

**Talidomid (Thalidomide Celgene®)
w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
w I linii leczenia szpiczaka mnogiego**

Analiza problemu decyzyjnego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

czerwiec 2012

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Cytowanie: [REDACTED] Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] czerwiec 2012.

Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy	7
1 Cel analizy	10
2 Populacja	11
2.1 Definicja jednostki chorobowej	11
2.2 Klasyfikacja	11
2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka	12
2.4 Epidemiologia	13
2.5 Historia naturalna i rokowanie	16
2.6 Objawy	19
2.7 Rozpoznanie i diagnostyka	20
2.8 Leczenie	22
2.9 Wytyczne dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego	29
2.9.1 Polskie wytyczne dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego	29
2.9.2 Wytyczne NCCN (2012)	29
2.9.3 Wytyczne NICE	30
2.9.4 Wytyczne BCSH i UKMF	32
2.9.5 Oświadczenie europejskich ekspertów w dziedzinie MM	33
2.9.6 Wytyczne IMWG	33
2.9.7 Wytyczne ESMO	34
2.10 Rekomendacje agencji HTA	34
3 Interwencja	38
3.1 Dane produktu	38
3.2 Mechanizm działania	38
3.3 Zarejestrowane wskazania	39
3.4 Dawkowanie i sposób podania	39
3.5 Przeciwwskazania	41
3.6 Przedawkowanie	41
3.7 Działania niepożądane	41

4	Komparatory	45
4.1	Bortezomib.....	48
4.1.1	Mechanizm działania.....	49
4.1.2	Zarejestrowane wskazania.....	49
4.1.3	Dawkowanie i sposób podania.....	50
4.1.4	Przeciwwskazania.....	55
4.1.5	Przedawkowanie.....	55
4.1.6	Działania niepożądane.....	55
4.2	Melfalan w skojarzeniu z prednizonem (MP).....	62
4.2.1	Melfalan (Alkeran™).....	62
4.2.1.1	Dane produktu.....	62
4.2.1.2	Mechanizm działania.....	63
4.2.1.3	Zarejestrowane wskazania.....	63
4.2.1.4	Dawkowanie i sposób podania.....	63
4.2.1.5	Przeciwwskazania.....	64
4.2.1.6	Przedawkowanie.....	64
4.2.1.7	Działania niepożądane.....	65
4.2.2	Prednizon (Encorton®).....	65
4.2.2.1	Dane produktu.....	65
4.2.2.2	Mechanizm działania.....	66
4.2.2.3	Zarejestrowane wskazania.....	67
4.2.2.4	Dawkowanie i sposób podania.....	68
4.2.2.5	Przeciwwskazania.....	69
4.2.2.6	Przedawkowanie.....	69
4.2.2.7	Działania niepożądane.....	69
5	Efekty zdrowotne	71
6	Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej AOTM	73
7	Dotychczasowe finansowanie	74
8	Problem decyzyjny wg PICO	75
	Spis tabel	76
	Spis rysunków	77



Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
B	bortezomib
BCSH	<i>British Committee for Standards in Haematology</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
Hb	hemoglobina
Ig	immunoglobulina
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ISS	<i>International Staging System</i>
M	melfalan
MGUS	gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (ang. <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i>)
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MP	melfalan/prednizon
MPT	melfalan/prednizon/talidomid
MPB	melfalan/prednizon/bortezomib
MR	minimalna odpowiedź na leczenie (ang. <i>minimal response</i>)
MSS	przeżycie specyficzne dla chorych ze szpiczakiem mnogim (ang. <i>myeloma-specific survival</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
P	prednizon
PBSCT	autologiczna transplantacja komórek macierzystych krwi obwodowej (ang. <i>peripheral</i>)



blood stem cell transplantation)

PD	choroba progresywna (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
R	lenalidomid (Revlimid)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
sCR	„przekonująca” odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
T	talidomid
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
UKMF	UK <i>Myeloma Forum</i>
VGPR	bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>very good partial response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Słowa kluczowe

talidomid, I linia leczenia, szpiczak mnogi, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych talidomidu (Thalidomide Celgene®, Celgene) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO* w odniesieniu do zastosowania talidomidu (Thalidomide Celgene®, Celgene) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty zdrowotne (O).¹

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji agencji HTA zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- schematycznie ujęto opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

*PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

2.1 Definicja jednostki chorobowej

Szpiczak mnogi nazywany również szpiczakiem plazmocytowym lub plasmocytomą (łac. *myeloma plasmocyticum*, *myeloma multiplex*; ang. *multiple myeloma*, MM) jest klonalną proliferacją atypowych plazmocytołów, najczęściej w kościach płaskich i długich, produkujących monoklonalną immunoglobulinę. Klon proliferujących komórek plazmatycznych niszczy kość oraz uniemożliwia prawidłowe wytwarzanie elementów morfotycznych krwi.^{2,3,4}

2.2 Klasyfikacja

Podział szpiczaka mnogiego w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania szpiczaka mnogiego wg Durie i Salmona.³

Stadium	Charakterystyka
Stadium I (mała masa nowotworu)	Wszystkie poniższe parametry: <ul style="list-style-type: none">• stężenie Hb >10g/dl (6,205 mmol/l);• stężenie białka monoklonalnego M: IgG <50 g/l, IgA <30g/l;• stężenie wapnia w surowicy ≤5,5 mg/dl (≤2,75 mmol/l);• dobowe wydalanie wapnia z moczem <150 mg/dl (<4 mmol/l);• dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich <4g;• bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne.
Stadium II (pośrednia masa nowotworu)	Parametry nieodpowiadające stadium I i III.
Stadium III (duża masa nowotworu)	Obecny przynajmniej jeden z następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none">• stężenie Hb <8,5g/dl (<5,27 mmol/l);• stężenie białka monoklonalnego M: IgG >70 g/l, IgA >50g/l;• stężenie wapnia w surowicy >5,5 mg/dl (>2,75 mmol/l);• dobowe wydalanie wapnia z moczem >150mg/dl (>4 mmol/l);• dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich >12g;• liczne zmiany osteolityczne.
Wydolność nerek A	Stężenie kreatyniny w surowicy <2 mg/dl (176,9 mmol/l).
Wydolność nerek B	Stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl (176,9 mmol/l).

Hb – hemoglobina.

Do odmian szpiczaka mnogiego zaliczamy:

- guza plazmocytoowego odosobnionego – występuje jako pojedynczy guz w kości i stanowi <5% wszystkich nowotworów plazmocytoowych; u części chorych guz może lokalizować się poza układem kostnym;
- białaczkę plazmocytoową – stanowi najbardziej zaawansowane stadium szpiczaka, a kryterium rozpoznania jest liczba nowotworowych plazmocytoów >2000/ μ l; rokowanie jest złe, przebieg często z powiększeniem wątroby i śledziony;
- zespół POEMS – osteosklerotyczna odmiana szpiczaka, przebiegająca z polineuropatią, hepatosplenomegalią, limfadenopatią, endokrynopatią, obecnością białka M i zmianami skórnymi.²

2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka

Szpiczak mnogi powstaje wskutek proliferacji klonalnej patologicznych plazmocytoów (będących komórkami końcowego stadium różnicowania limfocytów B) zdolnych do produkcji nadmiernych ilości nieprawidłowych, monoklonalnych (jednej klasy i typu) immunoglobulin lub ich fragmentów.²

Etiologia choroby jest nieznana, a jej rozwój kilkietapowy. W pierwszym etapie dochodzi do unieśmiertelnienia komórki B (najprawdopodobniej pamięci odpornościowej) w następstwie translokacji chromosomowych. Nieprawidłowości cytogenetyczne, obejmujące najczęściej locus łańcucha ciężkiego Ig, wykrywa się standardowym kariotypowaniem u ok. 30% chorych. Prawdopodobnymi czynnikami etiologicznymi choroby są:

- promienie jonizujące,
- narażenie (np. zawodowe) na określone substancje chemiczne (benzen, azbest).²

Główne miejsce w patogenezie szpiczaka plazmocytoowego zajmuje interakcja pomiędzy mikrośrodowiskiem szpiku kostnego i komórkami szpiczaka, zależna od licznych cytokin, syntetyzowanych przez nowotworowe komórki plazmatyczne, które uruchamiają sygnalizację kaskad RAF/MAPK i JAK/STAT poprzez czynnik jądrowy- κ B (NF- κ B), co następnie sprzyja proliferacji i przeżyciu komórek oraz hamuje apoptozę. Ważnym czynnikiem biorącym udział w modulowaniu cyklu komórkowego jest szlak kinazy 3-fosfatydyloinozytolu/Akt. Szlak ten odgrywa rolę w indukcji lekooporności obserwowanej typowo u pacjentów z nawrotem choroby. W aktywnym szpiczaku mnogim, podobnie jak w innych nowotworach, stwierdza się zwiększoną angiogenezę. Mikroangiogeneza, która w obrębie szpiku kostnego jest zależna od cytokin proangiogennych (m.in. naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna i zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów), odgrywa zasadniczą rolę w proliferacji patologicznych komórek szpiczaka.²

Najbardziej typową cechą szpiczaka jest obecność zmian osteolitycznych w kościach, spowodowanych m.in. nadmiernym pobudzeniem osteoklastów. Uważa się, że aktywacja

osteoklastów jest wynikiem nadmiernej ekspresji RANKL – ligandu jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, wywołanej przez uwalnianie z komórek nowotworowych białko MIP-1 α i zmniejszenie stężenia naturalnego inhibitora RANKL – osteoprotegryny.²

2.4 Epidemiologia

Na całym świecie szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych, ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego^{2,4} i jest drugim najczęstszym nowotworem krwi po chłoniakach nieziarnicznych.⁵ Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 6. dekadę życia, ale może wystąpić w każdym okresie: ok. 15% chorych jest w wieku <60 lat, a <2% przed 40 r.ż.^{2,4} Zachorowalność na szpiczaka wynosi średnio 4 na 100 tys. osób³ i jest związana z rasą: 1 nowy przypadek na 100 tys. osób pochodzenia azjatyckiego, 4 na 100 tys. osób rasy kaukaskiej, 8-10 na 100 tys. osób pochodzenia afrykańskiego.⁵

Na całym świecie rocznie odnotowuje się 86 tys. nowych przypadków zachorowań na szpiczaka mnogiego (47 tys. mężczyzn i 39 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,8% nowych przypadków zachorowań na wszystkie nowotwory. Rocznie z powodu MM umiera 63 tys. chorych (33 tys. mężczyzn i 30 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,9% wszystkich zgonów z powodu raka. Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 1,7 i 1,2, natomiast umieralności 1,2 i 0,9 na 100 tys. osób. Największa zapadalność na szpiczaka obserwowana jest w uprzemysłowionych regionach Australii/Nowej Zelandii, Europy i Ameryki Północnej, natomiast najniższa w zachodniej Afryce, Melanezji i wschodniej Azji. Porównania pomiędzy grupami etnicznymi w Stanach Zjednoczonych wykazały prawie dwukrotnie większą zapadalność na MM u przedstawicieli rasy czarnej w porównaniu do rasy białej, natomiast mieszkańcy pochodzenia azjatyckiego, zwłaszcza Chińczycy i Japończycy, charakteryzują się znacznie niższą częstością występowania MM.⁶ Ponadto, w innych badaniach wykazano, że szpiczak mnogi częściej występuje w afro-karaibskich grupach etnicznych w porównaniu do rasy kaukaskiej.¹⁰ Współczynniki zachorowalności i umieralności w krajach azjatyckich utrzymują się na tym samym poziomie, natomiast rosną powoli wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich i rasy czarnej w USA. Przyczyny przedstawionych różnic pomiędzy rasami jak również wzrost zachorowalności wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich nie są znane. Stałe udoskonalanie technik diagnostycznych i bardziej zaawansowany przeciętny wiek populacji ogólnej mogą częściowo wyjaśniać rosnącą w ciągu ostatnich kilku dekad zapadalność.⁶

W Stanach Zjednoczonych rocznie na szpiczaka mnogiego zapada średnio 20 tys. osób, a umiera 10 tys. osób.⁷ W 2008 roku w USA odnotowano 19 920 nowych przypadków zachorowań na szpiczaka mnogiego, w tym 11 190 mężczyzn i 8 730 kobiet. Odnotowano również 10 690 zgonów. Średni wiek, w którym choroba jest

diagnozowana dla mężczyzn i kobiet wynosi odpowiednio 69 lat i 72 lata.⁸ W 2009 roku w USA odnotowano ponad 20 tys., a w 2010 roku ponad 21 tys. nowych przypadków MM - w sumie aktywne leczenie przeciw MM prowadzi ponad 100 tys. chorych.¹⁹ Najnowsze dane *The American Cancer Society* wskazują, że w 2011 roku w USA odnotowano 20 520 nowych przypadków zachorowań (w tym 11 400 mężczyzn i 9 120 kobiet) oraz 10 610 zgonów. Średni wiek, w którym szpiczak rozpoznawany jest w USA wynosi 62 lata dla mężczyzn (75% chorych jest w wieku powyżej 70 lat) i 61 lat dla kobiet (79% chorych jest w wieku powyżej 70 lat).²⁰ W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka mnogiego w zależności od grupy etnicznej przeprowadzonym na populacji amerykańskiej wykazano, że Latynosi charakteryzują się najniższym średnim wiekiem, w którym choroba jest rozpoznawana (65 lat), podczas gdy przedstawiciele rasy białej najwyższym (71 lat).⁷

Częstość występowania szpiczaka mnogiego w Europie wynosi 4,5-6,0 na 100 tys. osób rocznie, natomiast śmiertelność 4,1 na 100 tys. osób rocznie. Rozpoznanie następuje średnio w wieku 63-70 lat.⁹ Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 4,0 i 2,6 w Północnej Europie, 4,0 i 2,5 w Zachodniej Europie, 3,5 i 2,0 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie - 1,6 i 1,0. Współczynniki umieralności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 2,9 i 1,9 w Północnej Europie, 2,7 i 1,9 w Zachodniej Europie, 2,5 i 1,6 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie - 1,3 i 0,8.

Roczna zapadalność na szpiczaka mnogiego w Wielkiej Brytanii wynosi 60-70 chorych na 1 mln osób, a ogólna liczba chorych rośnie prawdopodobnie na skutek większej przeżywalności. Choroba najczęściej diagnozowana jest w wieku ok. 70 lat, tylko 15% chorych ma mniej niż 60 lat.¹⁰

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie zapadalność na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce stanowi ok. 0,82% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2009 roku wyniosła 1 132 nowych zachorowań, w tym 629 nowych zachorowań kobiet i 503 nowych zachorowań mężczyzn, co stanowi odpowiednio 0,91% i 0,73% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,2 i 2,7, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności - 1,6 i 1,8.¹¹

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1 169 zgonów w roku 2009, w tym 637 zgonów kobiet i 532 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,56% i 1,02% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,2 i 2,9, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,5 i 1,9. W poniższej tabeli

przedstawiono liczbę zachorowań (1) oraz liczbę zgonów (2) z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2009.¹¹

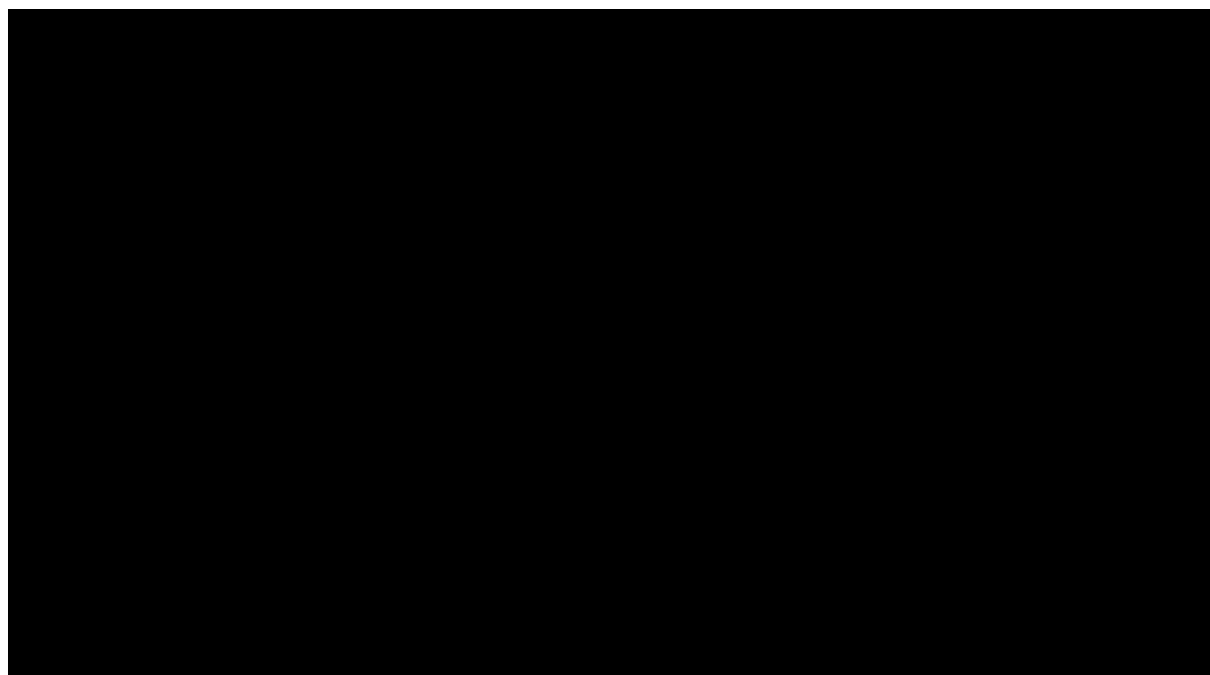
Na dane Krajowej Bazy Danych Nowotworowych w swoich raportach i rekomendacjach powołuje się również Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

Tabela 2. Liczba zachorowań (1) i liczba zgonów (2) na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2009 w Polsce.¹¹

