAZ</b>  |

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| Odsetek klonalnych plazmocytołów w szpiku <10% lub niewielkie nacieczenie w trepanobiopsji* | Odsetek klonalnych plazmocytołów w szpiku ≥10% | Obecne klonalne plazmocyty w szpiku lub biopsji tankowej | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak nacieku szpiku</li> <li>• Prawidłowe badania obrazowe (poza miejscem pierwotnego nacieku)***</li> </ul> |
| Brak CRAB   | Brak CRAB                                      | CRAB   | Brak CRAB   |

MGUS (ang. *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*) – gammopatia o monoklonalna nieokreślonym znaczeniu;  
 CRAB akronim od pierwszych angielskich liter objawów wynikających z narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytołowym, synonim ROTI (ang. *Related Organ or Tissue Impairment*);  
 \* w przypadku braku objawów CRAB oraz niewielkiego stężenia białka M (< 15 g/l) ocena szpiku może być pominięta;  
 \*\* u około 5% chorych nie można stwierdzić białka monoklonalnego i u tych chorych przy obecności pozostałych kryteriów rozpoznaje się szpiczaka niewydzielającego;  
 \*\*\* RTG kości oraz MRI kręgosłupa oraz miednicy.

### Stadia zaawansowania klinicznego [4]

Do oceny stopnia zaawansowania klinicznego szpiczaka wykorzystuje się klasyfikację Duriego i Salmona [4]. Klasyfikacja ta ocenia masę nowotworu, w oparciu o badanie stężenia hemoglobiny, wapnia, białka monoklonalnego w surowicy i zmiany osteolityczne w kościach [7]. Szczegóły klasyfikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.  
Stadia zaawansowania klinicznego szpiczaka plazmocytołowego według Duriego i Salmona [4, 7]

| Stadia zaawansowania                         | Kryteria  |
|--|---|
| <b>Stadium I (mała masa nowotworu)</b>       | Konieczność spełnienia wszystkich kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ stężenie hemoglobiny &gt; 10 g/dl;</li> <li>➤ stężenie wapnia w surowicy ≤ 11 mg/dl (&lt; 2,75 mmol/l);</li> <li>➤ prawidłowa struktura kości w RTG lub obecność tylko jednego izolowanego ogniska osteolitycznego;</li> <li>➤ dobowe wydalanie wapnia z moczem &lt; 150 mg (4 mmol/l)</li> <li>➤ białko M (g/l):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG &lt; 50 g/l;</li> <li>• IgA &lt; 30 g/l;</li> <li>• wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich z moczem &lt; 4 g/24h.</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>II stopień (pośrednia masa nowotworu)</b> | Konieczność spełnienia, co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ stężenie hemoglobiny 8,5-10 g/dl;</li> <li>➤ stężenie wapnia w surowicy wynoszące 12 mg/dl (3 mmol/l);</li> <li>➤ nieliczne ogniska osteolityczne;</li> <li>➤ białko M (g/l):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG 50-70 g/l;</li> <li>• IgA 30-50 g/dl;</li> <li>• wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich z moczem 4-12 g/24h.</li> </ul> </li> </ul>   |
| <b>III stopień (duża masa nowotworu)</b>     | Konieczność spełnienia, co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ stężenie hemoglobiny &lt; 8,5 g/dl;</li> <li>➤ stężenie wapnia w surowicy &gt; 11 mg/dl (&gt; 2,75 mmol/l);</li> <li>➤ liczne ogniska osteolityczne;</li> <li>➤ dobowe wydalanie wapnia z moczem &gt; 150 mg (4 mmol/l)</li> <li>➤ białko M (g/l):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG &gt; 70 g/l;</li> <li>• IgA &gt; 50 g/l;</li> <li>• wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich z moczem &gt;12 g/24h.</li> </ul> </li> </ul>   |
| <b>Wydolność nerek</b>                       | A: stężenie kreatyniny w surowicy < 2 mg/dl (176,9 mmol/l)<br>B: stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl (176,9 mmol/l)  |

Obecnie, częściej w praktyce używa się klasyfikacji klinicznej ISS (ang. *International Staging System*) zamiast klasyfikacji *Durie-Salmona*, która miała pewne ograniczenia w określaniu zmian litycznych kości. Klasyfikacja ISS uwzględnia stężenie β<sup>2</sup>-mikroglobuliny (β<sub>2</sub>-M) i albuminy w surowicy. Międzynarodowy System Klasyfikacji dla szpiczaka mnogiego przedstawiono w tabeli poniżej [7, 16].

**Tabela 8.**  
**Międzynarodowy System Klasyfikacji ISS dla szpiczaka mnogiego [7, 16]**

| Stopień | Parametry   | Mediana przeżycia |
|---------|---|-------------------|
| ISS 1   | $\beta_2$ -mikroglobulina < 3,5 mg/l i albuminy > 35 g/l  | 62 miesiące       |
| ISS 2   | $\beta_2$ -mikroglobulina < 3,5 mg/l i albuminy < 35 g/l lub $\beta_2$ -mikroglobulina 3,5 – 5,5 mg/l | 44 miesiące       |
| ISS 3   | $\beta_2$ -mikroglobulina > 5,5 mg/l  | 29 miesięcy       |

### Rokowanie i czynniki prognostyczne

Określenie czynników prognostycznych jest nieodzowną częścią racjonalnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na szpiczaka plazmocytozy. Markery prognostyczne służą do identyfikacji pacjentów, u których występuje ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby i skróconego całkowitego czasu przeżycia. Pozwala to na ocenę nie tylko przypuszczalnego przebiegu choroby, ale i na wybranie odpowiedniej strategii postępowania leczniczego, dzięki której chory może odnieść największe korzyści terapeutyczne [7]. W chwili obecnej do standardu postępowania w szpiczaku plazmocytozy należy ocena wskaźników prognostycznych: biochemicznych, fenotypowych i cytogenetycznych. Najważniejszym klinicznym czynnikiem prognostycznym jest odpowiedź po leczeniu indukcyjnym [7].

W ocenie rokowania w szpiczaku plazmocytozy wykorzystuje się wiele klinicznych i laboratoryjnych wskaźników o różnej wartości prognostycznej, najważniejsze z nich przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9.**  
**Niekorzystne czynniki rokownicze w szpiczaku plazmocytozy [7]**

| Ogólne   | Histologiczne                                    | Biochemiczne   | Immunologiczne   |
|--|--|--|--|
| Wiek >65 lat                                     | Plazmoblastyczny i niedojrzały typ rozrostu      | Duże stężenie $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy (>3 mg/l, po uwzględnieniu niewydolności nerek) | Mała ekspresja receptorów CD49e (VLA-5) i CD11a (LFA-1) na powierzchni komórek szpiczakowych |
| III stadium kliniczne wg Duriego-Salmona lub ISS | Zajęcie szpiku kostnego w postaci litego nacieku | Duże stężenie wolnych łańcuchów lekkich (sFLC)   | Duża ekspresja antygenów CD40 i CD28 na powierzchni komórek szpiczakowych                    |
| Zły stan ogólny przed leczeniem                  |  | Podwyższone stężenie LDH w surowicy  | Obniżenie liczby limfocytów CD4+   |
| Niewydolność nerek                               |  | Podwyższone stężenie IL6 w surowicy  | Zwiększenie liczby subpopulacji CD8+   |
| Klasa IgA łańcucha ciężkiego                     |  | Podwyższone stężenie CRP w surowicy >6 mg/l  | Krążące plazmocyty   |
| Łańcuch lekki lambda                             |  | Duże stężenie rozpuszczalnej postaci CD56 (NCAM) w surowicy  |  |

Do oceny rokowania w szpiczaku plazmocytozy wykorzystuje się także międzynarodowy wskaźnik rokowniczy IPI (ang. *International Prognostic Index*). Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

**Tabela 10.**  
**Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy IPI dla szpiczaka plazmocytowego [4, 5]**

| Stopień | Kryteria                                    |                            | Mediana czasu przeżycia (miesiące) |
|---------|---|----------------------------|------------------------------------|
|         | $\beta_2$ -mikroglobulina w surowicy (mg/l) | Albumina w surowicy (g/dl) |                                    |
| 1.      | <3,5  | $\geq 3,5$                 | 62                                 |
| 2.      | <3,5  | <3,5                       | 45                                 |
|         | 3,5-5,5                                     | niezależnie                |                                    |
| 3.      | >5,5  | niezależnie                | 29                                 |

Badacze francuscy zaproponowali też nowy model prognostyczny uwzględniający 4 parametry: obecność del17p, t(4;14), 1q oraz wartość  $\beta_2$ -mikroglobuliny. Pacjenci, którzy mają prawidłowe wartości  $\beta_2$ -mikroglobuliny, nie mają zaburzeń del17p lub t(4;14) oraz 1q, żyją najdłużej; 4-letnie przeżycie w tej grupie chorych wynosi 77%. W grupie najgorzej rokującej, tj.: u chorych, którzy mają wartości  $\beta_2$ -mikroglobuliny powyżej 5,5 mg/l i obecność del17p lub t(4;14) lub 1q, przeżycie 4-letnie przeżycie wynosi jedynie 18% [7].

W badaniach klinicznych uzyskano następujące wyniki leczenia [4] (pierwszej oceny skuteczności leczenia dokonuje się zazwyczaj po pierwszych 3 cyklach chemioterapii):

1. Chemioterapia CTD – w leczeniu pierwszego rzutu u 83% chorych uzyskano częściową lub lepszą odpowiedź;
2. Chemioterapia MPT – 76% chorych uzyskało częściową lub lepszą odpowiedź, średni czas przeżycia – około 51 miesięcy;
3. Inne schematy takie jak:
  - a) VMP (melfalan + prednizon + bortezomib) – wykazały wyższość nad MPT w zakresie odsetka przynajmniej częściowej odpowiedzi (71%), czasu do progresji choroby (24 miesiące) i czasu trwania odpowiedzi (20 miesięcy);
  - b) MPR (melfalan + prednizon + lenalidomid) – uzyskano 77% ogólnych odpowiedzi (PR + CR), w tym 18% całkowitych remisji;
  - c) PAD (bortezomib + doksorubicyna + deksametazon) – uzyskano 95% ogólnych odpowiedzi, w tym 18% całkowitych remisji.
4. Chemioterapia wysokodawkowana z auto-PBSCT – odpowiedź u 81% chorych (w tym 22% CR), odsetek 7-letnich przeżyć całkowitych 43%.