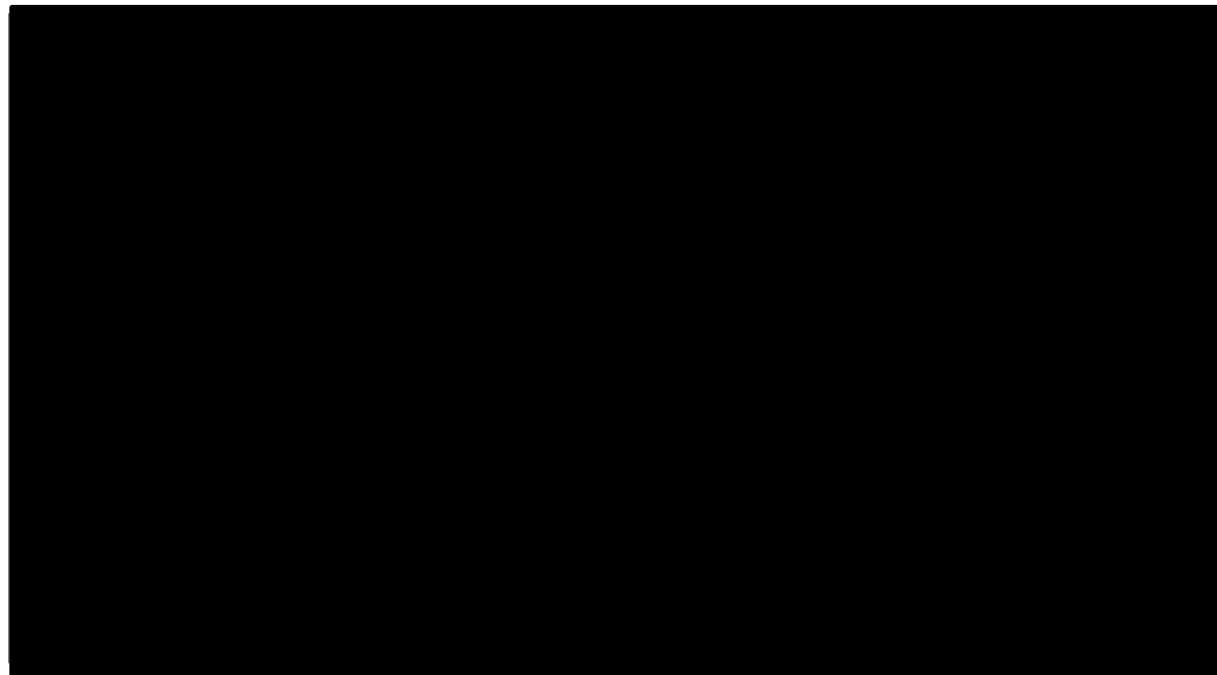
L.p.	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
1	829	863	893	969	1006	1122	1205	1135	1120	1172	1132
2	762	875	899	984	975	1090	1084	1130	1132	1092	1169

Liczbę zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych oraz liczbę zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2009 w Polsce oraz przewidywaną liczbę chorych i zgonów w latach 2010-2015 przedstawiono na poniższych rysunkach. Choć liczba nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego w 2010 i 2011 roku w Polsce nie jest dokładnie znana, szacuje się, że jest [REDAKTOWANE] i wyniosła ok. 1500-2000 nowych zachorowań. Zgodnie z AOTM w Polsce szacunkowa populacja chorych ze szpiczakiem mnogim wynosi ok. 4000 chorych, a do leczenia talidomidem lub lenalidomidem kwalifikuje się około 20%, czyli 800 chorych.⁴

Rysunek 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2009 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2010-2015 w Polsce.



Rysunek 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2009 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2010-2015 w Polsce.



2.5 Historia naturalna i rokowanie

Szpiczak mnogi nadal pozostaje nieuleczalny, pomimo zastosowania intensywnego leczenia i chemioterapii.¹² Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20-30 lat, a nawet dłużej. U około 10% chorych choroba przebiega łagodnie i często nie wymaga leczenia (tzw. postać tłąca). Czas przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekracza 3-4 lat.^{2,3}

W 2005 r. opublikowano prosty system klasyfikacji stadiów zawansowania MM – *International Staging System (ISS)*, oparty na stężeniach w surowicy β_2 -mikroglobuliny i albuminy. U osób w I stadium choroby (β_2 -mikroglobulina $<3,5$ mg/l i albumina >35 g/l) mediana przeżycia wynosi 62 miesiące, jednak w przypadku grupy o najgorszym rokowaniu (III stadium; β_2 -mikroglobulina $>5,5$ mg/l) mediana przeżycia wynosi jedynie 29 miesięcy (patrz tabela poniżej).¹³

Tabela 3. Stopnie zaawansowania szpiczaka plazmocytowego wg ISS.¹³

Stopień	Kryteria		Mediana czasu przeżycia (m-ce)
	β_2 -mikroglobulina w surowicy (mg/dl)	Albumina w surowicy (g/dl)	
1	<3,5	$\geq 3,5$	62
2	<3,5	<3,5	44
	3,5-5,5	niezależnie	
3	>5,5	niezależnie	29

Niekorzystne czynniki rokownicze to:

- zaburzenia chromosomowe: delecja 13q; monosomia 13; translokacja t(4; 14) - obejmująca fuzję receptora czynnika wzrostu fibroblastów 3 (FGFR3) i domeny MM SET (MMSET) (15–20%), t(14; 16), t(11; 14) i t 14q32; delecja 17p (10%) związana z utratą heterozygotyczności p53;
- wiek >65. r.ż.;
- stężenie $\beta_2m \geq 3$ mg/dl;
- stężenie albumin <3,5 g/ml;
- dehydrogenaza kwasu mlekowego ≥ 190 j./l.;
- typ łańcucha ciężkiego IgA;
- liczba krwinek płytkowych <130 000 μ l;
- indeks znakowanej tymidyny (Li) >3%;
- obecność białka Bence-Jonesa.^{3,14}

Delecja chromosomu 13 (del 13) wykryta w standardowym badaniu cytogenetycznym również wiąże się ze zdecydowanie krótszym czasem przeżycia.¹⁵ Natomiast obecność t(11; 14) wydaje się wiązać z umiarkowanie lepszymi wynikami i przebiegiem klinicznym schorzenia.¹⁶

W badaniach klinicznych uzyskano następujące wyniki leczenia:

- chemioterapia CTD (cyklofosfamid/talidomid/deksametazon) – w leczeniu I rzutu u 83% chorych uzyskano częściową lub lepszą odpowiedź;
- chemioterapia MPT (melfalan/prednizon/talidomid) – 76% chorych uzyskało częściową lub lepszą odpowiedź, średni czas przeżycia ok. 51 miesięcy;
- chemioterapia MPB (melfalan/prednizon/bortezomib) – wykazał wyższość nad MPT w zakresie odsetka przynajmniej częściowych odpowiedzi (71%), czasu do progresji choroby (24 mies.) i czasu trwania odpowiedzi (20 mies.);
- chemioterapia MPR (melfalan/prednizon/lenalidomid) – uzyskano 77% ogólnych odpowiedzi (PR+CR), w tym 18% całkowitych remisji;
- chemioterapia PAD (bortezomib/doksorubicyna/deksametazon) – uzyskano 95% ogólnych odpowiedzi, w tym 18% całkowitych remisji;

- chemioterapia VAD (winkrystyna/doksorubicyna/deksametazon) – odpowiedź całkowita u 27% chorych, średni czas przeżycia 36 miesięcy;
- chemioterapia MP (melfalan/prednizon) – odpowiedź u 51 % chorych, odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych 19%;
- chemioterapia VBMCP (winkrystyna + bcnu + melfalan + cyklofosfamid + prednizon) – odpowiedź u 72% chorych, odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych 26%;
- chemioterapia wysokodawkowa z PBSCT – odpowiedź u 81% chorych (w tym 22% CR), odsetek 7-letnich przeżyć całkowitych 43%.²

Na całym świecie średnie 5-letnie przeżycie wynosi 15-20%, jednak rozwój technik diagnostycznych oraz zastosowanie nowych leków spowodowały wzrost średniej długości życia nawet do 10 lat lub więcej.⁶ Według innych doniesień, przeprowadzone badania populacyjne wykazały wydłużenie względnego przeżycia 5-letniego i 10-letniego do odpowiednio 57% i 41% w latach 1990–2000, co było szczególnie widoczne u młodych chorych, poniżej 60. roku życia.¹⁷

Zgodnie z *Surveillance Epidemiology and End Results database* 5-letnie przeżycie w Stanach Zjednoczonych wzrosło z 25% w 1975 roku do 34% w 2003 roku. Wzrost 5-letniego przeżycia spowodowany był stosowaniem nowszych i skuteczniejszych metod leczenia MM.²⁰ W 2006 roku w USA średnie 5-letnie przeżycie wynosiło 34% i było wyższe w przypadku osób młodszych w porównaniu do starszych.¹⁸

W badaniu przeprowadzonym na danych pochodzących od ponad 40 tys. Amerykanów z MM zdiagnozowanych w latach 1973-2003 wykazano, że średni wiek rozpoznania choroby wynosi 68,3 lat, średnia przeżywalność - 30 miesięcy, a mediana przeżywalności - 19 miesięcy. Analiza danych wykazała zwiększone OS u chorych zamieszkujących wyspy Pacyfiku, natomiast zmniejszone u Indian i chorych pochodzących z Alaski.¹⁹ Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do OS dla chorych rasy czarnej i białej,¹⁹ pomimo, że inne analizy wskazują na wyższą częstość występowania szpiczaka mnogiego i wyższą przeżywalność Afroamerykanów w porównaniu do przedstawicieli rasy białej.⁷ Na przeżywalność wpływ ma również wiek: chorzy <65 lat charakteryzują się większą przeżywalnością w porównaniu do chorych w wieku 65-75 lat, i znacznie większą w porównaniu do chorych w wieku >75 lat.¹⁹

W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka mnogiego w zależności od grupy etnicznej przeprowadzonym na populacji amerykańskiej wykazano, że Azjaci wyróżniają się najlepszym średnim OS (2,7 lat) i MSS (4,1 lat), natomiast Latynosi najgorszym OS (2,4 lat). Obserwowane tendencje były bardziej widoczne u chorych powyżej 75 r.ż. Ogólna przeżywalność w ciągu kolejnych lat była najwyższa wśród przedstawicieli rasy białej (1,3 lat) i najniższa wśród Azjatów (0,5 roku). Ponadto, w badaniu wykazano, że kobiety charakteryzują się wyższym OS i MSS

niż mężczyźni. Warto zauważyć, że podane rozbieżności pomiędzy rasami mogą być wieloczynnikowe i wymagają dalszych badań.⁷

2.6 Objawy

Najczęstszym objawem szpiczaka plazmocytozy są bóle kostne o lokalizacji zależnej od umiejscowienia ognisk choroby. Zwykle dotyczą kręgosłupa lędźwiowego, miednicy, żeber, rzadziej czaszki (w obrazie RTG charakterystyczny obraz „czaszki dziurawej”) i kości długich. Bóle kostne wywołane są przez zmiany osteolityczne oraz złamania patologiczne, m.in. kompresyjne złamania kręgow. Wskutek ucisku lub uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych czy też przez złamania patologiczne lub bezpośrednio przez guz nowotworowy może dochodzić do rozwoju zaburzeń neurologicznych – niedowładów i porażań. U niektórych chorych mogą rozwijać się objawy neuropatii obwodowej ruchowo-czuciowej, zależnej od demielinizacji i zwyrodnienia włókien nerwowych, odkładania złogów amyloidu w przestrzeniach okołonерwowych i naczyniach zaopatrujących zakończenia nerwowe w krew, bądź też bezpośredniego toksycznego wpływu białka M na zakończenia nerwowe w zespole nadmiernej lepkości krwi. Zespół nadmiernej lepkości krwi występuje u niewielkiego odsetka pacjentów (<10%) przy dużym stężeniu białka M. Największe ryzyko występuje w szpiczaku IgA (ok. 25%), gdyż immunoglobulina ta łatwo polimeryzuje, a powstałe polimery mogą powodować zaburzenia ukrwienia, klinicznie manifestujące się bólami głowy, zaburzeniami słuchu, zaburzeniami świadomości, sennością, niewydolnością serca, upośledzeniem czynności nerek, krwawieniami z nosa i dziąseł, zespołem Reynaud.^{2,4}

Zmniejszenie ilości prawidłowych immunoglobulin prowadzi do zwiększonej zapadalności na infekcje układu oddechowego i moczowego.^{2,4}

W następstwie toksycznego działania łańcuchów lekkich na cewki nerkowe rozwijać się może tzw. nerka szpiczakowa, klinicznie przebiegająca jako zespół nerczycowy oraz niewydolność nerek. Niewydolność nerek może być również związana z charakterystyczną dla szpiczaka hiperkalcemią, której towarzyszy hiperkalciuria i wtórna hipowolemia prowadząca do przednerkowej niewydolności nerek. Ponadto hiperkalcemia może powodować nefrokalcynozę. Do niewydolności nerek prowadzić może także skrobiawica i hiperurykemia.²

U chorych stwierdza się także hepatomegalię, powiększenie obwodowych węzłów chłonnych i śledziona (rzadko), objawy niedokrwistości, a czasem skazy krwotocznej oraz objawy ogólne: zmniejszenie masy ciała, stany podgorączkowe, osłabienie, poty nocne.^{2,4}

Rzadko występuje tzw. zespół POEMS (polineuropatia, organosplenomeglia, endokrynopatia, gammapatia monoklonalna, zmiany skórne).²

2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

Rozpoznanie szpiczaka plazmocytozy stawiane jest na podstawie biopsji aspiracyjnej szpiku, trepanobiopsji, badań cytogenetycznych i cytofluorometrycznych, proteinogramu i badań w kierunku białka monoklonalnego we krwi i w moczu, morfologii krwi obwodowej i zdjęcia radiologicznego układu kostnego. Należy odróżnić szpiczaka od gammadopatii monoklonalnej, która nie wymaga leczenia.

Do podstawowych badań w zakresie postępowania diagnostycznego należą:

- wywiad zmierzający do stwierdzenia obecności objawów kostnych (ból, złamania patologiczne), hematologicznych (niedokrwistości normocytowej), czasu ich utrzymywania się;
- badanie przedmiotowe: ocena natężenia niedokrwistości, obecności zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego;
- badania laboratoryjne: morfologia, rozmaz, płytki krwi, retykulocyty, badanie cytologiczne szpiku, trepanobiopsja szpiku z oceną histopatologiczną (pod kątem obecności nacieku plazmocytozy), badanie cytogenetyczne; ponadto: badania biochemiczne, RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, a w razie potrzeby badania tomografii komputerowej oraz inne wynikające ze wskazań;
- badania hematologiczne krwi obwodowej (należy je powtórzyć kilkakrotnie w celu określenia kinetyki zmian poszczególnych parametrów).³

Badania specjalistyczne, wprowadzane do diagnostyki szpiczaka, które mogą być konieczne w niektórych przypadkach to:

- hybrydyzacja fluorescencyjna in situ (FISH);
- reakcja łańcuchowej polimerazy (PCR) w celu wykrycia mutacji punktowych lub rearanżacji genów.³

Rozpoznanie choroby opiera się na wynikach badań, określanych jako kryteria duże i kryteria małe przedstawione w tabeli poniżej. Do rozpoznania choroby wymagane jest spełnienie co najmniej 1 kryterium dużego i 1 kryterium małego lub 3 kryteriów małych (w tym koniecznie obecność kryterium 1. i 2.).^{2,3}

Tabela 4. Kryteria diagnostyczne szpiczaka plazmocytozy.^{2,3}

Kryteria duże	Kryteria małe
1. obecność plazmocytozy w biopsji tkankowej, 2. plazmocyty w szpiku > 30%, 3. białko monoklonalne: a) 3 500 mg% IgG (3,5 g/dl), b) 2 000 mg% IgA (2,0 g/dl), c) 1,0 g/24h łańcuchy lekkie w moczu.	1. plazmocyty w szpiku 10 – 30 %, 2. białko monoklonalne w stężeniach mniejszych niż w kategorii kryteriów dużych, 3. ogniska osteolityczne w kościach, 4. stężenie prawidłowych immunoglobulin IgM<50 mg%, IgA< 100 mg%, IgG< 600 mg%.
Rozpoznanie: 1 kryterium duże + 1 kryterium małe lub 3 kryteria małe (w tym 1 + 2)	

Ponadto w przebiegu choroby mogą występować nieprawidłowości w badaniach dodatkowych, m.in.:

- zaburzenia w obrazie morfologii krwi obwodowej: niedokrwistość, rulonizacja erytrocytów, leukopenia, trombocytopenia;
- OB>40 mm po 1 godzinie, często trzycyfrowe;
- hiperproteinemia z hipergamma globulinemią. W elektroforezie typowa jest obecność silnie wysyczonej, wysokiej frakcji elektroforetycznej o wąskiej podstawie (białko M), przeważnie w strefie γ -globulin, spowodowana pojawieniem się immunoglobuliny monoklonalnej;
- zmniejszone stężenie prawidłowych immunoglobulin;
- krioglobulinemia;
- zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy;
- białkomocz (monoklonalne łańcuchy lekkie w moczu - białko Bence-Jonesa);
- obecność łańcuchów lekkich we krwi;
- hiperkalcemia;
- zwiększone stężenia białko C-reaktywnego;
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy;
- zwiększenie stężenia β_2 -mikroglobuliny w surowicy;
- zmniejszone stężenie prawidłowych immunoglobulin;
- zmiany w obrazie radiologicznym kości – ogniska osteolityczne, głównie w kościach płaskich i długich, osteoporoza, złamania patologiczne, m.in. złamania kompresyjne kręgow.²

Rozpoznanie różnicowe:

- inne gammapatie monoklonalne (przede wszystkim MGUS);
- reaktywna plazmocytoza poliklonalna (odczyn plazmocytozy) w przebiegu zakażeń;
- hipergamma globulinemia;

-
- skrobawica pierwotna;
 - nowotwory dające przerzuty do kości.²

2.8 Leczenie

Szpiczak mnogi nadal pozostaje chorobą nieuleczalną. Celem terapii jest wydłużenie przeżycia oraz uzyskanie możliwie najlepszej jakości życia przez zapobieganie powikłaniom i ich zwalczanie. Prawie połowa chorych wykazuje oporność na leczenie I linii, a u tych, którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę trwania choroby obserwuje się narastającą oporność, natomiast mediana czasu przeżycia wynosi 30-50 miesięcy. W postaciach objawowych leczenie rozpoczyna się bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania. W postaciach bezobjawowych lub tzw. tłących, można opóźnić rozpoczęcie terapii o 2-3 miesiące lub do czasu progresji choroby. W tym czasie należy określić biologiczne i genetyczne czynniki rokownicze.³

Leczenie I rzutu

Chorych z odosobnionym guzem plazmocytowym można leczyć operacyjnie lub napromienianiem (40 Gy).²

Standardowym postępowaniem u chorych w wieku <65 lat (<70 lat wg PUO) z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym jest chemioterapia wysokodawkowa wspomagana autologicznym przeszczepianiem komórek macierzystych z krwi obwodowej (auto-PBSCT). Allogeniczne przeszczepy zarezerwowane są dla pacjentów w młodszym wieku posiadających dawców rodzinnych lub niespokrewnionych identycznych w 10/10 antygenach HLA. Przeszczep poprzedza indukcyjna chemioterapia według schematu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) - zwykle 3-4 cykle, EDAP (etopozyd, cisplatyna, deksametazon, Ara-C, GM-CSF) lub VAD (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon). Po uzyskaniu całkowitej remisji lub dobrej remisji częściowej stosuje się leczenie mobilizacyjne (cyklofosfamid+G-CSF, etopozyd+G-CSF), następnie terapię mieloablacyjną melfalanem w wysokiej dawce, po czym wykonuje PBSCT.^{2,3} Należy pamiętać, że jeżeli choroba nadal ulega progresji po 2 cyklach standardowego leczenia indukcyjnego, to jest to wystarczający powód, aby dotychczasowe leczenie przerwać i zastąpić protokołem dla postaci opornych.³

U chorych powyżej 65 r.ż. oraz młodszych niekwalifikujących się do przeszczepu leczenie opiera się na standardowej chemioterapii indukującej remisję, najczęściej melfalanem w skojarzeniu z prednizonem i talidomidem (MPT) - obecny standard postępowania.² Najnowsze wytyczne wskazują również na wysoką skuteczność schematu MP w skojarzeniu z innymi lekami nowej generacji: bortezomibem i lenalidomidem oraz terapii skojarzonej lenalidomidu z deksametazonem w niskich dawkach (patrz rozdział 2.9).