## Leczenie

Postęp, który obserwujemy w ostatnich kilkunastu latach w leczeniu szpiczaka plazmocytowego, zawdzięczamy zarówno wprowadzeniu nowych leków, jak i lepszemu poznaniu biologii tej choroby i zidentyfikowaniu czynników rokowniczych. Mimo tych znaczących postępów choroba ta nadal pozostaje nieuleczalna, chociaż mediana czasu przeżycia wydłużyła się i u chorych poniżej 55. roku życia wynosi powyżej 50 miesięcy (w zależności od czynników ryzyka i stadium zaawansowania). Jednym z najważniejszych zagadnień związanych z optymalizacją leczenia chorych na szpiczaka (zwłaszcza w wieku powyżej 70 lat) jest nie tylko wybór odpowiedniego leczenia, ale także właściwych do stanu wydolności chorego dawek leków [7].

Aktualne zasady leczenia szpiczaka mnogiego są następujące [4]:

1. Chorzy na szpiczaka o powolnym przebiegu („tłącego”) wymagają tylko obserwacji.
2. Chorych z odosobnionym guzem plazmocytowym można leczyć operacyjnie lub napromieniowaniem (40 Gy).
3. Chorzy w wieku <65 lat są kandydatami do chemioterapii wysokodawkowej wspomaganą przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych izolowanych z krwi obwodowej (auto-PBSCT). Leczenie to można zastosować u chorych w wieku  $\geq 65$  lat nieobciążonych chorobami współistniejącymi. Terapię rozpoczyna się zwykle od schematu VD (bortezomib, deksametazon) lub CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon); chorzy otrzymują zazwyczaj 3-4 cykle. Następnie po separacji krwiotwórczych komórek macierzystych stosuje się melfalan w dużej dawce, po czym wykonuje się PBSCT.
4. U chorych po 65 r.ż. lub młodszych (niekwalifikujących się do auto-PBSCT), obecnie najczęściej stosowanym schematem jest MPT (melfalan, prednizon, talidomid). W razie przeciwwskazań do stosowania talidomidu oraz u chorych z niewydolnością nerek polecanym schematem jest VMP (bortezomib, melfalan, prednizon). Wczesna odpowiedź na chemioterapię – zmniejszenie stężenia białka M o  $\geq 50\%$  po upływie 4-6 tygodni leczenia – jest niezależnym czynnikiem rokowniczym.
5. U chorych, u których nie uzyskano CR po leczeniu indukcyjnym lub auto-SCT, można rozważyć zastosowanie leczenia podtrzymującego remisję jednym z następujących leków: talidomid 50-100 mg/d (u chorych bez niekorzystnych zaburzeń genetycznych), bortezomib  $1,3 \text{ mg/m}^2$  co 1-4 tyg. (u wybranych chorych wrażliwych na lek), prednizon 50 mg/d co drugi dzień, interferon  $\alpha 3 \text{ mln IU } 3\text{x/tydz. s.c.}$ , lenalidomid 10-15 mg/d.
6. W leczeniu szpiczaka opornego lub nawrotu choroby stosuje się kombinacje leków immunomodulujących, takich jak talidomid i lenalidomid oraz bortezomib. Wybór terapii zależy od leczenia indukcyjnego. Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych nie jest standardową metodą leczenia z uwagi na dużą śmiertelność około przeszczepową.

Dodatkowo pacjenci otrzymują szeroko rozumiane leczenie wspomagające obejmujące: zapobieganie niewydolności nerek, przeciwdziałające osteolizie, leczenie hiperkalcemii i przełomu

hiperkalcemicznego, leczenie hiperproteinemii i zaburzeń krzepnięcia, leczenie niedokrwistości, leczenie przeciwbólowe, zapobieganie zakażeniom oraz profilaktykę przeciwzakrzepową [4].

Pierwsze badania kontrolne oceniające skuteczność leczenia należy wykonać po trzech pierwszych cyklach chemioterapii, jeśli jednak po 2 cyklach obserwuje się progresję choroby, należy zmienić leczenie [4]. W trakcie leczenia indukcyjnego, co miesiąc powinno się badać stężenie białka M w surowicy, a w czasie leczenia podtrzymującego, co trzy miesiące. Podczas leczenia indukcyjnego, co dwa miesiące zaleca się wykonanie mielogramu oraz ocenę dobowego wydalania wapnia z moczem. Mielogram w leczeniu podtrzymującym wykonuje się co pół roku, a dobowe wydalanie wapnia z moczem sprawdza się w zależności od potrzeb. RTG kości wykonuje się odpowiednio: co pół roku w leczeniu indukcyjnym i co 12 miesięcy w trakcie leczenia podtrzymującego. W czasie każdego intensywnego leczenia indukcyjnego konieczne jest zbadanie stężenia kwasu moczowego w surowicy, a w leczeniu podtrzymującym badanie to wykonuje się w zależności od potrzeb [5].

Aby ocenić skuteczność leczenia można wykorzystać kryteria proponowane przez *International Myeloma Working Group (IMWG)* [4, 5]. Szczegóły w tabeli poniżej.

**Tabela 11.**  
**Ocena odpowiedzi na leczenie w szpiczaku mnogim według IMWG [4, 5]**

| Rodzaj odpowiedzi   | Kryteria  |
|---|---|
| <b>Remisja całkowita „rygorystyczna” (sCR)</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>spełnione kryteria CR (patrz poniżej) i</li> <li>prawidłowy stosunek <math>\kappa/\lambda</math></li> <li>niestwierdzenie monoklonalnych plazmocytozów w szpiku kostnym metodą immunohistochemiczną lub immunofluorescencyjną</li> </ul>   |
| <b>Remisja całkowita (CR)</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>niestwierdzenie białka M w surowicy i w moczu techniką immunofiksacji i</li> <li>ustąpienie wszystkich zmian pozaszpikowych (w tkankach miękkich) i</li> <li><math>\leq 5\%</math> plazmocytozów w szpiku kostnym</li> </ul>   |
| <b>Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>niewykrywalne białko M w elektroforezie surowicy i moczu (może być wykrywalne techniką immunofiksacji) lub</li> <li>zmniejszenie białka M w surowicy o <math>\geq 90\%</math> i jego wydalanie z moczem <math>&lt; 100</math> mg/d</li> </ul>  |
| <b>Remisja częściowa (PR)</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o <math>\geq 50\%</math> lub jego wydalania z moczem o <math>\geq 90\%</math> (lub do <math>&lt; 200</math> mg/d)* lub</li> <li>zmniejszenie różnicy między stężeniem monoklonalnych i poliklonalnych wolnych łańcuchów lekkich o <math>\geq 50\%^{**}</math> lub</li> <li>zmniejszenie liczby plazmocytozów w biopsji szpiku o <math>\geq 50\%^{***}</math> i</li> <li>zmniejszenie rozmiarów ewentualnych guzów pozaszpikowych o <math>\geq 50\%</math></li> </ul> |
| <b>Choroba stabilna (SD)^</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>niespełnione kryteria CR, VGPR, PR ani progresji choroby</li> </ul>  |
| <b>Do stwierdzenia każdego z wymienionych rodzajów odpowiedzi na leczenie konieczne jest ponadto niewystępowanie nowych ani niezwiększenie się istniejących zmian kostnych (jeśli wykonywano badania radiologiczne)</b> |   |

\*Te kryteria stosuje się wtedy, gdy wyjściowo stężenie białka M w surowicy wynosiło  $\geq 10$  g/l lub jego wydalanie z moczem  $\geq 200$  mg/d;

\*\*To kryterium stosuje się u chorych z wyjściowo nieprawidłowym stosunkiem  $\kappa/\lambda$  i stężeniem monoklonalnych łańcuchów lekkich  $\geq 100$  mg/d;

\*\*\*To kryterium stosuje się, jeśli nie można zastosować dwóch pierwszych kryteriów;

^Kategoria niezalecana do oceny odpowiedzi na leczenie; stabilność choroby najlepiej określać podając czas do wystąpienia progresji choroby.



Według wytycznych PGS z 2010 roku do oceny odpowiedzi na leczenie można również wykorzystać kryteria EBMT, przedstawione w załączniku niniejszej analizy (Załącznik 0) [17].

### 3.1.1.2. Aktualna polska praktyka kliniczna [6, 7]

W niniejszym podrozdziale zostaną przedstawione metody leczenia dotyczące przedmiotowego wskazania<sup>1</sup> w oparciu o *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2012/2013 roku* (PGSz 2012, PGSz 2013) [6, 7]. Poniższe zalecenia reprezentują stanowisko autorów odnośnie najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego i powinny być rozpatrywane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej.

Zgodnie z PGSz 2013 celem leczenia pierwszej linii, zwanego też indukującym, jest uzyskanie całkowitej remisji choroby, a jeżeli nie jest to możliwe, uzyskanie przynajmniej remisji częściowej oraz redukcji białka monoklonalnego (białko M) w surowicy krwi i w moczu o co najmniej 50%, przy jednoczesnym braku progresji zmian kostnych [7]. W podejściu do leczenia pierwszej linii należy rozdzielić grupę chorych będących kandydatami do melfalanu w dużych dawkach i auto-SCT od grupy chorych starszych lub w złej kondycji biologicznej, niekwalifikujących się do takiej terapii [6].

Aktualne zasady leczenia dotyczące przedmiotowego wskazania, rekomendowane przez Polską Grupę Szpiczakową (PGSz 2013) obejmują następujące postępowanie [7]:

- U chorych <70. r.ż. należy rozważyć możliwość wysokodawkowanej chemioterapii połączonej z transplantacją autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-SCT). W zależności od doświadczeń ośrodka do rozważenia transplantacja tandemowa w przypadku niezyskania całkowitej remisji (dotyczy zarówno VGPR, jak i PR);
- Pozyskiwanie autologicznych komórek macierzystych do auto-SCT powinno odbyć się przed leczeniem melfalanem;
- Uznaje się przewagę autotransplantacji komórek macierzystych izolowanych z krwi nad pochodzącymi ze szpiku (szybsza regeneracja szpiku i mniejsze zanieczyszczenie komórkami nowotworowymi).
- Allogeniczna transplantacja szpiku jest metodą leczniczą zalecaną w szczególnych przypadkach z uwagi na dużą śmiertelność okołoprzeszczepową sięgającą 15–30%.