PUO u chorych powyżej 70 r.ż. oraz młodszych niekwalifikujących się do przeszczepu zaleca stosowanie programu MP, MPT oraz innych schematów opartych na talidomidzie.

W poniższej tabeli przedstawiono wytyczne dotyczące stosowania schematów skojarzonych z talidomidem.

Tabela 5. Schematy skojarzone z talidomidem.

Schemat	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
MPT				
melfalan	4 mg/m ²	doustnie	1-7	cykle powtarzane co 4 tygodnie (do 6)
prednizon	40 mg/m ²	doustnie	1-7	
talidomid	100 mg	doustnie	stale	
ThaDD				
talidomid	100 mg	doustnie	stale	cykle powtarzane co 4 tygodnie
pegylowana doksorubicyna	40 mg/m ²	dożylnie	1 infuzja	
deksametazon	40 mg/m ²	dożylnie lub doustnie	1-4 9-12	
TD				
talidomid	50-100 mg/d	doustnie	stale	cykle powtarzane co miesiąc
deksametazon	40 mg/d	dożylnie	1-4	

Nie zidentyfikowano definicji jednoznacznie określającej chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych. Najnowsze opracowania wskazują, że czynnikami wpływającymi na decyzję o braku kwalifikacji do przeszczepu jest wiek (>65 lat), niski stopień sprawności, ciężkie zaburzenia czynności narządów tj. serce, płuca, nerki, wątroba. Kryteria, jakie należy spełnić, aby zostać kandydatem do przeszczepu są różne w poszczególnych publikacjach, a ostateczną decyzję o przeszczepie podejmuje lekarz oraz pacjent.

Leczenie postaci opornych i nawrotowych

W leczeniu szpiczaka opornego lub nawrotu choroby stosuje się chemioterapię lub leki immunomodulujące, takie jak talidomid, lenalidomid i bortezomib w monoterapii lub w schematach leczenia skojarzonego.² Alogeniczne przeszczepianie komórek krwiotwórczych (alo-HCT) nie jest standardową metodą leczenia z uwagi na dużą (28-40%) śmiertelność okołoprzeszczepową.²

Zgodnie z AOTM w leczeniu nawracającego szpiczaka mnogiego stosowane są następujące schematy chemioterapii: winkrystyna/ doksorubicyna/ deksametazon (VAD), talidomid/ deksametazon (TD), doksorubicyna (postać liposomalna)/ winkrystyna/ deksametazon (DVD), bortezomib/ deksametazon, bortezomib/ doksorubicyna/ deksametazon (PAD), melfalan/ prednizon (MP), melfalan/ prednizon/

talidomid (MPT), melfalan/ prednizon/ bortezomib (MPB) oraz leczenie mieloablacyjne wspomagane autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (auto-SCT).⁴

Terapia wspomagająca

Leczenie wspomagające obejmuje:

- zapobieganie niewydolności nerek – w tym celu stosuje się plazmaferezy zmniejszające stężenie białka całkowitego w surowicy, nawadnianie chorych w celu zapewnienia diurezy 2-2,5 l/dobę, leczenie wyjąławiające drogi moczowe, unikanie stosowania leków nefrotoksycznych, leczenie hiperurykemii (allopuryinol);
- przeciwdziałanie osteolizie – zastosowanie znajdują przede wszystkim bisfosfoniany (pamidronian, kłodronian, zoledronian);
- leczenie hiperkalcemii i przełomów hiperkalcemicznych – wymuszanie diurezy, stosowanie glikokortykosteroidów, bisfosfonianów, kalcytoniny łososiowej, hemodializy;
- leczenie hiperproteinemii i zaburzeń krzepnięcia – plazmaferezy z substytucją albumin lub czynników krzepnięcia;
- leczenie niedokrwistości – u chorych z objawową niedokrwistością zastosowanie znajdują erytropoetyna lub darbepoetyna;
- leczenie przeciwbólowe (paracetamol, opioidy, radioterapia).²

W poniższej tabeli przedstawiono częstość wykonywania badań kontrolnych w czasie leczenia indukcyjnego i podtrzymującego.

Tabela 6. Częstość wykonywania badań kontrolnych u chorych na MM.^{2,3}

Rodzaj badań	W czasie leczenia indukcyjnego	W czasie leczenia podtrzymującego
stężenie białka M w surowicy	co miesiąc	co 3 miesiące
mielogram	co 2 miesiące	co 6 miesięcy
dobowe wydalanie wapnia w moczu	co 2 miesiące	w razie wskazań
RTG kości	co 6 miesięcy	co 12 miesięcy*
stężenie kwasu moczowego w surowicy	w czasie każdego intensywnego cyklu leczenia	w razie wskazań


*wcześniej jeśli wystąpi ból kostny.

Pierwszej oceny skuteczności leczenia dokonuje się po pierwszych 3 cyklach chemioterapii, a następnie według ściśle ustalonego harmonogramu.² Poniżej przedstawiono kryteria oceny odpowiedzi na leczenie.

Tabela 7. Kryteria odpowiedzi na leczenie.^{2,3}

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
CR	<p>Konieczne spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieobecność białka M w surowicy i w moczu (oznaczane metodą immunofiksacji) przez ≥ 6 tyg. $< 5\%$ plazmocytów w biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku brak zmian pozaszpikowych
sCR	<ul style="list-style-type: none"> wszystkie wyżej wymienione kryteria CR prawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich κ/γ brak monoklonalnych plazmocytów w szpiku badanym metodą immunohistochemiczną lub immunofluorescencyjną
VGPR	<ul style="list-style-type: none"> $\geq 90\%$ redukcja białka monoklonalnego w surowicy < 100 mg białkomocz dobowy
PR	<ul style="list-style-type: none"> $\geq 50\%$ redukcja białka M w surowicy $\geq 90\%$ lub do < 200 mg/d zmniejszenie dobowego wydalania łańcuchów lekkich w moczu utrzymujące się przez ≥ 6 tyg. <p>u chorych na szpiczaka niewydzielającego:</p> <ul style="list-style-type: none"> $> 50\%$ zmniejszenie odsetka plazmocytów w szpiku w stosunku do pierwotnego zajęcia ; $\geq 50\%$ zmniejszenie rozmiarów guzów pozaszpikowych
MR	<ul style="list-style-type: none"> $25-49\%$ zmniejszenie stężenia białka M w surowicy lub zmniejszenie wydalania łańcuchów lekkich w moczu, ale > 200 mg/d, utrzymujące się przez ≥ 6 tyg. <p>u chorych na szpiczaka niewydzielającego:</p> <ul style="list-style-type: none"> $25-49\%$ zmniejszenie odsetka plazmocytów w szpiku w stosunku do pierwotnego zajęcia
SD	<ul style="list-style-type: none"> brak nowych cech uszkodzenia narządów i tkanek przez szpiczaka $< 25\%$ wahania stężenia białka M i wydalania łańcuchów lekkich w moczu w ciągu 3 miesięcy
PD	<p>Cechy uszkodzenia narządów i tkanek przez szpiczaka utrzymują się pomimo leczenia lub pojawiają się podczas fazy choroby stabilnej niżej wymienione parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> $> 25\%$ zwiększenie białka M w surowicy ($\geq 5,0$ g/l) lub $> 25\%$ zwiększenie białkomoczu dobowego (≥ 200 mg/d) lub $> 25\%$ (bezwzględny wzrost do $\geq 10\%$) zwiększenie odsetka plazmocytów w szpiku
nawrót choroby (ang. <i>relapse</i>)	Pojawienie się cech choroby u pacjenta pozostającego do tej pory w sCR lub CR.

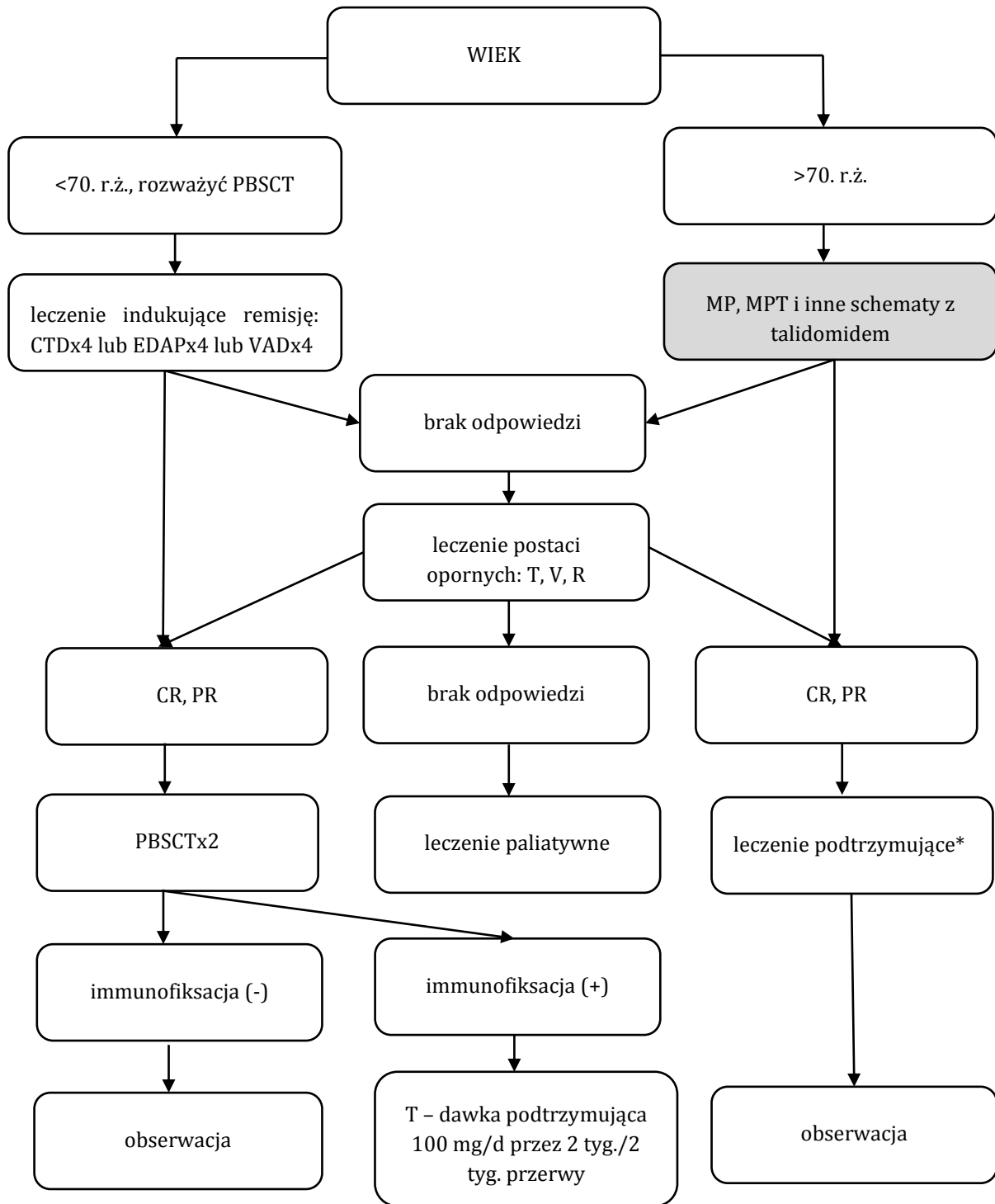
CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); sCR - „przekonująca” odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*); VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial*



response); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); MR - odpowiedź minimalna (ang. *minimal response*); SD - choroba stabilna (ang. *stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progresion disease*).

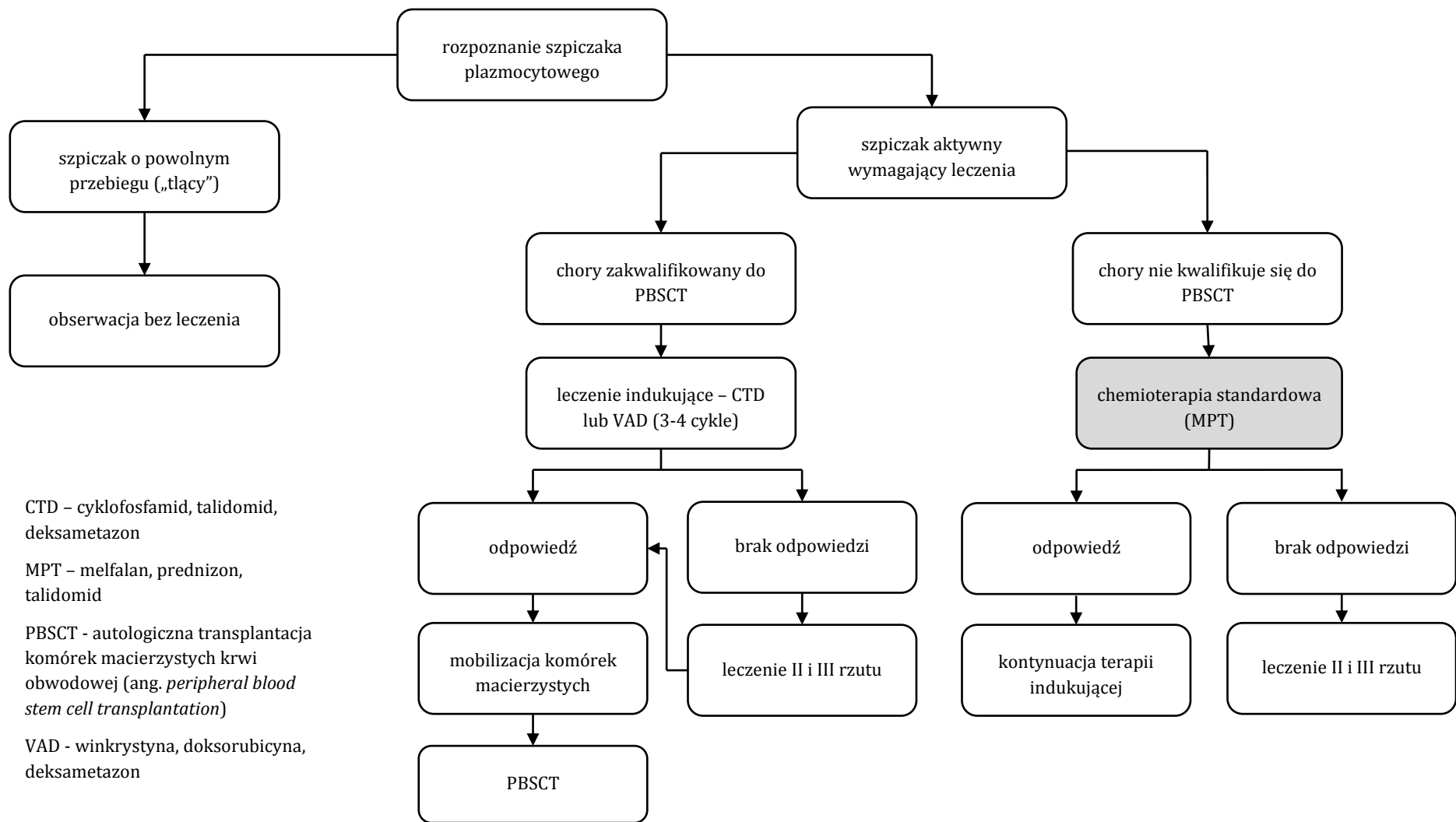
Na poniższych rysunkach przedstawiono algorytm postępowania u chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym wg PUO i na podstawie danych pochodzących z opracowania Szczeklik 2010.

Rysunek 3. Algorytm postępowania u chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym wg zaleceń PUO.³



V – bortezomib; CR – odpowiedź całkowita; CTD – cyklofosfamid+talidomid+deksametazon; EDAP – etopozyd, cisplatyna, deksametazon, Ara-C, GM-CSF; R – lenalidomid; MP – melfalan+prednizon; MPT – melfalan+prednizon+talidomid; PR – odpowiedź częściowa; PBSCT - autologiczna transplantacja komórek macierzystych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood stem cell transplantation*); T – talidomid; VAD - winkrystyna, dokсорubicyna, deksametazon; *u młodszych chorych ponownie rozważyć PBSCT.

Rysunek 4. Algorytm postępowania u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytozym na podstawie opracowania Szczeklik 2010.



2.9 Wytyczne dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego

2.9.1 Polskie wytyczne dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku szpiczaka mnogiego opublikowane przez zespół Polskiej Unii Onkologii (PUO) w 2009 roku oraz schematy postępowania opisane w opracowaniu Szczeklik 2010 przedstawiono w rozdziale 2.8.

Zarówno w zaleceniach PUO, jak i opracowaniu Szczeklik 2010 preferowane schematy leczenia MM różnią się, jednak w obu przypadkach w I linii leczenia starszych chorych lub chorych niekwalifikujących się do transplantacji komórek macierzystych zalecane są schematy leczenia skojarzone z talidomidem. W żadnej publikacji nie sprecyzowano kryteriów, jakie należy spełnić, aby zostać zakwalifikowanym do przeszczepu.

Autorzy zaleceń wydanych przez Polską Unię Onkologii w 2009 r. w I linii leczenia chorych >70 r.ż. z MM niekwalifikujących się do transplantacji komórek macierzystych zalecają stosowanie schematów MP (melfalan + prednizon), **MPT (melfalan + prednizon + talidomid)** oraz innych schematów skojarzonych z talidomidem.³

Według opracowania Szczeklik 2010 w I linii leczenia chorych po 65 r.ż. lub młodszych, ale niekwalifikujących się do PBSCT, obecnie najczęściej stosowanym schematem jest **MPT (melfalan, prednizon, talidomid)**.²

Opracowanie Szczeklik 2010 opublikowano później, w związku z czym założono, że przedstawione dane są bliższe aktualnemu stanowi wiedzy medycznej, co jest widoczne zwłaszcza w odniesieniu do przyjętej granicy wieku przez PUO (70 lat) i Szczeklika (65 lat) oraz zespoły opracowujące najnowsze wytyczne np. BCSH i UKMF, IMWG czy ESMO (65 lat; patrz poniżej).

2.9.2 Wytyczne NCCN (2012)

Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) opublikowane w 2012 roku (wersja 1.2012) dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego przedstawiono w poniższej tabeli.²⁰

W wytycznych NCCN dotyczących I linii leczenia chorych z MM niekwalifikujących się do transplantacji komórek macierzystych jako terapie preferowane wskazano **talidomid**, bortezomib i lenalidomid **w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem** (kat. 1), lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w niskich dawkach (kat. 1) oraz bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (kat. 2A). Dodatkowo wskazano schematy alternatywne oparte na deksametazonie oraz stosowaną od ok. 50 lat terapię skojarzoną melfalanu i prednizonu.

W wytycznych NCCN nie podano dokładnej definicji chorych niekwalifikujących się do transplantacji komórek macierzystych oraz granicy wiekowej mającej wpływ na

podejmowane decyzje. Wspomniano jedynie, że wiek i choroby współistniejące są głównym wyznacznikiem przy podejmowaniu decyzji o przeszczepie oraz zaznaczono, że podeszły wiek i zaburzenia nerek nie są absolutnym kryterium decydującym o niezakwalifikowaniu do przeszczepu.

Tabela 8. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego.²⁰

Klasyfikacja narządów	Terapia zalecana	Inna terapia
Leczenie podstawowe kandydatów do transplantacji komórek macierzystych (ocena odpowiedzi po 2 cyklach)	<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib/deksametazon (kat. 1) • bortezomib/cyklofosfamid/deksa metazon (kat. 2A) • bortezomib/doksorubicyna/deksa metazon (kat. 1) • bortezomib/lenalidomid/deksame tazon (kat. 2A) • bortezomib/talidomid/deksametaz on (kat. 1) • lenalidomid/deksametazon (kat. 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • deksametazon (kat. 2B) • doksorubicyna liposomalna/winkrystyna/dek sametazon (DVD) (kat. 2B) • talidomid/deksametazon (kat. 2B)
Leczenie podstawowe chorych niekwalifikujący ch się do transplantacji komórek macierzystych (ocena odpowiedzi po 2 cyklach)	<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib/deksametazon (kat. 2A) • lenalidomid/deksametazon w niskiej dawce (kat. 1) • melfalan/prednizon/bortezomib (kat. 1) • melfalan/prednizon/lenalidomid (kat. 1) • melfalan/prednizon/talidomid (kat. 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • deksametazon (kat. 2B) • doksorubicyna liposomalna/winkrystyna/dek sametazon (DVD) (kat. 2B) • melfalan/prednizon (MP) (kat. 2A) • talidomid/deksametazon (kat. 2B) • winkrystyna/doksorubicyna/d eksametazon (VAD) (kat. 2B)
Leczenie podtrzymujące	<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib (kat. 2A) • lenalidomid (kat. 2A) • talidomid (kat. 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • interferon (kat. 2B) • steroidy (kat. 2B) • talidomid+prednizon (kat. 2B)

kat. – kategoria; kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości i brak konsensusu wśród członków NCCN; kategoria 3 – rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii.

2.9.3 Wytyczne NICE

Leczenie szpiczaka mnogiego było przedmiotem następujących wytycznych *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE UK)²¹:

1) Bortezomib i talidomid w I linii leczenia szpiczaka mnogiego – lipiec 2011 (NICE *technology appraisal guidance* TA228):

- **Talidomid** w skojarzeniu z czynnikiem alkilującym i kortykosteroidem jest **rekomendowany** w I linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim, u których duże dawki chemioterapii z transplantacją komórek macierzystych uznano za niewłaściwe.
- Bortezomib w skojarzeniu z czynnikiem alkilującym i kortykosteroidem jest rekomendowany w I linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim, u których duże dawki chemioterapii z transplantacją komórek macierzystych uznano za niewłaściwe oraz chory nie toleruje lub ma przeciwwskazania do stosowania talidomidu.²²

W wytycznych nie sprecyzowano wieku chorego, w którym należy stosować podane schematy leczenia MM oraz kryteriów decydujących o braku zakwalifikowania chorego do przeszczepu. Główną przyczyną niższej preferencji NICE dla bortezomibu w porównaniu do talidomidu jest zbyt wysoki koszt stosowania schematu MPB w stosunku do jego skuteczności.

2) Lenalidomid w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy uprzednio stosowali co najmniej jedną terapię – październik 2010 (NICE *technology appraisal guidance* TA171):

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy stosowali uprzednio co najmniej 2 terapie, pod warunkiem, że koszt lenalidomidu dla chorych pozostających w leczeniu dłużej niż 26 cykli (każdy cykl co 28 dni; ok. 2 lata) zostanie pokryty przez producenta.
- chorzy leczeni lenalidomidem, którzy niestosowali uprzednio 2 lub więcej terapii powinni kontynuować leczenie do czasu, w którym chory wraz z lekarzem prowadzącym uznają za stosowne przerwanie terapii.²³

3) Monoterapia bortezomibem w leczeniu nawracającego szpiczaka mnogiego – październik 2010 (NICE *technology appraisal guidance* TA129):

- monoterapia bortezomibem jest zalecana u chorych z postępującym szpiczakiem mnogim w czasie pierwszego nawrotu choroby, którzy stosowali uprzednio wyłącznie jedną terapię i którzy przeszli lub nie zostali zakwalifikowani do transplantacji szpiku kostnego pod warunkiem, że:
 - odpowiedź na bortezomib będzie mierzona za pomocą surowicy białka M najpóźniej po czterech cyklach leczenia, a leczenie będzie kontynuowane tylko w przypadku chorych, którzy uzyskali pełną lub częściową odpowiedź (zmniejszenie stężenia białka M w 50% lub więcej lub, jeżeli surowica białka M nie jest mierzalna, odpowiedni sposób biochemicznej miary odpowiedzi);

[REDACTED]

- producent pokryje pełny koszt terapii bortezomibem chorym, którzy po maksymalnie czterech cyklach leczenia uzyskali mniej niż częściową odpowiedź (definicja odpowiedzi powyżej).

- chorzy otrzymujący monoterapię bortezomibem niespełniający powyższych kryteriów powinni kontynuować terapię do czasu, w którym chory wraz z lekarzem prowadzącym uznają za stosowne przerwanie terapii.²⁴

W przygotowaniu znajdują się również wytyczne NICE dotyczące stosowania:

- lenalidomidu w leczeniu nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego (planowana data wydania - kwiecień 2013; ID474);
- lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym chorych po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (planowana data wydania - kwiecień 2013; ID475).
- vorinostatu w skojarzeniu z bortezomibem w leczeniu chorych z szpiczakiem mnogim, którzy stosowali uprzednio co najmniej jedną terapię (planowana data wydania - październik 2013; ID501).²¹

Podsumowując, w I linii leczenia szpiczaka mnogiego NICE zaleca stosowanie terapii skojarzonej talidomidu z czynnikiem alkilującym i kortykosteroidem. Jako opcję alternatywną dla chorych z brakiem tolerancji lub przeciwwskazaniami do stosowania talidomidu wskazano bortezomib w skojarzeniu z czynnikiem alkilującym i kortykosteroidem, jednak zaznaczono, że koszt stosowania schematu MPB jest niewspółmierny do osiągniętych wyników zdrowotnych.

2.9.4 Wytyczne BCSH i UKMF

Wytyczne *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) i *UK Myeloma Forum* (UKMF) opublikowano w styczniu 2011 roku. U starszych chorych (>65 lat) niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej BCSH i UKMF zalecają:

- **talidomid w skojarzeniu z czynnikiem alkilującym i steroidem np. MPT (melfalan + prednizon + talidomid)** lub CTDa (cyklofosfamid + talidomid + deksametazon w zmniejszonych dawkach) - stopień rekomendacji A; poziom dowodu Ib[†];
- bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem - stopień rekomendacji A; poziom dowodu Ib[†].¹⁰

W wytycznych podano, że kandydatami do transplantacji komórek macierzystych powinni być przede wszystkim chorzy w wieku ≤65 lat z odpowiednim stopniem sprawności i czynnością narządów, jednak wskazano również na możliwość kwalifikacji osób starszych z odpowiednim stopniem sprawności (w przypadku chorych

[†] stopień rekomendacji A - rekomendacja wydana na podstawie co najmniej 1 badania RCT o wysokiej jakości, zgodność zespołu; poziom dowodów Ib – dowody pochodzą z co najmniej 1 badania RCT.

zakwalifikowanych do przeszczepu w wieku 65-70 lat lub z zaburzeniami nerek zalecono obniżenie dawki melfalanu).

2.9.5 Oświadczenie europejskich ekspertów w dziedzinie MM

Zgodne oświadczenie europejskich ekspertów w dziedzinie MM opublikowano w 2010 r.

U starszych chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej eksperci zalecają:

- **MPT (melfalan + prednizon + talidomid)** – stopień rekomendacji A, poziom dowodów Ia;
- **MPB (melfalan + prednizon + bortezomib)** - stopień rekomendacji A, poziom dowodów Ia;
- **MPL (melfalan + prednizon + lenalidomid)** – stopień rekomendacji B, poziom dowodów IIa.‡

W oświadczeniu podano, że do chemioterapii wysokodawkowej powinni być kwalifikowani przede wszystkim młodszy chorzy z nieleczonym MM i wysokim stopniem sprawności. Zaznaczono jednak, że powszechnie przyjęta granica 65 lat (w Europie obecnie 65-70 lat), na podstawie której podejmowana jest decyzja o braku kwalifikacji do chemioterapii wysokodawkowej, nie powinna być głównym wyznacznikiem. Większy wpływ na decyzję powinien mieć stan kliniczny chorego, obecność chorób współistniejących czy stopień sprawności, gdyż często wiek biologiczny różni się od chronologicznego.²⁵

2.9.6 Wytyczne IMWG

Zgodnie z wytycznymi *International Myeloma Working Group* (IMWG) z 2009 r. w leczeniu chorych w wieku powyżej 65 lat niezakwalifikowanych do transplantacji komórek macierzystych zalecane są następujące schematy leczenia:

- **MPT (melfalan + prednizon + talidomid);**
- **MPB (melfalan + prednizon + bortezomib);**
- **Rd (lenalidomid + deksametazon w niskich dawkach)**

IMWG nie rekomenduje następujących schematów leczenia chorych starszych niezakwalifikowanych do transplantacji komórek macierzystych:

- **TD (talidomid + deksametazon);**
- **MPR (melfalan + prednizon + lenalidomid)** – pomimo dobrych wyników, brakuje walidacji w badaniach RCT.⁸

W wytycznych IMWG uznano, że przyjęta w większości krajów (z wyjątkiem USA) granica 65 lat jest właściwa w procesie kwalifikacji chorego do transplantacji komórek

‡ nie podano definicji stopnia rekomendacji i poziomu dowodów.

macierzystych. Zaznaczono jednak, że wiek biologiczny jest różny od chronologicznego, zwłaszcza w przypadku osób starszych, w związku z czym wyznacznikiem w decyzji o kwalifikacji chorego do przeszczepu powinien być wiek biologiczny. Ponadto, chorzy z ciężkimi zaburzeniami serca, płuc, nerek lub wątroby nie powinni być kwalifikowani do przeszczepu.⁸

2.9.7 Wytoczne ESMO

Zgodnie z wytycznymi *European Society for Medical Oncology* (ESMO) opublikowanymi w 2010 roku, w przypadku chorych z MM w wieku ≥ 65 lat niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych (wg ESMO kandydatami do przeszczepu mogą zostać chorzy w wieku < 65 lat w dobrym stanie klinicznym), dotychczas powszechnie stosowana terapia skojarzona melfalanu z prednizonem powinna zostać uzupełniona o lek nowej generacji – **talidomid (100 mg/d)** lub bortezomib (obecny standard postępowania w Europie; stopień rekomendacji A, poziom dowodów I)[§]. W opracowaniu wskazano również na wysoką skuteczność lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w niskich dawkach, jednak badania porównujące skuteczność tego rodzaju terapii z leczeniem talidomidem lub bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wciąż trwały w momencie opracowywania rekomendacji.⁹

2.10 Rekomendacje agencji HTA

Rekomendacje NICE – patrz rozdział 2.9.3.

Podsumowanie opinii i rekomendacji agencji HTA oraz instytucji będących członkami INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)²⁶ dotyczących I linii leczenia szpiczaka mnogiego przedstawiono poniżej.

Brak opublikowanych, jasno sprecyzowanych rekomendacji i opinii wydanych przez organy regulacyjne nie wyklucza użycia talidomidu lub innych terapii zgodnie z ich terapeutycznym wskazaniem.

[§] Zgodnie z definicją *American Society of Clinical Oncology* (ASCO): stopień rekomendacji A – rekomendacja na podstawie dowodu z poziomu I lub na podstawie spójnych doniesień z różnych badań typu II, III lub IV; poziom dowodów I – dowody uzyskane z metaanalizy wielu dobrze zaprojektowanych badań kontrolowanych lub badań randomizowanych z małymi błędami (wysoka moc); poziom dowodów II – dowody uzyskane z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania eksperymentalnego (w tym badania RCT z dużymi błędami – niska moc); poziom dowodów III – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych półeksperymentalnych badań tj. nierandomizowanych, kontrolowanych, z 1 grupą badaną, pre-post, kohortowych, kliniczno-kontrolnych itp.; poziom dowodów IV – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych porównawczych i korelacyjnych badań opisowych i opisów przypadków.

Tabela 9. Podsumowanie opinii i rekomendacji dotyczących stosowania talidomidu i innych leków* w I linii leczenia szpiczaka mnogiego.