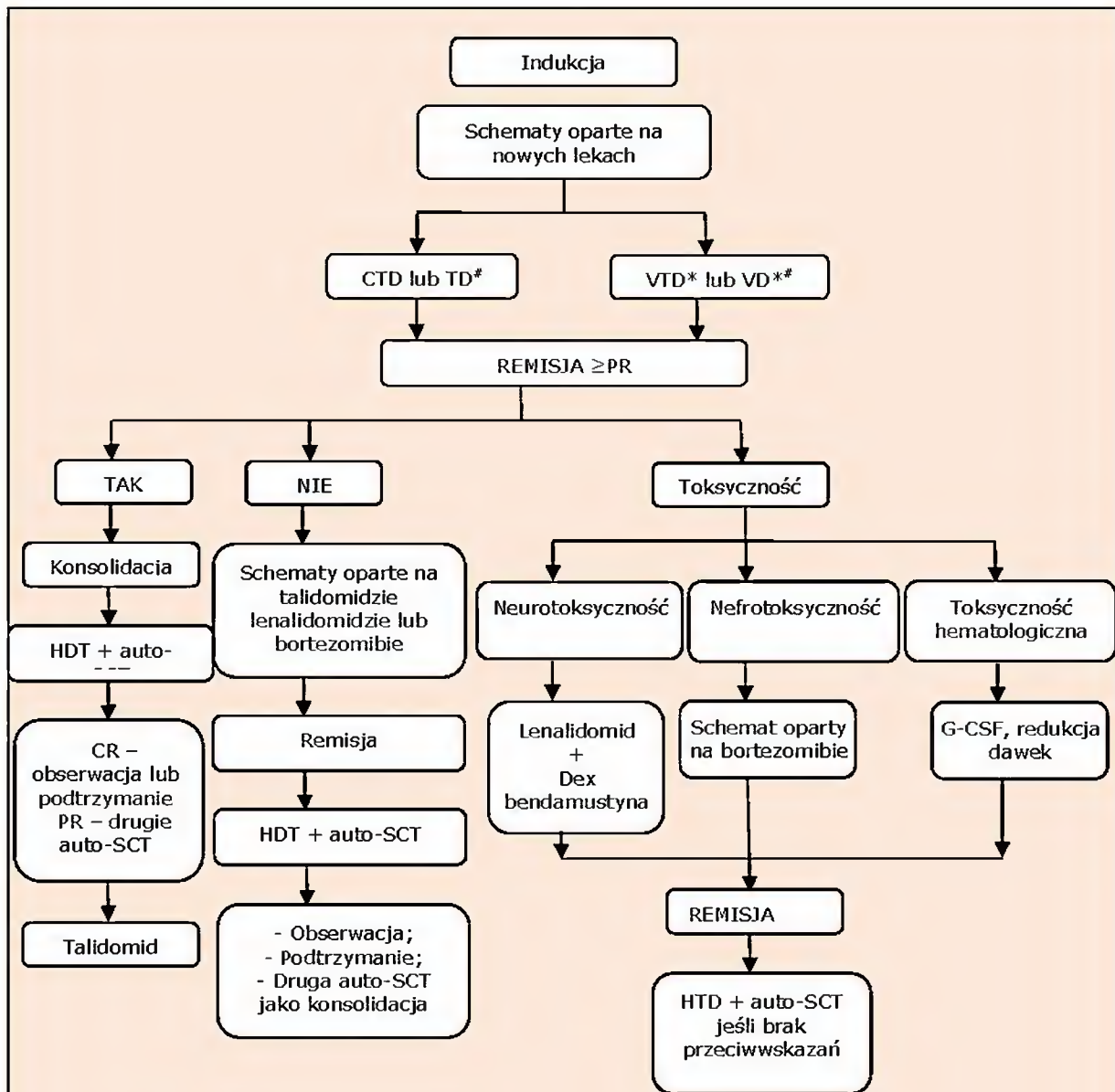
W grupie chorych (kwalifikujących się do auto-SCT) standardowego ryzyka cytogenetycznego (75% chorych), którzy są kandydatami do melfalanu w dużych dawkach, zalecanym protokołem indukcyjnym w Polsce jest schemat CTD (cyklofosamid, talidomid, deksametazon). Większy odsetek odpowiedzi, w tym CR i VGPR, można uzyskać, stosując schematy skojarzone

<sup>1</sup> Leczenie indukcyjne dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych

z bortezomibem, takie jak VCD (bortezomib, cyklofosamid, deksametazon) czy VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon).

Na poniższym wykresie przedstawiono algorytm postępowania terapeutycznego u chorych kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami (HDT) i auto-SCT według aktualnych zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2013).

Wykres 1.  
Algorytm leczenia proponowany przez PGŚz 2013 [7]



CR = remisja całkowita; PR = remisja częściowa  
 G-CSF = czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów;  
 HDT – wysoko dawkowa chemioterapia; auto-SCT = transplantacja autologiczna,  
 CTD = cyklofosamid/talidomid/deksametazon, TD = talidomid/deksametazon;  
 VTD = bortezomib/talidomid/deksametazon; VD = bortezomib/deksametazon;  
 \* schematy dla chorych z niewydolnością nerek lub/i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi stosowane w Europie  
 #schematy dwulekowe są mniej skuteczne niż trójlekowe, ale mniej toksyczne

Według opisanego w aktualnych zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2013 roku [7] algorytmu postępowania terapeutycznego u chorych kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami (HDT) i auto-SCT przewiduje zastosowanie schematu CTD (lub TD). Zalecenia PGSz 2013 wymieniają schematy VTD i VD jako schematy, które mogą przynieść największą korzyść terapeutyczną dla chorych z niewydolnością nerek lub/i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, które stosowane są w Europie.

Należy pamiętać, że terapia mieloablacyjna (HDT = wysoko dawkowa chemioterapia) połączona z transplantacją autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-SCT) pozostaje metodą leczenia z wyboru u chorych spełniających określone kryteria kwalifikacji:

1. Kwalifikacja chorych:

- wiek do 65.-70. r.ż. z uwzględnieniem „wieku biologicznego”;
- dobry stan biologiczny, z zachowaną zdolnością do samodzielnego życia (ang. *go-go*);
- wrażliwość na chemioterapię (w leczeniu indukującym osiągnięto co najmniej odpowiedź częściową).

2. Chorzy w wieku 65.-70. r.ż. oraz młodsi z istotnymi obciążeniami powinni być kwalifikowani do kondycjonowania średnimi dawkami melfalanu 100-140 mg/m<sup>2</sup> o zredukowanej toksyczności.

3. Transplantacja „tandemowa” – powtórzenie auto-SCT w okresie do 6 miesięcy – kwalifikuje się chorych, u których po pierwszym auto-SCT nie uzyskano CR (tyko w tej grupie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia).

4. Kwalifikacja chorych z nawrotem po auto-SCT – według zasad jak wyżej.

Podsumowując, pacjenci poniżej 70. roku życia mogą być kwalifikowani do wysokodawkowanej chemioterapii połączonej z transplantacją autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-SCT). Odmienne podejście stosuje się do chorych starszych lub w złej kondycji biologicznej, niekwalifikujących się do wysokodawkowanej chemioterapii, którym proponuje się w pierwszej linii 12-miesięczną terapię standardowymi dawkami leków. W przypadku każdego chorego warto sprawdzić dostępność nowych metod leczenia w ramach badań klinicznych [7, 6, 17].

Obecnie dla wszystkich chorych zalecane jest podanie 4 cykli CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), a w razie nie uzyskania co najmniej VGPR kontynuację leczenia do 6 cykli. Chorzy, którzy uzyskali przynajmniej odpowiedź częściową są kierowani do HDT+auto-SCT, natomiast oporni na leczenie (< PR) do leczenia drugiego rzutu. W przypadku przeciwwskazań do intensywniejszego leczenia (leukopenia, małopłytkowość, cukrzyca, starszy wiek pacjenta) proponowane jest stosowanie protokołu CTD z niższymi dawkami leków [6, 17].

Na podstawie zaleceń PGSz z 2010 roku u chorych ze stwierdzoną przed rozpoczęciem leczenia polineuropatią obwodową w przebiegu szpiczaka mnogiego lub cukrzycy, czy nietolerancją talidomidu, proponuje się rozważyć zastosowanie protokołu VAD (winkrystyna, dokсорubicyna, deksametazon) [17]. W grupie chorych dużego ryzyka cytogenetycznego, którzy stanowią 25-30%

wszystkich chorych, należy w pierwszej kolejności rozważyć schematy lecznicze skojarzone z **bortezomibem** [6]. Często proponowanym na świecie układem indukującym, jest schemat PAD (bortezomib, deksametazon, dokсорubicyna).

### 3.1.1.3. Wytyczne praktyki klinicznej (polskie i zagraniczne)

W celu zidentyfikowania najlepszych oraz aktualnie obowiązujących standardów postępowania w przedmiotowym wskazaniu, autorzy APD dokonali przeszukania dostępnych w literaturze aktualnych wytycznych postępowania klinicznego, zarówno polskich (przedstawionych szczegółowo w rozdziale 3.1.1.2), jak i zagranicznych. Zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego dla populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami z przeszczepem komórek macierzystych opublikowane zostały między innymi przez takie organizacje jak:

- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013): "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) Multiple Myeloma Version 1. 2013" [18];*
- *The British Committee for Standards in Haematology (BCSH, UKMF 2012): "Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma" [19];*
- *Medical Scientific Advisory Group (MSAG 2011): "Clinical Practice Guideline Multiple Myeloma" [20];*
- *International Myeloma Working Group guidelines [IMWG] (Palumbo 2009): „International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients" [21];*
- *European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies: Update Following Recent Congresses (Ludwig 2012) [22];*
- *European Society for Medical Oncology [ESMO] (Moreau 2013): "Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up".*

W tabeli poniżej został przedstawiony przegląd zidentyfikowanych polskich oraz zagranicznych wytycznych postępowania klinicznego dotyczących terapii I rzutu (indukcyjnej) szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

**Tabela 12.**

**Przegląd wytycznych postępowania klinicznego dotyczących terapii I rzutu szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych**