Agencja HTA	Rekomendacje/Opinie/Wyniki
IQWiG – <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (Niemcy) ²⁷	nie odnaleziono
DIMDI – <i>German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information</i> (Niemcy) ²⁸	nie odnaleziono
G-ba – <i>the German Health Care System and the Federal Joint Committee</i> (Niemcy) ²⁹	nie odnaleziono
LBI-HTA – <i>Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment</i> (Austria) ³⁰	nie odnaleziono
GÖG – <i>Gesundheit Österreich GmbH</i> (Austria) ³¹	nie odnaleziono
AHRQ – <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> (USA) ³²	nie odnaleziono
VATAP – <i>VA Technology Assessment Program</i> (USA) ³³	nie odnaleziono
DECIT-CGATS – <i>Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia</i> (Brazylia) ³⁴	nie odnaleziono
NHSC – <i>National Horizon Scanning Centre</i> (Wielka Brytania) ³⁵	nie odnaleziono
NETSCC – <i>NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i> (Wielka Brytania) ³⁶	odniesienie do rekomendacji NICE
NHS QIS – <i>Quality Improvement Scotland</i> (Szkocja) ³⁷	odniesienie do rekomendacji NICE
SMC – <i>Scottish Medicines Consortium</i> (Szkocja) ³⁸	pozytywna rekomendacja dla talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
HIQA – <i>Health Information and Quality Authority</i> (Irlandia) ³⁹	nie odnaleziono
HAS – <i>Haute Autorité de Santé</i> (Francja) ⁴⁰	pozytywna rekomendacja dla talidomidu i bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
CEDIT – <i>Comité d’Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques</i> (Francja) ⁴¹	nie odnaleziono
SBU – <i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i> (Szwecja) ⁴²	nie odnaleziono

Agencja HTA	Rekomendacje/Opinie/Wyniki
KCE – <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (Belgia)</i> ⁴³	nie odnaleziono
FinOHTA – <i>Finnish Office for Health Technology Assessment (Finlandia)</i> ⁴⁴	nie odnaleziono
VASPVT – <i>State Health Care Accreditation Agency under the Ministry of Health of the Republic of Lithuania (Litwa)</i> ⁴⁵	nie odnaleziono
MTU-SFOPH – <i>Medical Technology Unit – Swiss Federal Office of Public Health (Szwajcaria)</i> ⁴⁶	nie odnaleziono
NOKC – <i>Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (Norwegia)</i> ⁴⁷	nie odnaleziono
CVZ – <i>College voor Zorgverzekeringen (Holandia)</i> ⁴⁸	nie odnaleziono
GR – <i>Gezondheidsraad (Netherlands)</i> ⁴⁹	nie odnaleziono
ZonMw – <i>the Medical and Health Research Council of The Netherlands (Holandia)</i> ⁵⁰	nie odnaleziono
HTA-HSR/DHTA – <i>HTA & Health Services Research (Dania)</i> ⁵¹	nie odnaleziono
DACEHTA – <i>Danish Centre for Health Technology Assessment (Dania)</i> ⁵²	nie odnaleziono
DSI – <i>Danish Institute for Health Services Research (Dania)</i> ⁵³	nie odnaleziono
Hiszpania: OSTEBA – <i>Basque Office for Health Technology Assessment</i> ⁵⁴ , AVALIA-T – <i>Galician Agency for Health Technology Assessment</i> ⁵⁵ UETS – <i>Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias</i> ⁵⁶ , CAHIAQ – <i>Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (earlier CAHTA)</i> ⁵⁷ , AETSA – <i>Andalusian Agency for Health Technology Assessment</i> ⁵⁸ , AETS – <i>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias</i> ⁵⁹	nie odnaleziono
Age.na.s – <i>the Agency for Regional Healthcare (Włochy)</i> ⁶⁰	nie odnaleziono
UVT – <i>HTA Unit in A. Gemelli Teaching Hospital (Włochy)</i> ⁶¹	nie odnaleziono
INESSS – <i>L’Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (Kanada)</i> ⁶²	pozytywna rekomendacja dla talidomidu i bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
CADTH – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada)</i> ⁶³	nie odnaleziono

Agencja HTA	Rekomendacje/Opinie/Wyniki
MAS – <i>Medical Advisory Secretariat</i> (Kanada) ⁶⁴	nie odnaleziono
IHE – <i>Institute of Health Economics</i> (Kanada) ⁶⁵	nie odnaleziono
CENETEC – <i>Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud</i> (Meksyk) ⁶⁶	nie odnaleziono
IECS – <i>Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy</i> (Argentyna) ⁶⁷	nie odnaleziono
ETESA – <i>Department of Quality and Patient Safety of the Ministry Health of Chile</i> (Chile) ⁶⁸	nie odnaleziono
ASERNIP-S – <i>Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures –Surgical</i> (Australia) ⁶⁹	nie odnaleziono
AHTA – <i>Adelaide Health Technology Assessment</i> (Australia) ⁷⁰	nie odnaleziono
MSAC – <i>Medical Services Advisory Committee</i> (Australia) ⁷¹	nie odnaleziono
HSAC – <i>Health Services Assessment Collaboration</i> (Nowa Zelandia) ⁷²	nie odnaleziono
CNHTA – <i>Committee for New Health Technology Assessment</i> (Korea)	brak strony internetowej
CDE – <i>Center for Drug Evaluation</i> (Tajwan) ⁷³	nie odnaleziono
HITAP – <i>Health Intervention and Technology Assessment Program</i> (Tajlandia) ⁷⁴	nie odnaleziono
MaHTAS – <i>Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia</i> (Malezja) ⁷⁵	nie odnaleziono
ICTAHC – <i>Israel Centre for Technology Assessment in Health Care</i> (Izrael) ⁷⁶	nie odnaleziono

*wszystkie zidentyfikowane rekomendacje odnoszące się do lenalidomidu dotyczyły leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia (min. II linia leczenia).

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest talidomid (Thalidomide Celgene®, Celgene) w skojarzeniu z melfalanem (Alkeran™, GlaxoSmithKline) i prednizonem (Encorton®, Polfa Pabianice S.A.) w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące talidomidu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).⁷⁷ Charakterystykę melfalanu i prednizonu przedstawiono w rozdziale 4.2.

Tabela 10. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.

Nazwa międzynarodowa	thalidomide
Nazwa handlowa	Thalidomide Celgene® (wcześniej Thalidomide Pharmion®)
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	środek immunosupresyjny (L04AX02)
Postać	kapsułka twarda: 50 mg
Skład jakościowy i ilościowy	50 mg talidomidu; 257,2 mg laktozy bezwodnej
Data dopuszczenia do obrotu	16.04.2008
Data przedłużenia pozwolenia	16.04.2008
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/08/443/001
Podmiot odpowiedzialny	Celgene Europe Limited 1 Longwalk Road Stockley Park Uxbridge UB11 1DB Wielka Brytania

3.2 Mechanizm działania

Talidomid wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe. Dane uzyskane w badaniach *in vitro* oraz w badaniach

klinicznych sugerują, że działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe talidomidu może być związane z hamowaniem nadmiernej produkcji czynnika martwicy nowotworu-alfa (TNF-alfa), hamowania wybranych cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję znajdujących się na powierzchni komórek i zaangażowanych w migrację leukocytów oraz działaniem antyangiogenym. Talidomid jest także nie barbituranowym środkiem uspokajającym o działaniu nasennym. Lek nie wywiera działania przeciwbakteryjnego.

3.3 Zarejestrowane wskazania

Talidomid w połączeniu z melfalanem i prednizonem przeznaczony jest do leczenia pierwszego rzutu nieleczonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Talidomid jest przepisywany i wydawany zgodnie z „Programem zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene”.

3.4 Dawkowanie i sposób podania

Terapia z zastosowaniem talidomidu musi być rozpoczynana i prowadzona przez lekarzy mających doświadczenie w zakresie stosowania środków immunomodulujących lub chemioterapeutycznych oraz w pełni świadomych ryzyka związanego z terapią talidomidem oraz doświadczonych w monitorowaniu tej terapii.

Zalecane dawkowanie dla osób dorosłych

Zalecana dawka doustna wynosi 200 mg na dobę.

Należy zastosować maksymalną ilość 12 sześciotygodniowych cykli.

Talidomid należy zastosować w pojedynczej dawce przed snem, aby zmniejszyć jego działanie nasenne. Talidomid można zażywać z pożywieniem lub bez.

Konieczne jest kontrolowanie stanu pacjentów w celu wykrycia powikłań zakrzepowozatorowych, neuropatii obwodowej, wysypek i reakcji skórnych, bradykardii, utraty świadomości i senności. Konieczne może być opóźnienie podania dawki lub zmniejszenie dawki, zależnie od wyniku w skali oceny stopnia nasilenia NCI CTC (*National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria*).

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W okresie co najmniej pierwszych 5 miesięcy terapii, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowych, należy zastosować profilaktykę przeciwzakrzepową. Zaleca się zastosowanie profilaktyczne leków przeciwzakrzepowych, takich jak heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna, w szczególności u pacjentów obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka występowania

zakrzepów. Decyzję o stosowaniu profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po dokonaniu dokładnej oceny czynników ryzyka dotyczących danego pacjenta.

W razie wystąpienia u pacjenta powikłań zakrzepowo-zatorowych należy przerwać terapię i rozpocząć standardowe leczenie przeciwzakrzepowe. Po ustabilizowaniu stanu i opanowaniu powikłań zakrzepowo-zatorowych, zależnie od analizy korzyści i ryzyka można wznowić terapię talidomidem stosując wcześniej ustaloną dawkę. Pacjent powinien kontynuować leczenie przeciwzakrzepowe przez cały okres trwania terapii talidomidem.

Neuropatie obwodowe

Modyfikacje dawek ze względu na neuropatie obwodowe opisano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Zalecane modyfikacje dawek talidomidu w związku z występującą neuropatią w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego.

Ciężkość neuropatii	Modyfikacja dawki i trybu leczenia
Stopień 1 (parestezja, osłabienie lub utrata odruchów) bez występowania utraty funkcji	Należy w dalszym ciągu kontrolować pacjenta przeprowadzając badanie podmiotowe i przedmiotowe. W przypadku nasilenia objawów należy rozważyć zmniejszenie dawki. Jakkolwiek zmniejszenie dawki nie zawsze przynosi złagodzenie objawów.
Stopień 2 (wpływający na funkcję, lecz nie na codzienne czynności)	Zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie i w dalszym ciągu kontrolować stan pacjenta przeprowadzając badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz badanie neurologiczne. W razie braku poprawy lub pogłębiania się neuropatii należy przerwać terapię. Jeśli nastąpi redukcja neuropatii do stopnia 1 lub w jeszcze większym stopniu, terapię można wznowić rozpoczynając, jeśli wskazuje na to korzystny wynik analizy korzyść/ryzyko.
Stopień 3 (zakłócający codzienne czynności)	Należy przerwać terapię.
Stopień 4 (neuropatia powodująca niepełnosprawność)	Należy przerwać terapię.

Osoby w podeszłym wieku

W odniesieniu do osób w podeszłym wieku nie są zalecane żadne modyfikacje dawek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Talidomid nie był formalnie poddawany badaniom u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby. Nie ustalono żadnych określonych zaleceń w odniesieniu do dawki stosowanej u takich pacjentów. Należy regularnie kontrolować występowanie objawów niepożądanych u pacjentów z poważnymi uszkodzeniami organów.

Dzieci i młodzież

Stosowania talidomidu nie zaleca się u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności leku u takich pacjentów.

3.5 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na talidomid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- kobiety w ciąży;
- kobiety zdolne do zajścia w ciążę, chyba że spełnione są warunki „Programu zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene”;
- pacjenci niezdolni do przestrzegania zasad antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganymi.

3.6 Przedawkowanie

W literaturze opisano osiemnaście przypadków przedawkowania, dotyczyły one dawek do 14,4 g. Nie donoszono o przypadkach śmierci, a wszyscy pacjenci, którzy przedawkowali, wrócili do zdrowia bez następstw. Nie ma specyficznego antidotum na przedawkowanie talidomidu. W przypadku przedawkowania należy kontrolować czynności życiowe pacjenta i zapewnić mu odpowiednią opiekę, aby utrzymać odpowiednie ciśnienie krwi i wydolność oddechową.

3.7 Działania niepożądane

Wystąpienia działań niepożądanych można spodziewać się u większości pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem talidomidu w połączeniu z melfalanem i prednizonem są: neutropenia, leukopenia, zaparcia, senność, parestezja, neuropatia obwodowa, anemia, limfopenia, trombocytopenia, zawroty głowy, zaburzenie czucia, drżenie i obrzęki obwodowe.

Klinicznie istotne działania niepożądane związane ze stosowaniem talidomidu w połączeniu z melfalanem i prednizonem lub deksametazonem obejmują: zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej, neuropatię obwodową, bradykardię, niedociśnienie ortostatyczne oraz ostre reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz martwicę rozplywną naskórka, omdlenia, bradykardię i zawroty głowy.

W poniższej tabeli zawarto jedynie te działania niepożądane, w stosunku do których można było ustalić zależność przyczynowo-skutkową z zastosowaniem produktu leczniczego. Podane w niej częstości występowania oparte są na obserwacjach uzyskanych w toku kluczowych porównawczych badań klinicznych nad wpływem talidomidu w terapii skojarzonej z melfalanem i prednizonem u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Poza działaniami niepożądanymi stwierdzonymi w badaniu kluczowym, w tabeli zaprezentowano działania niepożądane związane z

talidomidem w skojarzeniu z dekasmetazonem, a także określone na podstawie doświadczeń uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstości określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznane (nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 12. Częstość działań niepożądanych - talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

Klasyfikacja narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia serca	-	niewydolność serca bradykardia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia leukopenia anemia limfopenia trombocytopenia	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	zaburzenia koordynacji
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	zator tętnicy płucnej* śródmiażdżowa choroba płuc bronchopneumopatia duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie	wymioty suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	toksyczne wykwity skórne wysypka suchość skóry
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zapalenie płuc
Zaburzenia naczyniowe	-	zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk obwodowy	gorączka astenia złe samopoczucie
Zaburzenia psychiczne	-	stan splątania, depresja

Poza reakcjami niepożądanymi wymienionymi powyżej, w innych badaniach klinicznych wykazano, że talidomid w skojarzeniu z deksametazonem prowadzi do bardzo często występujących reakcji niepożądanych w postaci zmęczenia, częstych reakcji niepożądanych w postaci przemijających napadów niedokrwiennych, omdleń, zawrotów głowy, niedociśnienia, zmian nastroju, niepokoju, zaburzeń widzenia, nudności i dyspepsji oraz niezbyt częstych reakcji niepożądanych w postaci zdarzeń mózgowo-naczyniowych, perforacji wyrostka robaczkowego, zapalenia otrzewnej, niedociśnienia ortostatycznego i zapalenia oskrzeli.

Dodatkowe reakcje niepożądane stwierdzone po dopuszczeniu talidomidu do obrotu, a niestwierdzone w badaniu kluczowym, obejmują: toksyczno-rozplywną martwicę naskórka, niedrożność jelit, niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności płciowych, zespół lizy guza, perforację żołądka i jelit, nadwrażliwość, osłabienie słuchu lub głuchotę, niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego, pogorszenie się objawów choroby Parkinsona, ciężkie zakażenia (np. posocznica zakończona zgonem, wstrząs septyczny), drgawki, migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia miesiączkowania, w tym brak miesiączki oraz zapalenie trzustki.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: działania niepożądane obejmujące zaburzenia hematologiczne przedstawiono w poniższej tabeli w zestawieniu z produktem porównawczym, ponieważ ma on znaczący wpływ na występowanie tych zaburzeń.

Tabela 13. Porównanie zaburzeń hematologicznych wywoływanych przez terapie skojarzone melfalan, prednizon (MP) oraz melfalan, prednizon, talidomid (MPT) w ramach badania IFM 99-06.


Klasyfikacja narządów	MP (n=193), n (%), *	MPT (n=124), n (%), *
neutropenia	57 (29,5)	53 (42,7)
leukopenia	32 (16,6)	32 (25,8)
anemia	28 (14,5)	17 (13,7)
limfopenia	14 (7,3)	15 (12,1)
trombocytopenia	19 (9,8)	14 (11,3)

*stopnie 3 i 4 wg kryteriów WHO.

Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu talidomidu do obrotu, ale niestwierdzone w kluczowym badaniu, obejmują gorączkę neutropeniczną i pancytopenię.

Teratogenność: ryzyko wystąpienia śmierci wewnątrzmacicznej lub poważnych wad wrodzonych, w szczególności fokomelii, jest bardzo wysokie. Talidomidu nie wolno stosować w żadnym okresie ciąży.

Incydenty choroby zakrzepowo-zatorowe żył i tętnic: u pacjentów leczonych talidomidem opisywano podwyższone ryzyko zakrzepicy żył (jak zakrzepica żył



głębokich oraz zator płucny) oraz choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (jak zawał mięśnia sercowego oraz incydenty naczyniowo-mózgowe).

Neuropatia obwodowa: neuropatia obwodowa stanowi bardzo częstą, potencjalnie groźną reakcję niepożądaną terapii talidomidem, mogącą powodować powstanie nieodwracalnych uszkodzeń. Neuropatia obwodowa pojawia się zwykle po długotrwałym stosowaniu leku przez kilka miesięcy. Jednakże istnieją także doniesienia o jej występowaniu po stosunkowo krótkim stosowaniu leku. Częstość występowania neuropatii prowadzącej do odstawienia, zmniejszenia dawki lub przerwania podawania leku wzrasta w miarę kumulacji leku i czasu trwania terapii. Objawy mogą pojawić się po pewnym czasie po zakończeniu terapii talidomidem i mogą ustępować powoli lub nie ustąpić wcale.

4 Komparatory

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. Istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”¹

Autorzy zaleceń wydanych przez Polską Unię Onkologii w 2009 r. w I linii leczenia chorych >70 r.ż. z MM niekwalifikujących się do transplantacji komórek macierzystych zalecają stosowanie schematów **MP** (melfalan + prednizon), **MPT** (melfalan + prednizon + talidomid) oraz innych **schematów skojarzonych z talidomidem**.³

Według opracowania Szczeklik 2010 w I linii leczenia chorych po 65 r.ż. lub młodszych niekwalifikujących się do PBSCT, obecnie najczęściej stosowanym schematem jest **MPT** (melfalan, prednizon, talidomid).²


Zgodnie z wytycznymi NCCN terapią zalecaną dla chorych z MM niekwalifikujących do transplantacji komórek macierzystych są schematy leczenia oparte na lekach nowej generacji: **talidomidzie, bortezomibie i lenalidomidzie**.²⁰

Wymienione powyżej **talidomid, bortezomib i lenalidomid** rekomendowane są również przez IMWG (zalecenia odnoszące się do lenalidomidu dotyczą wyłącznie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w niskich dawkach, natomiast lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem nie jest rekomendowany ze względu na brak walidacji w badaniach RCT).⁸

W rekomendacjach BCSH i UKMF oraz ESMO umieszczono jedynie **talidomid i bortezomib** (w opracowaniu ESMO nie umieszczono lenalidomidu ze względu na brak wyników badań porównujących skuteczność leku z innymi dostępnymi schematami leczenia w czasie opracowywania rekomendacji).^{9,10}

Europejscy eksperci w dziedzinie MM wskazują na równoważność terapii skojarzonych **talidomidu i bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem** w leczeniu starszych chorych niekwalifikujących się do transplantacji komórek macierzystych, podczas gdy terapia skojarzona z lenalidomidem otrzymała niższy stopień rekomendacji.