| Autorzy rekomendacji  | Zalecenia wraz z odpowiednią siłą zaleceń oraz poziomem dowodów   |
|---|---|
| <p><b>PGSz 2013 [7]</b><br/>Polska</p>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecanym protokołem indukcyjnym w Polsce jest układ CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon). Większy odsetek odpowiedzi, w tym CR i VGPR, można uzyskać, stosując schematy skojarzone z bortezomibem, takie jak VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) czy VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon).</li> <li>• Zaleca się zastosowanie 4 cykli CTD, a w przypadku nie uzyskania odpowiedzi (co najmniej VGPR) kontynuację leczenia do 6 cykli;</li> <li>• Gdy obecne są przeciwwskazania do stosowania intensywnej terapii rekomendowany jest schemat CTD z mniejszymi dawkami leków lub protokoły dwulekowe;</li> <li>• Zaleca się stosowanie schematów z bortezomibem u pacjentów z niewydolnością nerek lub/i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi.</li> </ul> |
| <p><b>PUO 2011 [61]</b><br/>Polska</p>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych w wieku &lt;70 roku życia należy rozważyć PBSCT; do schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu indukcyjnym należą: CTD, VTD, VD;</li> <li>• U chorych &gt;70 roku życia zalecane schematy chemioterapii to: MPT, MPV, MP;</li> <li>• Podkreślono, że udowodniono większą skuteczność leczenia według schematów zawierających bortezomib, talidomid czy lenalidomid w porównaniu z powszechnie stosowanym przed kilku laty schematem VAD czy leczeniem samym deksametazonem (schematy oparte na bortezomibie i talidomidzie wykorzystuje się przede wszystkim w Europie, a na lenalidomidzie w Stanach Zjednoczonych);</li> </ul>   |
| <p><b>ESMO 2013 [62]</b><br/>Europa</p>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardem postępowania, u chorych w dobrej kondycji klinicznej jest zastosowanie leczenia indukcyjnego w postaci wysoko dawkowanego leczenia połączonego z ASCT (rekomendacja kategorii 2B);</li> <li>• Rekomendowane są schematy trójlekowe takie jak: VTD, VCD, PAD, RVD</li> </ul>   |
| <p><b>Ludwig 2012 [22]</b><br/>(grupa ekspertów)<br/>Europa</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomendowane są schematy trójlekowe takie jak: zawierające bortezomib, deksametazon oraz leki modulujące odpowiedź immunologiczną lub leki alkilujące czy antracykliny; VTD*/RVD, VCD, PAD*, CTD*;</li> <li>• Rekomendowane są schematy dwulekowe, takie jak bortezomib i deksametazon*; RD/Rd;</li> <li>• Wybór terapii jest uzależniony od dostępności poszczególnych leków dla pacjenta w danym kraju.</li> </ul>  |
| <p><b>NCCN 2013 [18]</b><br/>Stany Zjednoczone<sup>^</sup></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomendowane schematy chemioterapii: bortezomib/deksametazon (rekomendacja kategorii 1), bortezomib/doksorubicyna/deksametazon (rekomendacja kategorii 1), bortezomib/talidomid/deksametazon (rekomendacja kategorii 1), cyklofosfamid/bortezomib/deksametazon (rekomendacja kategorii 2A), bortezomib/lenalidomid/deksametazon (rekomendacja kategorii 2A), talidomid/deksametazon (rekomendacja kategorii 2B), deksametazon w monoterapii (rekomendacja kategorii 2B), liposomalna doksorubicyna/winkrystyna/deksametazon (rekomendacja kategorii 2B)</li> </ul>  |
| <p><b>MSAG 2011 [20]</b><br/>Australia<sup>^^</sup></p>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, u których planowany jest zabieg HSCT powinni przyjąć 3-6 cykli chemioterapii indukcyjnej. Schemat VAD nie jest już rekomendowany jako terapia indukcyjna (siła zaleceń stopnia A, poziom dowodów Ib);</li> <li>• Zastosowanie schematów chemioterapii zawierających lenalidomid, talidomid lub inhibitory proteosomu zwiększa wskaźnik odpowiedzi na leczenie, jednakże wybór schematu powinien być uzależniony od dostępności danego leku dla pacjenta jak i brać pod uwagę schorzenia</li> </ul>   |

| Autorzy rekomendacji                                      | Zalecenia wraz z odpowiednią siłą zaleceń oraz poziomem dowodów   |
|---|---|
|   | <p>współistniejące, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W przypadku neuropatii w wywiadzie, talidomid oraz bortezomib powinny być używane z ostrożnością z odpowiednimi redukcjami dawek;</li> <li>▪ U pacjentów z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie lub z wysokim ryzykiem ich wystąpienia powinno się unikać stosowania schematów zawierających talidomid lub lenalidomid, gdy inne efektywne opcje leczenia są dostępne;</li> <li>▪ Schematy zawierające lenalidomid nie są terapią z wyboru u pacjentów z poważną niewydolnością nerek ze względu na klirens nerkowy lenalidomidu;</li> <li>▪ Pacjenci z szpiczakiem mnogim wysokiego ryzyka jak i ci z poważną niewydolnością nerek powinno być rozważone wprowadzenie terapii z wykorzystaniem bortezomibu we wczesnym okresie leczenia (siła zaleceń stopnia C, poziom dowodów 4).</li> </ul> |
| <p><b>BCSH, UKMF 2012 [19]<br/>Wielka Brytania ^^</b></p> | <p>Wytyczne ogólne, siła zaleceń stopnia C, poziom dowodów IV</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schemat VAD oraz deksametazon w monoterapii nie powinny być więcej rutynowo stosowane jako terapia indukcyjna;</li> <li>• Schematy stosowane w terapii indukcyjnej powinny zawierać co najmniej jeden nowy lek. Przykładowymi schematami wykazującymi wyższość nad schematem VAD pod względem odpowiedzi na leczenie są: CTD, TAD, bortezomib/deksametazon oraz PAD;</li> <li>• Decyzja o wprowadzeniu właściwego schematu wymaga rozpoznania czynników rokowniczych takich jak funkcja nerek, ryzyko wystąpienia małopłytkowości, neuropatii;</li> <li>• Terapia indukcyjna z wykorzystaniem bortezomibu oraz HSCT powinna być rozważona dla odpowiedniej grupy pacjentów.</li> </ul>   |

\*Rekomendacja na podstawie badań III fazy

^ Opis skali oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów została zamieszczona w załączniku 4.5.1

^^ Opis skali oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów została zamieszczona w załączniku 0

CTD = cyklofosfamid/talidomid/deksametazon; EDAP = etopozyd, cisplatyna, deksametazon, ara-C, GCSF; HSCT = przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych; MP = melfalan+prednizon; MPT= MP+talidomid; MPV = MP+bortezomib; PAD = bortezomib/doksorubicyna/deksametazon; RD = lenalidomid/wysokodawkowany deksametazon; Rd = lenalidomid/niskodawkowy deksametazon; RVD=lenalidomid/bortezomib/deksametazon; TAD = talidomid/doksorubicyna/deksametazon; TD = talidomid/wysokodawkowany deksametazon; VCD =bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon; VMP = MP + bortezomib; VMPT = VMP + thalidomide; VPT= bortezomib/prednizon/talidomid; VTD = bortezomib/talidomid/deksametazon;VAD = winkrystyna/doksorubicyna/deksametazon; VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa;

### 3.1.2. Interwencja oceniana [1, 65]

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Velcade® (substancja czynna: bortezomib; kod ATC: L01XX32; grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe) podawany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD).

#### Mechanizm działania

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości

wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci. Bortezomib jest wysoce selektywnym związkiem dla proteasomu. W stężeniach 10  $\mu$ moli bortezomib nie hamuje żadnego z wielu różnych receptorów i badanych proteaz. Jest jednocześnie 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 kappo B [ang. *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF- $\kappa$ B jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływania między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku. Z doświadczeń wynika, że bortezomib 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. Dane dotyczące bortezomibu pochodzące z badań *in vitro* i *ex vivo* oraz modeli zwierzęcych sugerują, że zwiększa on różnicowanie i czynność osteoblastów oraz hamuje czynność osteoklastów. Efekty te stwierdzano u pacjentów ze szpiczakiem mnogim z zaawansowaną chorobą osteolityczną i leczonych bortezomibem.

### 3.1.2.1. Zarejestrowane wskazania do stosowania według ChPL [1, 65]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Velcade® [1, 65] jego stosowanie jest wskazane w:

- monoterapii dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego;
- skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych;
- w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Bortezomib (produkt leczniczy Velcade®) podawany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) wskazany w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

### 3.1.2.3. Dawkowanie i sposób podawania [1, 65] we wnioskowanym wskazaniu<sup>2</sup>

Leczenie musi zostać zapoczątkowane i zlecane pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii. Bortezomib musi być przygotowany do użycia przez wykwalifikowany personel medyczny. Produkt leczniczy Velcade® proszek o mocy 1 mg jest przeznaczony wyłącznie do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych. Rozcieńczony roztwór należy podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia w formie bolusa, trwającego od 3 do 5 sekund, do żył obwodowych lub przez centralny dostęp żylny, po którym wkłucie powinno zostać przepłukane roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Produkt leczniczy Velcade® proszek o mocy 3,5 mg jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych. Preparatu nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu leczniczego Velcade® powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

#### **Terapia skojarzona z deksametazonem (schemat VD)**

##### 1) Dawkowanie z zastosowaniem fiołki 1 mg [1]:

Produkt leczniczy Velcade® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 mg podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11., z 10-dniową przerwą od 12. do 21. dnia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Podaje się cztery cykle leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu leczniczego Velcade® powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. W trakcie cykli 1-2 deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., oraz w dniach 8, 9., 10., 11.

##### 2) Dawkowanie z zastosowaniem fiołki 3,5 mg [65]:

Produkt leczniczy Velcade® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11., z 10-dniową przerwą od 12. do 21. dnia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Podaje się cztery cykle leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Velcade® powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. W trakcie cykli 1-2 deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg

<sup>2</sup> Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych



w dniach 1., 2., 3., 4., oraz w dniach 8., 9., 10., 11.

### Terapia skojarzona z deksametazonem i talidomidem (schemat VTD)

#### 1) Dawkowanie z zastosowaniem fiołki 1 mg [1]:

Produkt leczniczy Velcade® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 mg podaje się we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11., z 17-dniową przerwą od 12. do 28. dnia. Opisany czterotygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Podaje się cztery cykle leczenia. Zaleca się, aby pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią otrzymali 2 dodatkowe cykle. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu leczniczego Velcade® powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. W trakcie cykli 1-2 deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., oraz dniach 8., 9., 10., 11. Talidomid podaje się doustnie w dawce 50 mg na dobę w dniach 1 – 14 i jeśli dawka jest tolerowana zwiększa się ją następnie do 100 mg na dobę w dniach 15-28, a następnie do 200 mg na dobę.

#### 2) Dawkowanie z zastosowaniem fiołki 3,5 mg [65]:

Produkt leczniczy Velcade® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11., z 17-dniową przerwą od 12. do 28. dnia. Opisany czterotygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Podaje się cztery cykle leczenia. Zaleca się, aby pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią otrzymali 2 dodatkowe cykle. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu leczniczego Velcade® powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. W trakcie cykli 1-2 deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., oraz w dniach 8., 9., 10., 11. Talidomid podaje się doustnie w dawce 50 mg na dobę w dniach 1 – 14 i jeśli dawka jest tolerowana zwiększa się ją następnie do 100 mg na dobę w dniach 15-28, a następnie do 200 mg na dobę.

Tabela 13.  
Charakterystyka ocenianej interwencji: schemat VD oraz VTD [1, 65]

| Interwencja   |                          |                     |                     |                    |                    |
|---|--------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Bortezomib (V) +<br/>deksametazon (D)</b>                    | Cykle od 1 do 4          |                     |                     |                    |                    |
|   | <b>Tydzień</b>           | <b>1</b>            | <b>2</b>            | <b>3</b>           |                    |
|   | V: 1,3 mg/m <sup>2</sup> | Dzień: 1, 4         | Dzień: 8, 11        | Przerwa w leczeniu |                    |
|   | D: 40 mg                 | Dzień: 1, 2, 3, 4   | Dzień: 8, 9, 10, 11 | -                  |                    |
| <b>Bortezomib (V) +<br/>deksametazon (D)+<br/>talidomid (T)</b> | Cykl 1                   |                     |                     |                    |                    |
|   | <b>Tydzień</b>           | <b>1</b>            | <b>2</b>            | <b>3</b>           | <b>4</b>           |
|   | V: 1,3 mg/m <sup>2</sup> | Dzień: 1, 4         | Dzień: 8, 11        | Przerwa w leczeniu | Przerwa w leczeniu |
|   | T: 50 mg                 | Na dobę             | Na dobę             | -                  | -                  |
|   | T: 100 mg*               | -                   | -                   | Na dobę            | Na dobę            |
|   | D: 40 mg                 | Dzień: 1, 2, 3, 4   | Dzień: 8, 9, 10, 11 | -                  | -                  |
|   | Cykle od 2 do 4**        |                     |                     |                    |                    |
|   | <b>Tydzień</b>           | <b>1</b>            | <b>2</b>            | <b>3</b>           | <b>4</b>           |
|   | V: 1,3 mg/m <sup>2</sup> | Dzień: 1, 4         | Dzień: 8, 11        | Przerwa w leczeniu | Przerwa w leczeniu |
|   | T: 200 mg                | Na dobę             | Na dobę             | Na dobę            | Na dobę            |
| D: 40 mg  | Dzień: 1, 2, 3, 4        | Dzień: 8, 9, 10, 11 | -                   | -                  |                    |

\*Dawka talidomidu jest zwiększana do 100 mg od tygodnia 3 jeśli dawka 50 mg jest dobrze tolerowana, a następnie do 200 mg począwszy od cyklu 2, jeśli dawka 100 mg jest dobrze tolerowana.

\*\* Do 6 cykli można podać pacjentom osiągającym co najmniej częściową odpowiedź po 4 cyklach.

### Dostosowanie dawkowania u pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepienia

W razie potrzeby dostosowania dawki produktu leczniczego Velcade® z powodu neuropatii należy zapoznać się z danymi zawartymi w poniższej tabeli. Ponadto, gdy produkt leczniczy Velcade® podaje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek tych produktów w razie toksyczności zgodnie z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL).

**Tabela 14.**  
Zalecane\* modyfikacje dawkowania u pacjentów z neuropatią związaną z przyjmowaniem bortezomibu [1, 65]

| Stopień neuropatii  | Modyfikacja dawkowania   |
|---|--|
| Stopnia 1. (bezobjawowa; zniesienie odruchów ze ścięgien głębokich lub parestezje) bez występowania bólu lub utraty funkcji   | Brak   |
| Stopnia 1. z bólem lub stopnia 2. (objawy umiarkowane; ograniczające złożone czynności życia codziennego (ADL))**             | Redukcja dawki produktu leczniczego Velcade® do 1,0 mg/m <sup>2</sup> pc. lub zmiana schematu leczenia bortezomibu na 1,3 mg/m <sup>2</sup> raz w tygodniu   |
| Stopnia 2. z bólem lub stopnia 3. (ciężkie objawy; ograniczające czynności życia codziennego (ADL) w zakresie samoopieki ***) | Należy przerwać leczenie produktem Velcade® do momentu ustąpienia objawów toksycznych. Po ustąpieniu objawów toksyczności terapii produktem leczniczym Velcade® należy rozpocząć ponownie w zredukowanej do 0,7 mg/m <sup>2</sup> pc. dawce, raz w tygodniu. |
| Stopnia 4. (następstwa zagrażające życiu; wskazana jest natychmiastowa interwencja) i (lub) ciężka neuropatia autonomiczna    | Należy odstawić produkt leczniczy Velcade®   |

\* W oparciu o badania kliniczne II i III fazy nad modyfikacją dawkowania w leczeniu szpiczaka mnogiego oraz doświadczenia zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Stopniowanie w oparciu o kryteria toksyczności NCI CTCAE v 4.0.; \*\* Złożone czynności życia codziennego (ang. *Instrumental Activities of Daily Living*): odnosi się do przygotowywania posiłków, zakupów artykułów spożywczych lub ubrań, używania telefonu, używania pieniędzy itp.; \*\*\* Czynności życia codziennego w zakresie samoopieki (ang. *Self care Activities of Daily Living*): odnosi się do kąpieli, ubierania się.

#### 3.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego Velcade®

Lek zarejestrowany jest jako produkt leczniczy o nazwie handlowej Velcade®. Podmiotem odpowiedzialnym posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest *Janssen-Cilag International NV*.

**Tabela 15.**  
Podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Velcade® [1, 65]

| Informacje  | Dane   |
|---|--|
| Nazwa handlowa  | Velcade®   |
| Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, kod EAN | VELCADE 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909990646968<br>VELCADE 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909990000890 |
| Substancja czynna   | Bortezomib   |

| Informacje  | Dane   |
|---|--|
| <b>Skład ilościowy i jakościowy</b>                                 | Każda fiolka zawiera 1 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego). Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań dożylnych zawiera 1 mg bortezomibu<br><br>Każda fiolka zawiera 3,5 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego). Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera 2,5 mg bortezomibu. Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań dożylnych zawiera 1 mg bortezomibu |
| <b>Droga podawania</b>  | VELCADE 1 mg – dożylna<br>VELCADE 3,5 mg - dożylna, podskórna  |
| <b>Postać farmaceutyczna</b>  | Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  |
| <b>Wygląd tabletek</b>  | Biały lub białawy zbrylony proszek lub proszek   |
| <b>Zawartość opakowania</b>   | Fiolka o objętości 5 ml ze szkła typu 1 z szarym, wykonanym z bromobutyli korkiem pokrytym aluminiową folią z zielonym zamknięciem zawierająca 1 mg bortezomibu. Fiolka znajduje się w przezroczystym blisterze zawierającym tackę z pokrywką. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę do jednorazowego użytku.  |
| <b>Numer dopuszczenia do obrotu</b>                                 | Pozwolenia nr: EU/1/04/274/002   |
| <b>Kod ATC</b>  | L01XX32  |
| <b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>                                   | Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe  |
| <b>Lek sierocy</b>  | Nie jest lekiem sierocym   |
| <b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> | 26 kwietnia 2004 (data przedłużenia pozwolenia: 26-04-2009 r.)   |
| <b>Procedura rejestracyjna</b>                                      | Centralna (EMA)  |

### 3.1.2.5. Przeciwwskazania, przedawkowania [1, 65]

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Velcade® jest nadwrażliwość na bortezomib, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdza. W przypadku stosowania produktu leczniczego Velcade® w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy sprawdzić przeciwwskazania wymienione w ChPL tych preparatów.

U pacjentów przedawkowanie z zastosowaniem dawki ponad dwukrotnie większej niż zalecana wiązało się z nagłym wystąpieniem objawowego niedociśnienia i małopłytkowości oraz zgonem. Nie jest znane żadne specyficzne antidotum na przedawkowanie bortezomibu. W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować objawy życiowe u pacjentów oraz należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w celu utrzymania ciśnienia tętniczego krwi (podaż płynów, produktów presyjnych i/lub leków o działaniu inotropowym) oraz zapewnienia prawidłowej temperatury ciała.

### 3.1.2.6. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – bortezomibu (terapia skojarzona z udziałem schematów VD, VTD) w leczeniu indukcyjnym dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami z przeszczepem komórek macierzystych, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej (bortezomib), jak i odnanioną nazwę handlową preparatu ją zawierającą (Velcade®).

- Polska, *Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* [23];
- Wielka Brytania, *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [24];
- Nowa Zelandia, *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* [25];
- Szkocja, *The Scottish Medicines Consortium (SMC)* [26];
- Australia, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* [29];
- Kanada, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* [27] oraz *pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee (pCODER ERC)* [28];
- Francja, *Haute Autorité de Santé (HAS)* [30];
- Hiszpania, *Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS)* [36];
- Holandia, *College voor zorgverzekeringen (CVZ)* [31] oraz *College ter Beoordeling van Geneesmiddelen Medicines Evaluation Board (CBG MEB)* [32];
- Walia, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* [33].

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla bortezomibu we wnioskowanym wskazaniu.

**Tabela 16.**  
Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Velcade® we wnioskowanym wskazaniu [stan na: 02.09.2013]

| Nazwa organizacji   | Kraj/Rok                           | Wskazanie   | Rekomendacja | Uwagi  |
|---|------------------------------------|---|--------------|--|
| <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i> [34] | Nowa Zelandia/<br>listopad<br>2010 | Pacjenci z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, u których planowany jest zabieg HSCT   | Pozytywna    | Tylko dla pacjentów z wysokim ryzykiem cytologicznym t (4:14)  |
| <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i> [35]       | Australia/<br>marzec<br>2012       | Leczenie indukcyjne pacjentów z nowo rozpoznany objawowym szpiczakiem mnogim (MM), bez przeciwwskazań do wysokodawkowanej chemioterapii w ramach leczenia skojarzonego z HSCT | Pozytywna    | Rekomendacja dotyczy maksymalnie 4 cykli chemioterapii w schematach zawierających bortezomib. Rekomendacja nie dotyczy schematów z lenalidomidem lub talidomidem |

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż pozytywna rekomendacja refundacyjna dla ocenianego leku w analizowanym wskazaniu została wydana w Australii (PBAC) oraz Nowej Zelandii (PTAC). Warto zaznaczyć, że brytyjskie NICE jest w trakcie wydawania opinii w tej sprawie (planowana data wydania decyzji: styczeń 2014) [59]. Z kolei walijskie AWMSG wstrzymało się z wydaniem opinii do momentu wydania decyzji NICE w tej sprawie [60]. Pozostałe organizacje wymienione powyżej, jak do tej pory nie oceniały zasadności finansowania ze środków publicznych bortezomibu w analizowanym wskazaniu klinicznym.

### 3.1.2.7. Decyzje refundacyjne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| Kraj (instytucja) | Wynik wyszukiwania (decyzja) | Warunki refundacji |
|-------------------|------------------------------|--------------------|
| [Redacted]        | [Redacted]                   | [Redacted]         |
| [Redacted]        | [Redacted]                   | [Redacted]         |

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

| Parametr   | Warunki objęcia refundacją |
|------------|----------------------------|
| [Redacted] | [Redacted]                 |
| [Redacted] | [Redacted]                 |
| [Redacted] | [Redacted]                 |
| [Redacted] | [Redacted]                 |
| [Redacted] | [Redacted]                 |
| [Redacted] | [Redacted]                 |
| [Redacted] | [Redacted]                 |

| Parametr   | Warunki objęcia refundacją |
|------------|----------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |
| [REDACTED] | [REDACTED]                 |



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| Schemat terapeutyczny | Odsetek pacjentów leczonych danym schematem |   |   | Udziały przyjęte w analizie* |
|-----------------------|---|---|---|------------------------------|
|                       | Badanie ankietowe (2011)*                   | Opinia eksperta medycznego (2013) dr n. med. K. Jamroziak | Opinia eksperta medycznego (2013) dr n. med. D. Dytfeld |                              |
| [Redacted]            | [Redacted]                                  | [Redacted]  | [Redacted]  | [Redacted]                   |
| [Redacted]            | [Redacted]                                  | [Redacted]  | [Redacted]  | [Redacted]                   |
| [Redacted]            | [Redacted]                                  | [Redacted]  | [Redacted]  | [Redacted]                   |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| Informacje | Dane       |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

| Informacje | Dane       |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[Redacted]

[Redacted]

| Informacje | Dane       |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| Informacje | Dane       |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

| Informacje | Dane       |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

### **3.1.5. Typ badania**

Do analizy planowano włączyć badania z randomizacją (typ RCT) charakteryzujące się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną.