Talidomid i bortezomib w skojarzeniu z czynnikiem alkilującym i kortykosteroidem są rekomendowane przez NICE w I linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim, u których



duże dawki chemioterapii z przeszczepem komórek macierzystych uznano za niewłaściwe. **Talidomid** jest jednak **preferowany w stosunku do bortezomibu** – wg NICE bortezomib należy stosować wyłącznie w przypadku, gdy chory nie toleruje lub ma przeciwwskazania do stosowania talidomidu.²²

Do powyższych rekomendacji NICE odnoszą się NIHR *Coordinating Centre for Health Technology Assessment* (NETSCC) oraz *Quality Improvement Scotland* (NHS QIS).^{36,37}

HAS zaleca wpisanie **talidomidu** (16 lipca 2008 r.) i **bortezomibu** (10 czerwca 2009 r.) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem na listę leków dopuszczonych do stosowania w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.⁴⁰ 5 grudnia 2008 r. w tym samym wskazaniu SMC wydało pozytywną rekomendację dotyczącą **talidomidu**.³⁸ Również INESSS zaleca stosowanie **talidomidu** i **bortezomibu** w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim niekwalifikujących się do zabiegu transplantacji komórek macierzystych (w przypadku talidomidu, po upływie 6-miesięcznego okresu leczenia, decyzja o dalszym leczeniu i refundacji podejmowana jest na podstawie udokumentowanej efektywności klinicznej leku).⁶²


Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje odnoszące się do **lenalidomidu** (w tym NICE²³) dotyczyły leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano **uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia** (min. II linia leczenia), co jest zgodne ze wskazaniem w jakim lek został zarejestrowany przez FDA i EMA.^{78,79,37}

Tabela 14. Podsumowanie możliwości zastosowania różnych terapii w I linii leczenia MM u starszych chorych lub niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Autor	Preferowane schematy leczenia	Alternatywne schematy leczenia
PUO	<ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon • melfalan/prednizon/talidomid • inne schematy z talidomidem 	<ul style="list-style-type: none"> • brak
Szczeklik 2010	<ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon/talidomid 	<ul style="list-style-type: none"> • brak
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib/deksametazon • lenalidomid/deksametazon w niskiej dawce • melfalan/prednizon/bortezomib • melfalan/prednizon/lenalidomid • melfalan/prednizon/talidomid 	<ul style="list-style-type: none"> • deksametazon • doksorubicyna liposomalna/winkrystyna/deksa metazon • melfalan/prednizon • talidomid/deksametazon • winkrystyna/doksorubicyna/dek sametazon
NICE	<ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon/talidomid 	<ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon/bortezom ib
BCSH I UKMF	<ul style="list-style-type: none"> • talidomid/czynnik alkilujący/steroid np. MPT, CTDa; • melfalan/prednizon/bortezomib 	<ul style="list-style-type: none"> • brak
Eksperti z Europy	<ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon/talidomid • melfalan/prednizon/bortezomib 	<ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon/lenalidomid
IMWG	<ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon/talidomid • melfalan/prednizon/bortezomib • lenalidomid/deksametazon w niskich dawkach 	<ul style="list-style-type: none"> • brak
ESMO	<ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon/talidomid • melfalan/prednizon/bortezomib 	<ul style="list-style-type: none"> • brak

Nie zidentyfikowano rekomendacji Rady Konsultacyjnej (Rady Przejrzystości) AOTM dotyczących I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Odnaleziono jedynie rekomendacje dotyczące II linii leczenia szpiczaka mnogiego za pomocą lenalidomidu i bortezomibu.

Od 1960 roku standardowym leczeniem szpiczaka mnogiego są protokoły cytostatyczne oparte na kombinacji **melfalanu i prednizonu** (MP). Program MP jest standardowym leczeniem dla starszych chorych, niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej i transplantacji komórek macierzystych oraz dla młodszych chorych z małą masą nowotworu i przeciwwskazaniami do intensywnego leczenia.⁸¹ Leczenie melfalanem w skojarzeniu z prednizonem rekomendowane jest przez PUO i NCCN (jako terapia alternatywna).^{3,20}



Najnowsze wytyczne wskazują na wyższą skuteczność stosowania programu MP w skojarzeniu z lekiem nowej generacji, głównie talidomidem (obecne standardy postępowania) i bortezomibem w porównaniu do MP (wcześniejszy standard postępowania). Ponieważ bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w większości wytycznych i rekomendacji występuje obok terapii skojarzonej talidomidu z melfalanem i prednizonem jako równoważny schemat leczenia szpiczaka mnogiego, a główną przyczyną niższej preferencji NICE dla bortezomibu jest zbyt wysoki koszt stosowania schematu MPB, który z czasem może ulec obniżeniu uznano, że schemat MPB wraz z programem MP (jako dotychczasowy standard leczenia MM) będą odpowiednimi komparatorami dla MPT.

W oparciu o polskie i międzynarodowe wytyczne oraz rekomendacje agencji HTA uznano, że odpowiednim **komparatorem** dla talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT) w I linii leczenia szpiczaka mnogiego będzie **melfalan w połączeniu z prednizonem (MP)** oraz dodatkowo (pomimo negatywnej rekomendacji NICE) terapia skojarzona bortezomibem, melfalanem i prednizonem (MPB).

4.1 Bortezomib

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bortezomibu, które opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).⁸⁰ Charakterystykę melfalanu i prednizonu przedstawiono w rozdziale 4.2.

Tabela 15. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.

Nazwa międzynarodowa	bortezomib
Nazwa handlowa	Velcade®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inne leki przeciwnowotworowe (L01XX32)
Postać	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 1mg bortezomibu/1ml roztworu
Skład jakościowy i ilościowy	fiolka: 1 mg lub 3,5 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego)
Data dopuszczenia do obrotu	26.04.2004
Data przedłużenia pozwolenia	26.04.2009
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/04/274/002
Podmiot odpowiedzialny	JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia

4.1.1 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.

4.1.2 Zarejestrowane wskazania

Bortezomib jest wskazany w monoterapii pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie szpiku lub nie kwalifikują się do niego.

Bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

4.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie musi zostać zapoczątkowane i zlecane pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii.

Dawkowanie w monoterapii

Zalecana początkowa dawka bortezomibu wynosi 1,3 mg/m² powierzchni ciała, we wstrzyknięciu dożylnym, 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. Pomiedzy kolejnymi dawkami bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Zaleca się by pacjenci, u których potwierdzono wystąpienie remisji całkowitej otrzymali jeszcze 2 dodatkowe cykle leczenia bortezomibem. Ponadto, zaleca się by pacjenci odpowiadający na leczenie, u których nie stwierdzono całkowitej remisji otrzymali w sumie 8 cykli leczenia bortezomibem.

Obecnie istnieją ograniczone dane dotyczące wznowienia leczenia bortezomibem.

Dostosowanie dawek podczas leczenia i powtórnego rozpoczęcia leczenia w monoterapii

Leczenie bortezomibem należy przerwać na początku jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego 3. stopnia lub na początku jakiegokolwiek toksycznego działania na układ krwiotwórczy 4. stopnia. Nie dotyczy to neuropatii, którą opisano poniżej. Po ustąpieniu działań toksycznych leczenie bortezomibem można ponownie rozpocząć w dawce o 25% niższej (dawka 1,3 mg/m² pc. zmniejszona do 1,0 mg/m² pc.; dawka 1,0 mg/m² pc. zmniejszona do 0,7 mg/m² pc.). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub dojdzie do ich powrotu po podaniu najmniejszej dawki leku, należy rozważyć zakończenie stosowania bortezomibu, chyba że korzyści z leczenia wyraźnie przeważą nad ryzykiem.

Ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia

Poniższa tabela zawiera wskazówki, którymi należy kierować się lecząc pacjentów, u których występują ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia związane z przyjmowaniem bortezomibu. Pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowała ciężka neuropatia, mogą być leczeni bortezomibem tylko po dokładnym oszacowaniu ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia.

Tabela 16. Zalecane* modyfikacje dawkowania u pacjentów z neuropatią związaną z przyjmowaniem bortezomibu.

Stopień neuropatii	Modyfikacje dawkowania
Stopień 1. (parestezje, osłabienie i/lub zniesienie odruchów) bez występowania bólu lub utraty funkcji	Brak.
Stopień 1. z bólem lub stopień 2. (z zaburzeniami funkcji, ale nieutrudniający codziennej aktywności)	Redukcja dawki bortezomibu do 1,0 mg/m ² pc.
Stopień 2. z bólem lub stopień 3. (z utrudnieniami w codziennej aktywności)	Należy przerwać leczenie bortezomibem do momentu ustąpienia objawów toksycznych. Po ustąpieniu objawów działania toksycznego leczenie bortezomibem należy rozpocząć ponownie w zredukowanej do 0,7 mg/m ² pc. dawce, zmieniając jednocześnie schemat leczenia na raz w tygodniu.
Stopień 4. (neuropatia czuciowa, która zaburza funkcjonowanie lub neuropatia ruchowa zagrażająca życiu lub prowadząca do porażenia) i/lub ciężka neuropatia autonomicznego układu nerwowego	Należy odstawić bortezomib.

*w oparciu o badania kliniczne II i III fazy nad modyfikacją dawkowania w leczeniu szpiczaka mnogiego oraz doświadczenia zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki i powinni otrzymywać zalecaną dawkę. Pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby bortezomib należy zacząć podawać w zmniejszonej dawce 0,7 mg/m² pc. we wstrzyknięciach podczas pierwszego cyklu terapii. Następnie w zależności od tolerancji pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m² pc., lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m² pc.

Tabela 17. Zalecane dostosowywanie dawki początkowej bortezomibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Nasilenie zaburzeń czynności wątroby *	Stężenie bilirubiny	Aktywność AspAT	Dostosowanie dawki początkowej
łagodne	≤1,0x GGN	> GGN	brak
	> 1,0x–1,5x GGN	jakakolwiek	brak
umiarkowane	> 1,5x–3x GGN	jakakolwiek	zmniejszyć dawkę bortezomibu do 0,7 mg/m ² pc. w pierwszym cyklu terapii. W zależności od tolerancji pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m ² pc., lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m ² pc.
ciężkie	> 3x GGN	jakakolwiek	

AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; GGN= górna granica normy.

*w oparciu o klasyfikację zaburzeń czynności wątroby NCI *Organ Dysfunction Working Group* (łagodne, umiarkowane, ciężkie).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCL) > 20 ml/min/1,73 m² pc.] farmakokinetyka bortezomibu jest niezmieniona; dlatego nie ma potrzeby dostosowywania dawki u tych pacjentów. Nie wiadomo, czy farmakokinetyka bortezomibu jest zmieniona u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, niedializowanych (CrCL < 20 ml/min/1,73 m² pc.). Ponieważ dializa może zmniejszać stężenie bortezomibu, lek powinien być podawany po zabiegu dializy.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych sugerujących konieczność dostosowywania dawki produktu u pacjentów powyżej 65. roku życia.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania bortezomibu u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia.

Dawkowanie w terapii skojarzonej

Bortezomib jest podawany dożylnie w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem przez dziewięć 6-tygodniowych cykli terapeutycznych, według zaleceń zawartych w tabeli poniżej. W trakcie cykli 1-4 bortezomib podaje się dwa razy w tygodniu (w dniach: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32.). W trakcie cykli 5-9 bortezomib podaje się raz w tygodniu (w dniach: 1., 8., 22. i 29.). Zarówno melfalan, jak i prednizon powinny być podane doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. pierwszego tygodnia w każdym cyklu.

Tabela 18. Zalecane dostosowywanie dawki początkowej bortezomibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Tydzień	1	2	3	4	5	6
Bortezomib podawany 2 razy w tygodniu (cykle 1-4)						
B 1,3 mg/m ² pc.	1 - - 4	8 11	przerwa	22 25	29 32	przerwa
M 9 mg/m ² pc.	1 2 3 4	- -	przerwa	- -	- -	przerwa
P 60 mg/m ² pc.	1 2 3 4	- -	przerwa	- -	- -	przerwa
Bortezomib podawany 1 raz w tygodniu (cykle 5-9)						
B 1,3 mg/m ² pc.	1 - - -	8	przerwa	22	29	przerwa
M 9 mg/m ² pc.	1 2 3 4	-	przerwa	-	-	przerwa
P 60 mg/m ² pc.	1 2 3 4	-	przerwa	-	-	przerwa

Dostosowanie dawki podczas terapii oraz powtórne rozpoczęcie terapii skojarzonej

Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego:

- liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 70 \times 10^9/l$, a bezwzględna liczba neutrofilów powinna wynosić $\geq 1,0 \times 10^9/l$;
- toksyczność niehematologiczna nie powinna przekraczać stopnia 1. lub powinna osiągnąć stopień wyjściowy.

Tabela 19. Modyfikacje dawkowania podczas kolejnych cykli.

Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie leku
Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu	
jeżeli w poprzednim cyklu obserwowano wydłużoną w czasie neutropenię stopnia 4., małopłytkowość lub małopłytkowość, której towarzyszyło krwawienie	w kolejnym cyklu należy rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu o 25%
jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologicznym wynosi $\leq 30 \times 10^9/l$ lub bezwzględna liczba neutrofilów wynosi $\leq 0,75 \times 10^9/l$ w dniu podania dawki bortezomibu (innym niż dzień 1.)	należy wstrzymać terapię bortezomibem
jeżeli kilka dawek bortezomibu w cyklu zostanie wstrzymanych (≥ 3 dawek przy schemacie stosowania leku dwa razy w tygodniu lub ≥ 2 dawki przy schemacie stosowania leku raz w tygodniu)	dawkę bortezomibu należy zmniejszyć o 1 poziom dawkowania (z 1,3 mg/m ² pc. na 1 mg/m ² pc. lub z 1 mg/m ² pc. na 0,7 mg/m ² pc.)
Stopień toksyczności niehematologicznej	
Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3	Terapię bortezomibem należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności osłabną do stopnia 1. lub osiągną stopień wyjściowy. Następnie bortezomib można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z 1,3 mg/m ² pc. na 1 mg/m ² pc. lub z 1 mg/m ² pc. na 0,7 mg/m ² pc.). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanej/związanych z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie bortezomibu według schematu przedstawionego w tabeli poświęconej modyfikacjom dawkowania bortezomibu w przypadku neuropatii obwodowej.

Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące melfalanu i prednizonu, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.

Sposób podawania

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%).

4.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na bortezomib, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdza.

4.1.5 Przedawkowanie

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.

4.1.6 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, anemia, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, półpasiec i ból mięśni.

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii bortezomibem obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS), ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną.

Wymienione w poniższej tabeli działania niepożądane, zaobserwowane przez badaczy w trakcie 5 nieporównawczych badań klinicznych II fazy i 1 badania III fazy porównującego stosowanie bortezomibu i deksametazonu u 663 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, spośród których 331 pacjentów otrzymywało tylko bortezomib, miały w opinii badaczy co najmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy związany ze stosowaniem bortezomibu. Baza danych dotyczących bezpieczeństwa terapii obejmowała dane pochodzące od pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub przewlekłą białaczką limfatyczną B-komórkową (CLL). Dodatkowo, tabela zawiera działania niepożądane z raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu* z kategoriami częstości występowania wyliczonymi na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa obejmujących 2017 pacjentów z badań klinicznych (w tym pacjentów z 6 wyżej opisanych badań). Ci pacjenci byli uczestnikami badań sponsorowanych przez firmę oceniających bortezomib w dawce 1,3 mg/m² pc. w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego (1995 pacjentów) lub przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (22 pacjentów).

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do < 1/10), niezbyt często (> 1/1 000 do < 1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 20. Działania niepożądane u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie postacią szpiczaka mnogiego.

Klasyfikacja narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często	półpasiec (włącznie z postacią rozsianą)
	często	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, opryszczka zwykła
	niezbyt często	wstrząs septyczny*, posocznica, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu*, bakteriemia, pneumokokowe zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie górnych i dolnych dróg oddechowych, zakażenie związane z obecnością cewnika, infekcje opłucnej, zakażenia bakteriami Haemophilus spp., zakażenie cytomegalowirusem, grypa, mononukleozą zakaźną, ospa wietrzna, zakażenie dróg moczowych, zapalenie żołądka i jelit, zakażenia drożdżakami Candida spp., zakażenie grzybicze, neuralgia poopryszczkowa, kandydoza jamy ustnej, zapalenie powiek, zakażenie
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	niezbyt często	zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często	małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość
	często	leukopenia, limfopenia
	niezbyt często	pancytopenia, neutropenia z gorączką, niedokrwistość hemolityczna, plamica małopłytkowa, limfadenopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy*, nadwrażliwość, nadwrażliwość związana z kompleksami immunologicznymi, reakcje potencjalnie związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcja typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z wysypką i proliferacyjnym zapaleniem kłębuszków nerkowych
Zaburzenia endokrynologiczne	niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH)

Klasyfikacja narządów	Częstość	Działania niepożądane
giczne		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	zmniejszenie apetytu
	często	odwodnienie, hipokaliemia, hiperglikemia
	niezbyt często	hiperkaliemia, wyniszczenie, hiperkalcemia, hipokalcemia, hipernatremia, hiponatremia, hipoglikemia, hiperurykemia, niedobór witaminy B12, zwiększenie apetytu, hipomagnezemia, hipofosfatemia
Zaburzenia psychiczne	często	spłatanie, depresja, bezsenność, lęk
	niezbyt często	pobudzenie, majaczenie, omamy, niepokój, nagłe zmiany nastroju, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia snu, drażliwość, dziwne sny
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, parestezje, ból głowy
	często	polineuropatia, nasilenie neuropatii obwodowej, zawroty głowy (bez zaburzeń błędnikowych), zaburzenia smaku, zaburzenia czucia, niedoczulica, drżenie
	niezbyt często	encefalopatia*, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii*, porażenie poprzeczne, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok podpajęczynówkowy, drgawki, obwodowa neuropatia ruchowa, omdlenie, niedowład, zaburzenia uwagi, zwiększona aktywność, brak smaku, senność, migrena, zaburzenia poznawcze, mimowolne ruchy, zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, rwa kulszowa, mononeuropatia, zaburzenia mowy, zespół niespokojnych nóg
	rzadko	neuropatia autonomiczna*
Zaburzenia oka	często	niewyraźne widzenie, ból oka
	niezbyt często	krwotok w gałce ocznej, nieprawidłowe widzenie, suchość oka, zapalenie spojówek, wydzielina z oczu, światłowstręt, podrażnienie oczu, nasilone łzawienie, przekrwienie spojówek, obrzęk oka
	rzadko	opryszczka oka*, neuropatia nerwu wzrokowego, zaburzenia widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie)
Zaburzenia ucha i błędnika	często	zawroty głowy
	niezbyt często	głuchota, szumy uszne, niedosłuch, zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca	niezbyt często	tamponada serca*, zatrzymanie krążenia i oddechu*, zatrzymanie serca, wstrząs kardiogeny, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, dławica piersiowa niestabilna, rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4.), niewydolność serca, hipokineza komór, obrzęk płuc i ostry obrzęk płuc, zahamowanie zatokowe, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, częstoskurcz, częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz nadkomorowy, zaburzenia rytmu serca, migotanie przedsionków, kołatania