Dane odnośnie bezpieczeństwa w tym dodatkowego bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej zostaną przedstawione w oparciu o wyniki badań innych niż RCT np. wyniki badań postmarketingowych czy badań obserwacyjnych.

## 4. ZAŁĄCZNIK

|  |  |
|--|--|
|     |  |
|     |  |
|     |    |
|     |    |
|     |    |
|     |    |
|    |    |
|  |    |
|  |    |
|  |  |
|  |  |
|  |   |
|  |   |
|  |  |
|  |   |
|  |   |
|  |  |
|  |  |
|   |  |

## 4.2. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

Obecnie produkt leczniczy Velcade® jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie szpiczaka plazmatycznego komórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C 90)”. Cenę bortezomibu zaczerpnięto z *Obwieszczenia Ministra w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.* (Obwieszczenie MZ z dn. 25.10.2013 r.) [50]. Zestawienie kosztów fiolek zawierających bortezomib zostało zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 27.

Preparaty zawierające bortezomib (grupa limitowa: 1054.0, Bortezomib) [50]

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku                                       | Zawartość opakowania | Grupa limitowa     | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika* | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|--|----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Bortezomibum      | Velcade, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg | 1 fiol.              | 1054.0, Bortezomib | 4298,4              | 4556,3              | 4556,3                       | B.13.                  | bezpłatne          | 0                                  |
| Bortezomibum      | Velcade, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg   | 1 fiol.              | 1054.0, Bortezomib | 1228,1              | 1301,79             | 1301,79                      | B.13.                  | bezpłatne          | 0                                  |

\*zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji.

## 4.3. Aktualny stan finansowania technologii alternatywnych ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [49] poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.

Poniżej zostały zawarte informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych stosowanych w alternatywnych schematach chemioterapii stosowanych w przedmiotowym wskazaniu (na podstawie *Obwieszczenia Ministra w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.* (Obwieszczenie MZ z dn. 25.10.2013 r.) [50]: deksametazon, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, talidomid [50].

Tabela 28.

Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu refundowanych leków na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 25.10.2013 r.: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [50]

| Substancja czynna                                      | Nazwa, postać i dawka leku, wielkość op.         | Grupa limitowa  | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją  | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|--|---|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| <b>Refundowane preparaty zawierające deksametazon</b>  |  |   |                     |                     |                 |                              |                                    |  |                    |                                    |
| Dexamethasonum   | Pabi-Dexamethason, tabl., 0,5 mg, 20 tabl.       | 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego | 3,73                | 3,95                | 4,99            | 3,6                          | WZW                                | Premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych; Przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w związku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi); Postępowanie wspomagające u chorych z objawowymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; Wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory | ryczałt            | 4,59                               |
| Dexamethasonum   | Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, 20 tabl. (fiol.) | 81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego | 4,86                | 5,15                | 7,2             | 7,2                          | WZW                                |  | ryczałt            | 3,2                                |
| <b>Refundowane preparaty zawierające cyklofosfamid</b> |  |   |                     |                     |                 |                              |                                    |  |                    |                                    |
| Cyclophosphamidum                                      | Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż.               | 117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid   | 72,36               | 76,7                | 88,87           | 88,87                        | Nowotwory złośliwe                 | nd   | bezpłatny          | 0                                  |

WZW-we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

nd – nie dotyczy

Tabela 29.

Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu refundowanych leków na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 25.10.2013 r.: C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym [50]

| Substancja czynna                                      | Nazwa, postać i dawka leku   | Zawartość opakowania       | Grupa limitowa                 | Urzędo wa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|--|----------------------------|--------------------------------|----------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| <b>Refundowane preparaty zawierające cyklofosfamid</b> |  |                            |                                |                      |                     |                              |  |                    |                                    |
| Cyclophosphamidum                                      | Endoxan, drażetki, 50 mg   | 50 draż.                   | 1010.2, Cyclophosphamidum p.o. | 72,52                | 76,87               | 76,87                        | C.13.  | bezpłatne          | 0                                  |
| Cyclophosphamidum                                      | Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg                           | 1 fiol.s.subs.             | 1010.1, Cyclophosphamidum inj. | 14,58                | 15,45               | 15,45                        | C.13.  | bezpłatne          | 0                                  |
| Cyclophosphamidum                                      | Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g                              | 1 fiol.s.subs.             | 1010.1, Cyclophosphamidum inj. | 54,96                | 58,26               | 58,26                        | C.13.  | bezpłatne          | 0                                  |
| <b>Refundowane preparaty zawierające winkrystynę</b>   |  |                            |                                |                      |                     |                              |  |                    |                                    |
| Vincristini sulfas                                     | Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg | 10 fiol.s.subs. (+ rozp.)  | 1041.0, Vincristinum           | 259,2                | 274,75              | 274,75                       | C.61.  | bezpłatne          | 0                                  |
| Vincristini sulfas                                     | Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml  | 1 fiol. a 1 ml             | 1041.0, Vincristinum           | 26,19                | 27,76               | 27,76                        | C.61.  | bezpłatne          | 0                                  |
| Vincristini sulfas                                     | Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml  | 1 fiol. a 5 ml             | 1041.0, Vincristinum           | 125,71               | 133,25              | 133,25                       | C.61.  | bezpłatne          | 0                                  |
| <b>Refundowane preparaty zawierające dokсорubicynę</b> |  |                            |                                |                      |                     |                              |  |                    |                                    |
| Doxorubicinum  | Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml  | 1 fiol. a 5 ml             | 1014.1, Doxorubicinum          | 10,93                | 11,59               | 9,16                         | C.20.  | bezpłatne          | 0                                  |
| Doxorubicinum  | Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml  | 1 fiol. a 25 ml            | 1014.1, Doxorubicinum          | 36,72                | 38,92               | 38,92                        | C.20.  | bezpłatne          | 0                                  |
| Doxorubicinum  | Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg | 1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml) | 1014.1, Doxorubicinum          | 10,93                | 11,59               | 9,16                         | C.20.  | bezpłatne          | 0                                  |
| Doxorubicinum  | Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg                  | 1 fiol.liof.               | 1014.1, Doxorubicinum          | 36,72                | 38,92               | 38,92                        | C.20.  | bezpłatne          | 0                                  |
| Doxorubicinum  | BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg                          | 1 fiol. a 10 ml            | 1014.1, Doxorubicinum          | 8,96                 | 9,5                 | 9,16                         | C.20.  | bezpłatne          | 0                                  |
| Doxorubicinum  | BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg                          | 1 fiol. a 36 ml            | 1014.1, Doxorubicinum          | 37,8                 | 40,07               | 40,07                        | C.20.  | bezpłatne          | 0                                  |

|               |   |   |   |         |         |         |       |           |   |
|---------------|---|---|---|---------|---------|---------|-------|-----------|---|
| Doxorubicinum | BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg  | 1 fiol. a 5 ml  | 1014.1,<br>Doxorubicinum                          | 8,96    | 9,5     | 9,16    | C.20. | bezpłatne | 0 |
| Doxorubicinum | BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg  | 1 fiol. a 25 ml   | 1014.1,<br>Doxorubicinum                          | 34,56   | 36,63   | 36,63   | C.20. | bezpłatne | 0 |
| Doxorubicinum | Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml   | 1 fiol. a 10 ml   | 1014.3,<br>Doxorubicinum liposomanum pegylatum    | 1836    | 1946,16 | 1946,16 | C.22. | bezpłatne | 0 |
| Doxorubicinum | Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg  | 1 fiol. a 5 ml  | 1014.1,<br>Doxorubicinum                          | 9,01    | 9,55    | 9,16    | C.20. | bezpłatne | 0 |
| Doxorubicinum | Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg  | 1 fiol. a 25 ml   | 1014.1,<br>Doxorubicinum                          | 43,2    | 45,79   | 45,79   | C.20. | bezpłatne | 0 |
| Doxorubicinum | Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg   | 1 fiol. a 50 ml   | 1014.1,<br>Doxorubicinum                          | 86,4    | 91,58   | 91,58   | C.20. | bezpłatne | 0 |
| Doxorubicinum | Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg   | 1 fiol. a 100 ml  | 1014.1,<br>Doxorubicinum                          | 172,8   | 183,17  | 183,16  | C.20. | bezpłatne | 0 |
| Doxorubicinum | Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml  | 1 fiol. a 5 ml  | 1014.1,<br>Doxorubicinum                          | 16,09   | 17,06   | 9,16    | C.20. | bezpłatne | 0 |
| Doxorubicinum | Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml  | 1 fiol. a 10 ml   | 1014.1,<br>Doxorubicinum                          | 30,24   | 32,05   | 18,32   | C.20. | bezpłatne | 0 |
| Doxorubicinum | Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml  | 1 fiol. a 25 ml   | 1014.1,<br>Doxorubicinum                          | 38,88   | 41,21   | 41,21   | C.20. | bezpłatne | 0 |
| Doxorubicinum | Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml  | 1 fiol. a 75 ml   | 1014.1,<br>Doxorubicinum                          | 103,68  | 109,9   | 109,9   | C.20. | bezpłatne | 0 |
| Doxorubicinum | Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml  | 1 fiol. a 100 ml  | 1014.1,<br>Doxorubicinum                          | 138,24  | 146,53  | 146,53  | C.20. | bezpłatne | 0 |
| Doxorubicinum | Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml   | 1 fiol. a 25ml  | 1014.1,<br>Doxorubicinum                          | 36,73   | 38,93   | 38,93   | C.20. | bezpłatne | 0 |
| Doxorubicinum | Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg | 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów) | 1014.2,<br>Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum | 4297,32 | 4555,16 | 4555,16 | C.21. | bezpłatne | 0 |

Tabela 30.

Podstawowe informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych (talidomid) zaczerpnięte z Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia (Zarządzenie Nr 41/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r.) [51]

| Świadczenia  |   | Wartość punktowa | Cena za punkt [zł] | Koszt [zł] | Warunki udzielania świadczeń |                  |                |
|--|---|------------------|--------------------|------------|------------------------------|------------------|----------------|
| Kod świadczenia                                    | Nazwa świadczenia   |                  |                    |            | Tryb ambulatoryjny           | Tryb jednodniowy | Hospitalizacja |
| <b>Refundowane preparaty zawierające talidomid</b> |   |                  |                    |            |                              |                  |                |
| <b>5.08.05.0000040</b>                             | Procedura podania leku zawierającego substancję czynną ( <i>Thalidomidum</i> ) - 100 mg | 0,1545           | 52                 | 8,034      | X                            | X                | X              |

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



| Ośrodek    | Liczba pacjentów w ośrodku | Liczba pacjentów pod opieką respondenta | Średnia wieku pacjentów | Nowo zdiagnozowani pacjenci/miesiąc | Stadium choroby w którym najczęściej pacjenci trafiają do danego ośrodka [wg. klasyfikacji Durie-Salmona] |
|------------|----------------------------|---|-------------------------|-------------------------------------|---|
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |
| [redacted] | █                          | █                                       | █                       | [redacted]                          | █   |

#### 4.5. Siła rekomendacji – skale oceny

##### 4.5.1. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów według *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*

Tabela 32.

Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów według *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Kategoria 1</b>  | Oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolita zgoda NCCN co do właściwości zastosowania danej interwencji                |
| <b>Kategoria 2A</b> | Oparte na dowodach niższej jakości, jednolita, wspólna rekomendacja NCCN co do właściwości zastosowania danej interwencji |
| <b>Kategoria 2B</b> | Oparte na dowodach niższej jakości, wspólna rekomendacja NCCN co do właściwości zastosowania danej interwencji            |
| <b>Kategoria 3</b>  | Oparte na dowodach niskiej jakości, brak zgody NCCN co do właściwości zastosowania danej interwencji                      |

#### 4.5.2. Skala oceny rekomendacji według wytycznych *US Agency for Healthcare Research and Quality*

##### Poziom dowodów (ang. *level of evidence*)

Tabela 33.  
Poziom dowodów według wytycznych *US Agency for Healthcare Research and Quality*

|     |   |
|-----|---|
| Ia  | Dowody pochodzące z metaanalizy lub badań RCT   |
| Ib  | Dowody pochodzące z przynajmniej jednego badania RCT  |
| IIa | Dowody pochodzące z przynajmniej jednego badania wysokiej jakości bez randomizacji, włączając badania II fazy oraz badania kliniczno-kontrolne                                |
| IIb | Dowody pochodzące z przynajmniej jednego badania wysokiej jakości innego typu, quasi-eksperymentalnego takiego jak badania bez zaplanowanej interwencji, badania obserwacyjne |
| III | Dowody pochodzące z badań nie eksperymentalnych, opisowych. Dowody na podstawie abstraktów konferencyjnych metaanaliz, badań RCT oraz badań fazy II                           |
| IV  | Dowody pochodzące z opinii komisji ekspertów i/lub uznanych autorytetów   |

##### Siła zaleceń (ang. *grades of recommendation*)

Tabela 34.  
Siła zaleceń według wytycznych *US Agency for Healthcare Research and Quality*

|   |   |
|---|---|
| Siła zaleceń stopnia A poziom dowodów Ia, Ib        | Rekomendacja na podstawie przynajmniej jednego badania RCT cechującego się dobrą jakością oraz spójnością |
| Siła zaleceń stopnia B poziom dowodów IIa, IIb, III | Rekomendacja na podstawie poprawnie przeprowadzonych badań innych niż RCT                                 |
| Siła zaleceń stopnia C poziom dowodów IV            | Rekomendacja na podstawie opinii komisji ekspertów i/lub uznanych autorytetów                             |

#### 4.6. Kryteria odpowiedzi EBMT (ang. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*)<sup>3</sup>

- **Remisja całkowita (CR)** – obecne wszystkie poniższe:
  - brak białka monoklonalnego w surowicy i w moczu (oznaczonego metodą immunofiksacji), przez conajmniej 6 tygodni;
  - <5% plazmocytów w biopsji szpiku;
- **Remisja częściowa** – redukcja stężenia białka monoklonalnego w surowicy o co najmniej 50%, lub zmniejszenie dobowego wydalania łańcuchów lekkich w moczu o co najmniej 90% bądź do <200 mg/d, utrzymujące się przez co najmniej 6 tygodni. U chorych na szpiczaka niewydzielającego: zmniejszenie odsetka plazmocytów w szpiku w stosunku do pierwotnego zajęcia o >50%;
- **Remisja minimalna** - zmniejszenie stężenia białka monoklonalnego w surowicy o 25-49% lub zmniejszenie dobowego wydalania łańcuchów lekkich w moczu, ale >200 mg/d, utrzymujące się przez co najmniej 6 tygodni (u chorych na szpiczaka niewydzielającego zmniejszenie odsetka plazmocytów w szpiku w stosunku do pierwotnego zajęcia o 25 - 49%);
- **Bez zmian** – niespełnione kryteria odpowiedzi minimalnej ani progresji choroby;
- **Choroba stabilna** – bez cech uszkodzenia narządów i tkanek przez szpiczaka, wahania stężenia białka monoklonalnego i wydalania łańcuchów lekkich w moczu <25% w ciągu 3 miesięcy;
- **Progresja choroby** – cechy uszkodzenia narządów i tkanek przez szpiczaka utrzymujące się pomimo leczenia lub pojawienie się podczas fazy choroby stabilnej:
  - zwiększenia stężenia białka monoklonalnego w surowicy >25% ( $\geq 5,0$  g/l) lub
  - zwiększenia białkomoczu dobowego >25% ( $\geq 200$  mg/d) lub
  - zwiększenia odsetka plazmocytów w szpiku >25% (bezwzględny wzrost do  $\geq 10\%$ );
- **Nawrót** – pojawienie się cech choroby u pacjenta pozostającego do tej pory w CR; łącznie z wykryciem białka monoklonalnego w badaniu metodą immunofiksacji.

#### Zmodyfikowane kryteria EBMT:

- **Remisja całkowita (CR)** – brak białka monoklonalnego immunofiksacji, 2 oznaczenia w odstępie 6 tygodni;
- **Bardzo dobra odpowiedź (VGPR)** – redukcja stężenia białka monoklonalnego o > 75%, immunofiksacja (+) ;
- **Dobra odpowiedź (PR)** – redukcja stężenia białka monoklonalnego 50-75%;
- **Mała odpowiedź (MR)** – redukcja stężenia białka monoklonalnego 25-50%;
- **Stabilizacja choroby (SD)** – zmiana stężenia białka monoklonalnego  $\pm 25\%$ ;
- **Progresja choroby (PD)** – zwiększenie stężenia białka monoklonalnego > 25%.

<sup>3</sup> W oparciu o: Blade J., Samson D., Reece D., et al. *British Journal of Haematology* (1998), 102 (5): 1115–1123. Tłumaczenie zaczerpnięte z: Szczeklik A (red). *Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Medycyna Praktyczna. Kraków 2006.*

## 5. SPIS TABEL

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego w Polsce w latach 1999 – 2011 (Raporty na podstawie danych z Centrum Onkologii) [10].....   | 11 |
| Tabela 2. Dane (2008-2010) z krajowego Rejestru Nowotworów dla ICD-10 C90 (Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych) [10].....   | 11 |
| Tabela 3. Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do HDT w połączeniu z auto-SCT..  | 12 |
| Tabela 4. Oszacowanie populacji zgodnej ze wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Velcade®: dorośli chorzy na nieleczony wcześniej szpiczaka mnogiego kwalifikujący się do HDT w połączeniu z auto-SCT.....  | 13 |
| Tabela 5. Badania zalecane podczas diagnostyki szpiczaka plazmocytoowego [7].....   | 18 |
| Tabela 6. Kryteria rozpoznania MGUS, szpiczaka tłęcego (bezobjawowego), objawowego oraz odosobnionego według <i>International Myeloma Working Group (IMWG)</i> [4, 7].....  | 19 |
| Tabela 7. Stadia zaawansowania klinicznego szpiczaka plazmocytoowego według Duriego i Salmona [4, 7].....   | 20 |
| Tabela 8. Międzynarodowy System Klasyfikacji ISS dla szpiczaka mnogiego [7, 16].....  | 21 |
| Tabela 9. Niekorzystne czynniki rokownicze w szpiczaku plazmocytoowym [7].....  | 21 |
| Tabela 10. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy IPI dla szpiczaka plazmocytoowego [4, 5].....   | 22 |
| Tabela 11. Ocena odpowiedzi na leczenie w szpiczaku mnogim według IMWG [4, 5].....  | 24 |
| Tabela 12. Przegląd wytycznych postępowania klinicznego dotyczących terapii I rzutu szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.....  | 29 |
| Tabela 13. Charakterystyka ocenianej interwencji: schemat VD oraz VTD [1, 65].....  | 33 |
| Tabela 14. Zalecane* modyfikacje dawkowania u pacjentów z neuropatią związaną z przyjmowaniem bortezomibu [1, 65].....  | 34 |
| Tabela 15. Podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Velcade® [1, 65].....  | 34 |
| Tabela 16. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Velcade® we wnioskowanym wskazaniu [stan na: 02.09.2013].....   | 36 |
| Tabela 17. Wyniki wyszukiwania decyzji refundacyjnych dla produktu leczniczego Velcade® we wnioskowanym wskazaniu [stan na: 02.09.2013].....  | 37 |
| Tabela 18. Decyzje refundacyjne dla produktu leczniczego Velcade® we wnioskowanym wskazaniu na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego.....  | 38 |
| Tabela 19. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Velcade® (bortezomib) stosowanego w schematach VD i VTD w ramach programu lekowego w leczeniu indukcyjnym dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do HDT w połączeniu z auto-SCT..... | 39 |
| Tabela 20. Schematy aktualnie zalecane i stosowane w I linii leczenia (pacjenci kwalifikujący się do HDT połączonej z auto-SCT).....  | 42 |
| Tabela 21. Podstawowe informacje dla cyklofosfamidu (produkt leczniczy Endoxan®) [52, 63].....  | 43 |
| Tabela 22 Podstawowe informacje dla talidomidu (produkt leczniczy Thalidomide Celgene®) [53] .  | 44 |