Klasyfikacja narządów	Częstość	Działania niepożądane
		serca
	rzadko	wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca, zapalenie osierdzia*, arytmia komorowa*, częstoskurcz komorowy*
Zaburzenia naczyniowe	często	niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne związane z pozycją ciała, zapalenie żył, krwiaki, nadciśnienie tętnicze
	niezbyt często	krwotok śródmózgowy, zapalenie naczyń, udar mózgowy, nadciśnienie płucne, wybroczyny, siniaki, plamica, odbarwienie żył, poszerzenie żył, krwawienie z ran, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	duszność
	często	duszność powysiłkowa, krwawienie z nosa, kaszel, wodnisty wyciek z nosa
	niezbyt często	niewydolność oddechowa*, zapalenie płuc*, zatorowość płucna*, nadciśnienie płucne*, śródmiąższowe zapalenie płuc*, ostra rozlana naciekowa choroba płuc*, krwawienie płucne pęcherzykowe*, zatrzymanie oddychania, niedotlenienie, przekrwienie płuc, wysięk opłucnowy, astma, zasadowica oddechowa, przyspieszony oddech, sapanie, przekrwienie nosa, chrypka, zapalenie śluzówki nosa, hiperwentylacja, duszność zmuszająca do zajęcia pozycji wyprostnej (orthopnoe), ból klatki piersiowej, ból zatok, ściskanie w gardle, kaszel z odkrztuszaniem
	rzadko	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)*, zatorowość obwodowa*
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	wymioty, biegunka, nudności, zaparcia
	często	bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, luźne stolce, bóle w nadbrzuszu, wzdęcie z oddawaniem nadmiernej ilości gazów, rozdęcie brzucha, czkawka, owrzodzenie jamy ustnej, ból gardła i krtani, suchość w ustach
	niezbyt często	niedokrwienne zapalenie jelita grubego*, ostre zapalenie trzustki, porażenna niedrożność jelit, zapalenie jelita grubego związane z przyjmowaniem antybiotyków, zapalenie jelita grubego, krwawe wymioty, biegunka krwista, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienia z odbytu, zapalenie jelit, zaburzenia połykania, dyskomfort w jamie brzusznej, odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, zaburzenie motoryki żołądka i jelit, ból w jamie ustnej, odruchy wymiotne, zmiany czynności jelit, ból śledziony, zapalenie przełyku, zapalenie żołądka, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, ból żołądka i jelit, krwawienie z dziąseł, ból dziąseł, przepuklina rozworu przełykowego, zespół jelita drażliwego, wybroczyny na śluzówkach jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny, obłożenie języka, odbarwienie języka, trudności w oddawaniu stolca
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	zapalenie wątroby, krwotok wątrobowy, hipoproteinemia, hiperbilirubinemia
	rzadko	niewydolność wątroby*

Klasyfikacja narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	wysypka
	często	obrzęk okołoooczodołowy, pokrzywka, wysypka z towarzyszącym świądem, świąd, rumień, zwiększona potliwość, suchość skóry, wyprysk
	niezbyt często	zespół Stevens-Johnson'a*, toksyczna martwica rozplywna naskórka*, wysypka rumieniowata, reakcje nadwrażliwości na światło, siniaki, uogólniony świąd, wysypka plamkowa, wysypka grudkowata, łuszczyca, wysypka uogólniona, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, zapalenie skóry, łysienie, zmiany płytki paznokcia, odbarwienie skóry, atopowe zapalenie skóry, nieprawidłowa struktura włosów, potówka czerwona, nocne poty, odleżyny, rybia łuska, guzki na skórze
	rzadko	ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką (zespół Sweet'a), wysypka naczyniowa (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo często	bóle mięśni
	często	osłabienie siły mięśniowej, bóle mięśniowo-kostne, ból kończyn, kurcze mięśni, bóle stawów, bóle kostne, ból pleców, obrzęki obwodowe
	niezbyt często	kurcze mięśniowe, drgania mięśniowe lub uczucie ciężkości, sztywność mięśni, obrzęk stawów, sztywność stawów, bóle pośladków, obrzęki, ból szczęki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	zaburzenie czynności nerek, utrudnione i bolesne oddawanie moczu
	niezbyt często	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, skąpomocz, kolka nerkowa, krwimocz, białkomocz, zatrzymanie moczu, częste oddawanie moczu, utrudnione oddawanie moczu, ból w okolicy lędźwiowej, nietrzymanie moczu, nagłe parcie na mocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	ból jąder, zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	zmęczenie, gorączka
	często	astenia, osłabienie, letarg, dreszcze, złe samopoczucie, objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe, ból w klatce piersiowej, ból, obrzęk
	niezbyt często	upadek, krwawienia z błon śluzowych, zapalenie błon śluzowych, neuralgia, zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie po wynacznieniu, rumień w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zimna, uczucie ucisku w klatce piersiowej, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w pachwinie, ściskanie w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	często	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi

Klasyfikacja narządów	Częstość	Działania niepożądane
e	niezbyt często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy i amylazy we krwi, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zmniejszenie liczby erytrocytów we krwi, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie stężenia dwuwęglanów we krwi, zaburzenia rytmu serca, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi, zwiększenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	niezbyt często	powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego, ból wywołany wprowadzaniem cewnika naczyniowego, krwawienie wywołane wprowadzaniem cewnika naczyniowego, oparzenia

* z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Zestawienie danych o bezpieczeństwie stosowania u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim

Poniższa tabela prezentuje dane o bezpieczeństwie stosowania otrzymane na podstawie wyników badania z udziałem 340 pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali w prospektywnym badaniu klinicznym III fazy bortezomib (1,3 mg/m² pc.) w skojarzeniu z melfalanem (9 mg/m² pc.) i prednizonem (60 mg/m² pc.).

Podsumowując, profil bezpieczeństwa pacjentów leczonych bortezomibem stosowanym w monoterapii był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów leczonych bortezomibem, podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

Tabela 21. Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku, obserwowane w trakcie leczenia u ≥10% pacjentów leczonych bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	MPB, n=340			MP, n=337		
	Suma n (%)	Stopień toksyczności		Suma n (%)	Stopień toksyczności	
		3, n (%)	≥4, n (%)		3, n (%)	≥4, n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
półpasiec	39 (11)	11 (3)	0 (0)	9 (3)	4 (1)	0 (0)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
małopłytkowość	164 (48)	60 (18)	57 (17)	140 (42)	48 (14)	39 (12)
neutropenia	160 (47)	101 (30)	33 (10)	143 (42)	77 (23)	42 (12)
anemia	109 (32)	41 (12)	4 (1)	156 (46)	61 (18)	18 (5)
leukopenia	108 (32)	64 (19)	8 (2)	93 (28)	53 (16)	11 (3)
limfopenia	78 (23)	46 (14)	17 (5)	51 (15)	26 (8)	7 (2)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
anoreksja	64 (19)	6 (2)	0 (0)	19 (6)	0 (0)	0 (0)
Zaburzenia psychiczne						
bezsensowność	35 (10)	1 (<1)	0 (0)	21 (6)	0 (0)	0 (0)
Zaburzenia układu nerwowego						
neuropatie obwodowe	156 (46)	42 (12)	2 (1)	4 (1)	0 (0)	0 (0)
nerwobóle	117 (34)	27 (8)	2 (1)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
parestezje	42 (12)	6 (2)	0 (0)	4 (1)	0 (0)	0 (0)
Zaburzenia żołądka i jelit						
nudności	134 (39)	10 (3)	0 (0)	70 (21)	1 (<1)	0 (0)
biegunka	119 (35)	19 (6)	2 (1)	20 (6)	1 (<1)	0 (0)
wymioty	87 (26)	13 (4)	0 (0)	41 (12)	2 (1)	0 (0)
zaparcia	77 (23)	2 (1)	0 (0)	14 (4)	0 (0)	0 (0)
bóle nadbrzusza	34 (10)	1 (<1)	0 (0)	20 (6)	0 (0)	0 (0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
wysypka	38 (11)	2 (1)	0 (0)	7 (2)	0 (0)	0 (0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
zmęczenie	85 (25)	19 (6)	2 (1)	48 (14)	4 (1)	0 (0)
astenia	54 (16)	18 (5)	0 (0)	23 (7)	3 (1)	0 (0)
gorączka	53 (16)	4 (1)	0 (0)	19 (6)	1 (<1)	1 (<1)

Uczynnienie wirusa półpaśca

U pacjentów przyjmujących bortezomib należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim całkowita częstość reaktywacji wirusa półpaśca była częstsza w grupie pacjentów leczonych MPB w porównaniu ze skojarzoną terapią MP (częstość uczynnienia wirusa wynosiła odpowiednio 14% w porównaniu z 4%). Leki przeciwwirusowe zastosowano profilaktycznie u 26% pacjentów grupy terapeutycznej MPB. Częstość występowania półpaśca u pacjentów z grupy terapeutycznej MPB, którzy nie otrzymali leków przeciwwirusowych wynosiła 17% w porównaniu z 3% w przypadku pacjentów profilaktycznie przyjmujących takie leki.

4.2 Melfalan w skojarzeniu z prednizonem (MP)

Od 1960 roku standardowym leczeniem szpiczaka mnogiego są protokoły cytostatyczne oparte na kombinacji melfalanu i prednizonu (MP), pozwalające na uzyskanie przez 50% leczonych czasu przeżycia rzędu 29 do 37 miesięcy. Program MP jest standardowym leczeniem dla chorych po 70 r.ż., niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej i transplantacji komórek macierzystych oraz dla młodszych chorych z małą masą nowotworu i przeciwwskazaniami do intensywnego leczenia. Na pojedynczy cykl chemioterapii składają się melfalan i prednizon podawane przez 7 dni, powtarzane co 4-6 tyg. w zależności od stanu chorego i wydolności układu krwiotwórczego. W przypadku chorych z niewydolnością szpiku (małopłytkowość, neutropenia), w złym stanie ogólnym lub bardzo zaawansowanych wiekiem stosuje się leczenie tylko jednym lekiem - prednizonem, a po ewentualnej stabilizacji stanu ogólnego wprowadzany jest program MP.⁸¹

Badania kliniczne wykazały, że leczenie melfalanem w skojarzeniu z prednizonem jest skuteczniejsze i bezpieczniejsze w porównaniu do schematów opartych na deksametazonie. Program MP rekomendowany jest przez Polską Unię Onkologii w I linii leczenia chorych z MM w wieku >70 lat niekwalifikujących się do transplantacji komórek macierzystych oraz przez NCCN również w leczeniu chorych niekwalifikujących się do przeszczepu.^{3,20}

4.2.1 Melfalan (Alkeran™)

4.2.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące melfalanu (Alkeran™, GlaxoSmithKline). Dane dotyczące analizowanego leku opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie internetowej <http://onkologia-online.pl>.⁸²

Tabela 22. Zestawienie danych dotyczących melfalanu.

Nazwa międzynarodowa	melphalan
Nazwa handlowa	Alkeran™
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	analogi iperytu azotowego (L01AA03)
Postać	tabletki powlekane, 2mg
Skład jakościowy i ilościowy	2 mg melfalanu
Data dopuszczenia do obrotu	25.03.1977
Data przedłużenia pozwolenia	29.06.1999
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	6/Z, R/2835
Podmiot odpowiedzialny	GlaxoSmithKline Export Ltd 980 Great West Road Brentford, Middlesex, TW8 9GS Wielka Brytania

4.2.1.2 Mechanizm działania

Melfalan jest dwufunkcyjnym związkiem alkilującym. Utworzenie przez każdą z dwóch grup bis-2-chloroetylowych karbonyowych związków pośrednich umożliwia alkilację poprzez kowalencyjne ich związanie z występującymi w DNA w cząsteczce guaniny w pozycji 7 atomami azotu, co prowadzi do powstania wiązań krzyżowych pomiędzy dwoma łańcuchami DNA i do zahamowania podziałów komórkowych.

4.2.1.3 Zarejestrowane wskazania

Melfalan wskazany jest w leczeniu szpiczaka mnogiego i zaawansowanych stadiów gruczolakoraka jajnika.

Melfalan może być stosowany w leczeniu raka piersi i czerwienicy prawdziwej.

4.2.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Melfalan jest lekiem cytotoksycznym należącym do grupy związków alkilujących. Lek powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu nowotworów tego rodzaju związkami. Ze względu na hamujący wpływ melfalanu na czynność szpiku kostnego, podczas leczenia należy kontrolować morfologię krwi i w razie konieczności modyfikować dawkowanie leku. Wchłanianie melfalanu po podaniu doustnym jest zróżnicowane. Osiągnięcie potencjalnie

terapeutycznego stężenia leku w osoczu może wymagać ostrożnego zwiększania dawki aż do wystąpienia objawów zahamowania czynności szpiku kostnego.

Szpiczak mnogi

Z powodu stosowania wielu schematów leczenia szpiczaka mnogiego, w celu uzyskania szczegółowej informacji należy korzystać z danych znajdujących się w specjalistycznym piśmiennictwie naukowym. Podawanie melfalanu w skojarzeniu z prednizonem jest skuteczniejsze niż stosowanie wyłącznie melfalanu. Terapię obydwoma lekami prowadzi się zwykle z przerwami. Typowy schemat doustnego dawkowania leku to 0,15 mg/kg m.c./dobę w dawkach podzielonych przez 4 dni, powtarzany co sześć tygodni. Podawanie leku dłużej niż rok pacjentom reagującym na leczenie nie dawało lepszych wyników terapeutycznych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Mimo, że melfalan często podaje się osobom w podeszłym wieku stosując konwencjonalne dawkowanie, brak jest specyficznych danych dotyczących podawania leku takim pacjentom.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Klirens melfalanu jest zmienny, ale zmniejsza się u pacjentów z niewydolnością nerek. Dostępne dane farmakokinetyczne nie dają podstaw do bezwzględnego zmniejszenia dawki melfalanu u pacjentów z niewydolnością nerek. Należy jednak rozważyć podawanie zmniejszonej dawki początkowej do czasu określenia tolerancji na lek.

Dzieci

Melfalan w konwencjonalnym zakresie dawkowania jest bardzo rzadko wskazany w leczeniu dzieci, nie istnieje zatem możliwość podania szczegółowych wytycznych co do dawkowania leku.

4.2.1.5 Przeciwwskazania

Preparatu melfalanu nie należy stosować w przypadku pacjentów wykazujących nadwrażliwość na melfalan.

4.2.1.6 Przedawkowanie

Objawy

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności, wymioty oraz biegunka są najczęściej występującymi objawami ostrego doustnego przedawkowania. Głównym efektem toksycznego działania preparatu melfalanu jest zahamowanie czynności szpiku kostnego, prowadzące do leukopenii, małopłytkowości oraz niedokrwistości.

Postępowanie

Nie istnieje swoiste antidotum. Należy ściśle monitorować morfologię krwi aż do chwili powrotu do zdrowia, ale nie krócej niż przez 4 tygodnie od momentu przedawkowania leku. Trzeba także zastosować leczenie ogólnie wzmacniające, a gdy jest to niezbędne – również przetoczenie krwi lub płytek krwi. Należy rozważyć hospitalizację pacjenta, podawanie osłonowe leków przeciwinfekcyjnych oraz zastosowanie hematologicznych czynników wzrostu.

4.2.1.7 Działania niepożądane

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest zahamowanie czynności szpiku kostnego, prowadzące do leukopenii i małopłytkowości. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i wymioty, pojawiają się u ok. 30% pacjentów otrzymujących standardowe dawki melfalanu. Zapalenie jamy ustnej występuje rzadko podczas stosowania konwencjonalnych dawek leku. U pacjentów otrzymujących lek opisano sporadyczne przypadki reakcji alergicznych na melfalan, takie jak: pokrzywka, obrzęk, wysypka skórna oraz wstrząs anafilaktyczny. Reakcje te mogą wystąpić głównie podczas podawania leku w postaci dożylniej, na początku lub podczas trwania terapii. Odnotowano również nieliczne przypadki zatrzymania czynności serca związane z tymi reakcjami. Melfalan hamuje czynność jajników u kobiet przed okresem menopauzy, co przejawia się brakiem miesiączki u znacznej liczby tych pacjentek. Zarejestrowano sporadyczne występowanie wysypki grudkowo-plamistej oraz świądu skóry. Opisywano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc i zwłóknienia płuc. Istnieją doniesienia o przypadkach zwłóknienia płuc prowadzącego do zgonu. Istnieją również kazuistyczne opisy niedokrwistości hemolitycznej, występującej w wyniku leczenia melfalanem. Istnieją doniesienia o łysieniu, ale występuje ono wyjątkowo rzadko przy standardowym dawkowaniu. Opisywano zaburzenia wątrobowe z nieprawidłowymi wartościami testów wątrobowych, zapaleniem wątroby i żółtaczką. Przemijający znamieny wzrost stężenia mocznika w osoczu krwi stwierdza się w początkowym okresie leczenia melfalanem chorych na szpiczaka mnogiego z uszkodzeniem nerek.

4.2.2 Prednizon (Encorton®)

4.2.2.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące prednizonu (Encorton®, Polfa Pabianice S.A.). Dane dotyczące prednizonu opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).⁸³

Tabela 23. Zestawienie danych dotyczących prednizonu.

Nazwa międzynarodowa	prednisone
Nazwa handlowa	Encorton®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	glikokortykosteroidy (H02AB07)
Postać	tabletki: 1mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg
Skład jakościowy i ilościowy	1 mg, 5 mg, 10 mg lub 20 mg prednizonu; odpowiednio 57,4 mg, 82,6 mg, 165,2 mg, 155,2 mg laktozy jednowodnej
Data dopuszczenia do obrotu	28.08.1990 (1 i 5 mg); 04.03.1999 (10 i 20 mg)
Data przedłużenia pozwolenia	15.12.2004
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	R/1706 (1 mg) , R/2970 (5 mg), 4053 (10 mg), 4054 (20 mg)
Podmiot odpowiedzialny	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice

4.2.2.2 Mechanizm działania

Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu, związkami nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu – prednizolon - glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów liposomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów, jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A₂ uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy. Ponadto prednizolon wykazuje działanie immunosupresyjne, wpływa na gospodarkę wodno-elektrolitową, hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania kortykosteroidów i androgenów w korze nadnerczy, nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów, zwiększa dostępność glukozy, nasila lipolizę i uwalnianie kwasów tłuszczowych, zaburza tworzenie kości i nasila ich resorpcję, zmniejsza stężenie wapnia w osoczu, nasila działanie endo- i egzogennych amin katecholowych.