---

|  |    |
|--|----|
| Tabela 23. Podstawowe informacje dla deksametazon (produkt leczniczy Pabi-Dexamethason®) [52, 64].....   | 45 |
| Tabela 24. Podstawowe informacje dla doksorubicyny [52].....   | 46 |
| Tabela 25. Podstawowe informacje dla winkrystyny [52] .....  | 47 |
| Tabela 26. Podsumowanie - schemat PICOS.....   | 50 |
| Tabela 27. Preparaty zawierające bortezomib (grupa limitowa: 1054.0, Bortezomib) [50].....   | 51 |
| Tabela 28. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu refundowanych leków na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 25.10.2013 r.: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [50] ..... | 52 |
| Tabela 29. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu refundowanych leków na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 25.10.2013 r.: C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym [50] .....        | 53 |
| Tabela 30. Podstawowe informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych (talidomid) zaczerpnięte z Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia (Zarządzenie Nr 41/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r.) [51] .....                                     | 55 |
| Tabela 31. Charakterystyka ośrodków według respondentów uczestniczących w ankiecie .....   | 57 |
| Tabela 32. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów według <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i> .....   | 58 |
| Tabela 33. Poziom dowodów według wytycznych <i>US Agency for Healthcare Research and Quality</i> ..  | 59 |
| Tabela 34. Siła zaleceń według wytycznych <i>US Agency for Healthcare Research and Quality</i> .....   | 59 |

## **6. SPIS WYKRESÓW**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Wykres 1. Algorytm leczenia proponowany przez PGSz 2013 [7].....</b> | <b>26</b> |
|---|-----------|

## 7. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego Velcade®. VELCADE 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Dostępne on-line [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000539/WC500048471.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf), dostęp 29.08.2013.
2. Dmoszyńska A. Postępy w diagnostyce i leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2007 3; 2: 70-77.
3. Krzakowski M. *Onkologia Kliniczna*. Tom II. 1321-1352.
4. Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Gajewski P. (red.). Artykuł: Anna Dmoszyńska. Rozdział: „Gammopatie monoklonalne” s. 1720-1725. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
5. Szczeklika A. *Choroby wewnętrzne (książka)*. Artykuł: Anna Dmoszyńska. Rozdział: „Gammopatie monoklonalne” s. 1625-1630. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011.
6. Dmoszyńska A (PGSz 2012) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego na rok 2012. *Acta Haematologica Polonica* 43 (1): 7-47.
7. Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Usnarska-Zubkiewicz L i wsp. (PGSz 2013) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2013, *Acta Haematologica Polonica*, 44 (2013); 3-47.
8. Optymalizacja terapii szpiczaka mnogiego w 2012 roku. Jurczyszyn A. [http://www.szpiczak.org/lang/aktualnosci/spotkania/rok\\_2012/pdf/relacja\\_12\\_05\\_12/22\\_maja\\_2012%20roku\\_warszawa.pdf](http://www.szpiczak.org/lang/aktualnosci/spotkania/rok_2012/pdf/relacja_12_05_12/22_maja_2012%20roku_warszawa.pdf)
9. Jurczyszyn A., Szpiczak mnogi – historia badań nad chorobą, epidemiologia, patofizjologia, objawy kliniczne oraz najnowsze sposoby leczenia. Dostępne on-line <http://www.jurczyszyn.zdrowemiasto.pl/?art=28>, dostęp 29.08.2013. (Opracował: dr n. med. Artur Jurczyszyn na podstawie tłumaczenie artykułu Durie B.G.M., Concise review of the disease and treatment options.
10. Raporty na podstawie danych z Centrum Onkologii. Dostępne on-line <http://85.128.14.124/krn/>, dostęp 27.11.2013.
11. Dmoszyńska A, Kraj M, Walter-Croneck A, i wsp. (PGSz 2009) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego, *Acta Haematologica Polonica*, 2009, 40, 3.
12. [http://hematoonkologia.edu.pl/informacje\\_dla\\_chorych/news/id/124/](http://hematoonkologia.edu.pl/informacje_dla_chorych/news/id/124/)
13. A. Walter-Croneck. Miejsce nowych leków z grupy inhibitorów proteasomu oraz leków immunomodulujących w terapii chorych z nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, ze szczególnym uwzględnieniem chorych obciążonych niewydolnością nerek, nieprawidłowościami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka lub w wieku po 75 r.ż. na podstawie przeglądu badań rejestracyjnych. *Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie*. Lublin, 05 maj 2009.
14. [http://hematoonkologia.pl/upload/Lublin\\_2009r.pdf](http://hematoonkologia.pl/upload/Lublin_2009r.pdf)



15. Jurczyszyn Artur, Skotnicki Aleksander B. SZPICZAK MNOGI kompleksowa diagnostyka i terapia. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2010.
16. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BGI. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3412-3420.
17. Dmoszyńska A. (PGSz 2010) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego w roku 2010, Jurczyszyn A, Skotnicki Aleksander B. SZPICZAK MNOGI kompleksowa diagnostyka i terapia. Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Kraków 2010, str. 173- 181. [http://szpiczak.org/lang/hematologia/ksiazki/pdf/szpiczak\\_mnogi\\_t1\\_new.pdf](http://szpiczak.org/lang/hematologia/ksiazki/pdf/szpiczak_mnogi_t1_new.pdf)
18. Anderson KC. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM) Multiple Myeloma Version I. 2013 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf)
19. Bird Jenny, Roger Owen, Shirley d'Sa, John Snowden, Guy Pratt, Tim Littlewood, John Ashcroft, Kwee Yong, Gordon Cook, Sylvia Feyler, Faith Davies, Gareth Morgan, Jamie Cavenagh, Eric Low, Judith Behrens. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma British Committee for Standards in Haematology in conjunction with the UK Myeloma Forum (UKMF). January 2012. [http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA\\_Mngmt\\_GUIDELINE\\_REVISION\\_Sept\\_2010.pdf](http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_Mngmt_GUIDELINE_REVISION_Sept_2010.pdf)
20. Bradley Augustson et. al MEDICAL SCIENTIFIC ADVISORY GROUP (MSAG) PANEL MEMBERS. Clinical Practice Guideline MULTIPLE MYELOMA. Coordinated on behalf of the MSAG, Dr Hang Quach and Professor Miles Prince. <http://www.myeloma.org.au/LinkClick.aspx?fileticket=5TdcjoGc278%3D&tabid=150&mid=575>
21. A Palumbo, O Sezer, R Kyle, J S Miguel, R Z Orlowski, P Moreau, R Niesvizky, G Morgan, R Comenzo, P Sonneveld, S Kumar, R Hajek, S Giral, S Brinchen, K C Anderson, P G Richardson, M Cavo, F Davies, J Bladé, H Einsele, M A Dimopoulos, A Spencer, A Dispenzieri, T Reiman, K Shimizu, J H Lee, M Attal, M Boccadoro, M Mateos, W Chen, H Ludwig, D Joshua, J Chim, V Hungria, I Turesson, B G M Durie and S Lonial. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 23, 1716-1730 (October 2009).
22. Heinz Ludwig, Meral Beksac, Joan Bladé, Mario Boccadoro, Jamie Cavenagh, Michele Cavo, Meletios Dimopoulos, Johannes Drach, Hermann Einsele, Thierry Facon, Hartmut Goldschmidt, Jean-Luc Harousseau, Urs Hess, Nicolas Ketterer, Martin Kropff, Larisa Mendeleeva, Gareth Morgan, Antonio Palumbo, Torben Plesner, Jesús San Miguel, Ofer Shpilberg, Pia Sondergeld, Pieter Sonneveld, Sonja Zweegman. European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies: Update Following Recent Congresses. *The Oncologist* 2012;17:592-606.
23. <http://www.aotm.gov.pl>
24. <http://www.nice.org.uk>
25. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
26. <http://www.scottishmedicines.org.uk>
27. <http://www.cadth.ca>
28. <http://www.pcodr.ca/>
29. <http://www.health.gov.au>
30. <http://www.has-sante.fr>
31. <http://www.cvz.nl/>

32. <http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl>
33. <http://www.wales.nhs.uk/>
34. Cancer Treatments Subcommittee of PTAC meeting held 19 November 2010 (PTAC)
35. Product: Bortezomib, powder for injection 1 mg (solvent required), Velcade® Sponsor: Janssen-Cilag Pty Ltd Date of PBAC Consideration: March 2012
36. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
37. <http://www.bil.aptek.pl>
38. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>
39. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
40. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
41. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
42. [http://asiointi.kela.fi/laakekys\\_app/LaakekysApplication?kieli=en](http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en)
43. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
44. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
45. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
46. <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/4403R-4429D-4706Q-4712B-4713C-4725Q-4732C-7238Y-7268M-7269N-7271Q-7272R-7274W-7275X>
47. <http://www.pharmac.govt.nz/2013/01/01/Schedule.pdf#page=155>
48. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
49. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
50. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. Dz.U.42.31 z dnia 25 października 2013 r.
51. Zarządzenie Nr 41/2013/DGLPrezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
52. Internetowa strona Medycyny Praktycznej – Indeks leków (informacje z dnia 25.09.2013 r.)
53. Charakterystyka Produktu Leczniczego Thalidomide Celgene  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000823/WC500037050.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf)
54. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, Richardson P, Orłowski R, Siegel D, Jagannath S, Facon T, Avet-Loiseau H, Lonial S, Palumbo A, Zonder J, Ludwig H, Vesole D, Sezer O, Munshi NC, San Miguel J; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop

Consensus Panel 1. Blood. 2011 May 5;117(18):4691-5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299487. Epub 2011 Feb 3

55. Polska Unia Onkologii, Szpiczak mnogi a dyskryminacja osób starszych. Informacja prasowa. Dostępne on line <http://www.puo.pl/articles,id,81.html>, dostęp 29.08.2013.
56. Instytut Arcana, Koszty leczenia szpiczaka mnogiego w Polsce: opracowanie na podstawie 15 wywiadów z polskimi ekspertami klinicznymi, Kraków 2011. Praca niepublikowana.
57. Stuglik M, Mucha J, Pieniążek I, Walczak J. Analiza wpływu na budżet refundacji bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w ramach programu lekowego w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. Instytut Arcana Sp. z o.o. 2013 r. Kraków. Praca niepublikowana.
58. Polska Unia Onkologii, Szpiczak mnogi a dyskryminacja osób starszych. Informacja prasowa. Dostępne on line <http://www.puo.pl/articles,id,81.html>, dostęp 29.08.2013.
59. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/635>
60. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1278>
61. Dmoszyńska A. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. Szpiczak plazmocytowy i inne dyskrezje plazmocytowe, [http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok\\_1\\_2011\\_\\_09\\_Szpiczak\\_plazmocytowy.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok_1_2011__09_Szpiczak_plazmocytowy.pdf)
62. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 00:1-3.
63. Charakterystyka produktu leczniczego Endoxan®
64. Charakterystyka produktu leczniczego Pabi-Dexamethason®
65. Charakterystyka produktu leczniczego Velcade®. VELCADE 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [decyzja z dnia 31.07.2013].
66. Projekt Programu lekowego: LECZENIE SZPICZAKA PLAZMATYCZNOKOMÓRKOWEGO (PLAZMOCYTOWEGO) (ICD-10 C 90). Materiały udostępnione przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.