4.2.2.3 Zarejestrowane wskazania

Choroby układu endokrynnego: niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne pochodne mogą być stosowane z mineralokortykoidami), wrodzona hiperplazja nadnerczy, hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową, zapalenie tarczycy (nieropne).

Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia: kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, choroba posurowicza, reakcje nadwrażliwości na leki, całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa.

Kolagenozy (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące): ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie skórno-mięśniowe (u dzieci glikokortykosteroidy mogą być lekiem z wyboru), toczeń rumieniowaty układowy.

Choroby skóry i błon śluzowych: złuszczone zapalenie skóry, opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry, ciężkie łojotokowe zapalenie skóry, ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona), ziarniniak grzybiasty, pęcherzyca, ciężka łuszczyca.

Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane): wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna.

Choroby układu krwiotwórczego: niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna), niedokrwistość aplastyczna wrodzona, niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonych krwinek, małopłytkowość wtórna u dorosłych, idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych.

Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym): białaczka i chłoniaki u dorosłych, ostra białaczka u dzieci.

Zespół nerczycowy: glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom.

Choroby neurologiczne: stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia.

Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne): zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie naczyńki i siatkówki, rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka, zapalenie nerwu wzrokowego, współczulne zapalenie naczyńki, zapalenie przedniego odcinka oka, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki (niezwiązane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym), alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki,

Choroby układu oddechowego: beryloza, zespół Löfflera, zachłystowe zapalenie płuc, objawowa sarkoidoza, piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym), astma oskrzelowa.

Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia): zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczykowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia).

Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego:

ostre i podostre zapalenie kaletki, ostre dnawe zapalenie stawów, ostre nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna, pourazowe zapalenie kości i stawów, zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów, zapalenie nadkłykcia.

Inne: gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym), włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego

4.2.2.4 Dawkowanie i sposób podania

Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia – o 2 do 5 mg co 2-7 dni. Prednizon podawany w dawce do 40 mg/d przez okres krótszy niż 7 dni można odstawić bez ryzyka zahamowania osi przysadka-nadnercza. W celu zmniejszenia ryzyka zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza zaleca się podawanie leku raz na dobę, w godzinach rannych, ponieważ rano występuje największe wydzielanie endogennych kortykosteroidów. Jednakże, w niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie prednizonu.

Przeciętnie stosowane dawki:

Dorośli i młodzież

5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.

Dzieci

2 mg/kg m.c. na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin lub w dawce jednorazowej.

Białaczka, nowotwory

Dzieci: przez pierwsze 2 lub 3 tygodnie: 0,5 mg/kg m.c. lub 15 mg/m² p.c. 4 razy na dobę; następnie 0,375 mg/kg m.c. lub 11,25 mg/m² p.c. 4 razy na dobę przez 4 do 6 tygodni.

4.2.2.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na prednizon lub którykolwiek składnik preparatu oraz układowe zakażenie grzybicze.

4.2.2.6 Przedawkowanie

Nawet bardzo duże dawki kortykosteroidów nie powodują zwykle objawów ostrego przedawkowania. Brakuje doniesień na temat ostrego zatrucia tymi związkami. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może powodować bardzo liczne zaburzenia, charakterystyczne dla nadmiernej aktywności hormonów kory nadnerczy, w tym zaburzenia psychiczne, nieprawidłowe odkładanie się tkanki tłuszczowej, retencję płynów, zwiększenie masy ciała, nadmierne owłosienie, trądzik, rozstępy skórne, wzrost ciśnienia krwi, zaburzenia odporności, osteoporozę, wrzód trawienny. W ostrym przedawkowaniu zaleca się opróżnienie żołądka poprzez wymioty lub płukanie. Nie ma swoistego antidotum. Leczenie ostrego przedawkowania polega na podtrzymaniu czynności życiowych.


4.2.2.7 Działania niepożądane

Krótkotrwałe stosowanie prednizonu, podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko w wyjątkowych przypadkach prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko działań niepożądanych, podanych poniżej dotyczy przede wszystkim pacjentów, otrzymujących prednizon długotrwałe.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: osłabienie mięśni; miopatia steroidowa (częściej występuje u kobiet, zwykle rozpoczyna się od mięśni obręczy biodrowej i rozszerza się na proksymalne mięśnie barku i ramienia, rzadko dotyczy mięśni oddechowych), utrata masy mięśniowej, osteoporoza, kompresyjne złamania kręgosłupa, aseptyczna martwica głowy kości udowej i ramiennej, patologiczne złamania kości długich.

Zburzenia żołądka i jelit: wrzód trawienny i jego następstwa: perforacje, krwawienia; perforacje jelita grubego lub cienkiego, szczególnie u pacjentów ze stanem zapalnym w obrębie jelit; zapalenie trzustki; wzdęcia; wrzodziejące zapalenie przełyku; zaburzenia trawienia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rozstępy skórne, trądzik, zaburzone gojenie ran; wybroczyny i wylewy krwawe; rumień; nasilone pocenie; alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy



Zaburzenia układu nerwowego: wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarcza zastoinową (guz mózgu rzekomy – najczęściej u dzieci, zwykle po zbyt szybkim zmniejszeniu dawki, objawami są bóle głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie); drgawki; zawroty głowy; bóle głowy

Zaburzenia endokrynologiczne: wtórna niedoczynność kory nadnerczy i przysadki (u pacjentów leczonych dawkami powyżej 5 mg/d), szczególnie w sytuacjach stresowych, jak choroba, uraz, zabieg operacyjny, zespół Cushinga; zahamowanie wzrostu u dzieci; zaburzenia cyklu miesięczkowego; zmniejszona tolerancja węglowodanów, ujawnienie cukrzycy i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę i doustne leki hipoglikemizujące u pacjentów z jawną cukrzycą; hirsutyzm.

Zaburzenia oka: zaćma podtorebkowa tylna (2,5 do 60% pacjentów, najczęściej a według wielu doniesień tylko u dzieci; może cofnąć się po zaprzestaniu leczenia, lub konieczne może być leczenie chirurgiczne); wzrost ciśnienia śródgałkowego; jaskra (zwykle po leczeniu trwającym co najmniej 1 rok); wytrzeszcz.

Zaburzenia psychiczne: najczęściej pojawiają się w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia; mogą wystąpić objawy schizofrenii, manii lub majaczenie; występują u 15 do 50% pacjentów; są zależne od dawki, występują najczęściej u pacjentów leczonych dawkami 40 mg prednizonu na dobę; najbardziej podatne na wystąpienie objawów są kobiety i pacjenci z toczniem rumieniowatym.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: ujemny bilans azotowy, hiperglikemia, glukozuria, wzrost masy ciała, zwiększone łaknienie.

Zaburzenia naczyń: zespoły zakrzepowo-zatorowe.

Inne: reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość, nudności, złe samopoczucie, zaburzenia snu, retencja sodu, retencja płynów, zastoinowa niewydolność krążenia, utrata potasu, nadciśnienie, zasadowica hipokaliemiczna.

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:⁸⁴


- przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes, PROs*; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival, DFS*; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival, PFS*) lub czas do progresji (ang. *time to progression, TTP*; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).**

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial, RCT*) oraz zgodnie z wytycznymi FDA i AOTM wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*);
- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival, PFS*);
- czas do progresji choroby (ang. *time to progression, TTP*);
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival, DFS*);
- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival, EFS*)
- przeżycie po progresji choroby;
- zgony;
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia (ang. *quality of life, QoL*).

**Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.



Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów;
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

6 Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej AOTM

Nie zidentyfikowano odpowiednich rekomendacji Rady Konsultacyjnej (Rady Przejrzystości) AOTM dotyczących I linii leczenia szpiczaka mnogiego za pomocą talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem lub innymi lekami oraz za pomocą terapii skojarzonej melfalanu i prednizonu lub bortezomibu, melfalanu i prednizonu. Odnaleziono jedynie rekomendacje dotyczące II linii leczenia szpiczaka mnogiego za pomocą lenalidomidu i bortezomibu.

8 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania talidomidu (Thalidomide Celgene®, Celgene) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej w porównaniu z terapią skojarzoną melfalanem i prednizonem oraz dodatkowo z terapią skojarzoną bortezomibem, melfalanem i prednizonem. Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 24. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 65 lat z nieleczonym szpiczakiem mnogim chorzy z nieleczonym szpiczakiem mnogim niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> talidomid (Thalidomide Celgene®, Celgene) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> melfalan w skojarzeniu z prednizonem
Komparator dodatkowy (C ₁)	<ul style="list-style-type: none"> bortezomib (Velcade®, Janssen-Cilag) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>, TTP) przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS) przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS) przeżycie po progresji choroby zgony odpowiedź na leczenie jakość życia (ang. <i>quality of life</i>, QoL) <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane łącznie zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania szpiczaka mnogiego wg Durie i Salmona.....	11
Tabela 2. Liczba zachorowań (1) i liczba zgonów (2) na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2009 w Polsce.	15
Tabela 3. Stopnie zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego wg ISS.....	17
Tabela 4. Kryteria diagnostyczne szpiczaka plazmocytoowego.....	21
Tabela 5. Schematy skojarzone z talidomidem.....	23
Tabela 6. Częstość wykonywania badań kontrolnych u chorych na MM.....	24
Tabela 7. Kryteria odpowiedzi na leczenie.....	25
Tabela 8. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego.....	30
Tabela 9. Podsumowanie opinii i rekomendacji dotyczących stosowania talidomidu i innych leków* w I linii leczenia szpiczaka mnogiego.	35
Tabela 10. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.....	38
Tabela 11. Zalecane modyfikacje dawek talidomidu w związku z występującą neuropatią w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego.	40
Tabela 12. Częstość działań niepożądanych – talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.....	42
Tabela 13. Porównanie zaburzeń hematologicznych wywoływanych przez terapie skojarzone melfalan, prednizon (MP) oraz melfalan, prednizon, talidomid (MPT) w ramach badania IFM 99-06.....	43
Tabela 14. Podsumowanie możliwości zastosowania różnych terapii w I linii leczenia MM u starszych chorych lub niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.....	47
Tabela 15. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.....	49
Tabela 16. Zalecane* modyfikacje dawkowania u pacjentów z neuropatią związaną z przyjmowaniem bortezomibu.	51
Tabela 17. Zalecane dostosowywanie dawki początkowej bortezomibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.....	52
Tabela 18. Zalecane dostosowywanie dawki początkowej bortezomibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.....	53
Tabela 19. Modyfikacje dawkowania podczas kolejnych cykli.....	54
Tabela 20. Działania niepożądane u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie postacią szpiczaka mnogiego.	56
Tabela 21. Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku, obserwowane w trakcie leczenia u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.....	61
Tabela 22. Zestawienie danych dotyczących melfalanu.	63
Tabela 23. Zestawienie danych dotyczących prednizonu.....	66
Tabela 24. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	75

Spis rysunków

Rysunek 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2009 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2010-2015 w Polsce.....	15
Rysunek 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2009 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2010-2015 w Polsce.....	16
Rysunek 3. Algorytm postępowania u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym wg zaleceń PUO.....	27
Rysunek 4. Algorytm postępowania u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym na podstawie opracowania Szczeklik 2010.	28

Piśmiennictwo

- ¹ Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTM; kwiecień 2009). www.aotm.gov.pl [27.04.2012].
- ² Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010.. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
- ³ Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytowy i inne dyskrazje plazmocytowe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Zalecenia 2009. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [07.05.2012].
- ⁴ Uchwała nr 54/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.
- ⁵ Jurczyszyn A. Epidemiologia, diagnoza i objawy szpiczaka mnogiego. Kraków 2011.
- ⁶ Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:25-35.
- ⁷ Ailawadhi S, Aldoss IT, Yang D, Razavi P, Cozen W, Sher T, Chanan-Khan A. Outcome disparities in multiple myeloma: a SEER-based comparative analysis of ethnic subgroups. *Br J Haematol.* 2012 Apr 26. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09124.x.
- ⁸ Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Morgan G, Comenzo R, Sonneveld P, Kumar S, Hajek R, Giralt S, Bringhen S, Anderson KC, Richardson PG, Cavo M, Davies F, Bladé J, Einsele H, Dimopoulos MA, Spencer A, Dispenzieri A, Reiman T, Shimizu K, Lee JH, Attal M, Boccadoro M, Mateos M, Chen W, Ludwig H, Joshua D, Chim J, Hungria V, Turesson I, Durie BG, Lonial S; IMWG. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia.* 2009 Oct;23(10):1716-30.
- ⁹ Harousseau JL, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v155-7.
- ¹⁰ Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, Yong K, Cook G, Feyler S, Davies F, Morgan G, Cavenagh J, Low E, Behrens J; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol.* 2011 Jul;154(1):32-75.
- ¹¹ Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://epid.coi.waw.pl/krn/> [27.04.2012].
- ¹² Mileszkin L, Prince HM. The adverse prognostic impact of advanced age in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2005;46:951-66.
- ¹³ Greipp P, San Miguel J, Durie B i wsp. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
- ¹⁴ Dewald G, Therneau T, Larson D i wsp. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood* 2005;106:3553-8.
- ¹⁵ Jurczyszyn A, Skotnicki A. Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego. *Współczesna Onkologia* 2007;11:186-194.
- ¹⁶ Moreau P, Facon T, Leleu T i wsp. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood* 2002;100:1579-83.

- ¹⁷ Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2521-6.
- ¹⁸ PCE Oncology e-Rounds. Multiple myeloma: treatment options for refractory or relapsed disease.
- ¹⁹ Kaya H, Peressini B, Jawed I, Martincic D, Elaimy AL, Lamoreaux WT, Fairbanks RK, Weeks KA, Lee CM. Impact of age, race and decade of treatment on overall survival in a critical population analysis of 40,000 multiple myeloma patients. *Int J Hematol*. 2012 Jan;95(1):64-70.
- ²⁰ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 1.2012.
- ²¹ NICE technology appraisals; www.nice.org.uk [27.04.2012]
- ²² National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance TA228: Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma. Lipiec 2011.
- ²³ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance TA171: Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy. Październik 2010.
- ²⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance TA129: Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma. Październik 2010.
- ²⁵ Engelhardt M, Kleber M, Udi J, Wäsch R, Spencer A, Patriarca F, Knop S, Bruno B, Gramatzki M, Morabito F, Kropff M, Neri A, Sezer O, Hajek R, Bunjes D, Boccadoro M, Straka C, Cavo M, Polliack A, Einsele H, Palumbo A. Consensus statement from European experts on the diagnosis, management, and treatment of multiple myeloma: from standard therapy to novel approaches. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(8):1424-43.
- ²⁶ International Network of Agencies for Health Technology Assessment; <http://www.inahta.org/> [07.05.2012].
- ²⁷ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. <https://www.iqwig.de/index.2.en.html> [07.05.2012].
- ²⁸ German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information. <http://www.dimdi.de/static/de/index.html> [07.05.2012].
- ²⁹ The German Health Care System and the Federal Joint Committee. <http://www.g-ba.de/> [07.05.2012].
- ³⁰ Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment. <http://hta.lbg.ac.at/en/index.php> [07.05.2012].
- ³¹ Gesundheit Österreich GmbH. <http://www.fgoe.org/health-promotion/infos> [07.05.2012].
- ³² Agency for Healthcare Research and Quality. <http://www.ahrq.gov/> [07.05.2012].
- ³³ VA Technology Assessment Program. <http://www.va.gov/vatap> [07.05.2012].
- ³⁴ Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1026 [07.05.2012].
- ³⁵ National Horizon Scanning Centre <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/> [07.05.2012].
- ³⁶ NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment. <http://www.hta.ac.uk/> [07.05.2012].
- ³⁷ Quality Improvement Scotland. <http://www.healthcareimprovementscotland.org/home.aspx> [07.05.2012].
- ³⁸ Scottish Medicines Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [07.05.2012].
-

-
- 39 Health Information and Quality Authority. <http://www.hiqa.ie/> [07.05.2012].
- 40 Haute Autorité de Santé. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil [07.05.2012].
- 41 Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. <http://cedit.aphp.fr/> [07.05.2012].
- 42 Swedish Council on Health Technology Assessment. <http://www.sbu.se/sv/> [07.05.2012].
- 43 Belgian Federal Health Care Knowledge Centre. http://www.kce.fgov.be/index_en.aspx?SGREF=5211 [07.05.2012].
- 44 Finnish Office for Health Technology Assessment. <http://finohta.stakes.fi/FI/index.htm> [07.05.2012].
- 45 State Health Care Accreditation Agency under the Ministry of Health of the Republic of Lithuania. <http://www.vaspvt.gov.lt/en> [07.05.2012].
- 46 Medical Technology Unit - Swiss Federal Office of Public Health. <http://www.bag.admin.ch/aktuell/> [07.05.2012].
- 47 Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. <http://www.kunnskapscenteret.no/Home> [07.05.2012].
- 48 College voor Zorgverzekeringen. <http://www.cvz.nl/> [07.05.2012].
- 49 Gezondheidsraad. <http://www.gezondheidsraad.nl/> [07.05.2012].
- 50 The Medical and Health Research Council of The Netherlands. <http://www.zonmw.nl/en/> [07.05.2012].
- 51 HTA & Health Services Research. <http://www.mtv.rm.dk> [07.05.2012].
- 52 Danish Centre for Health Technology Assessment. <http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx> [07.05.2012].
- 53 Danish Institute for Health Services Research. <http://dsi.dk/> [07.05.2012].
- 54 Basque Office for Health Technology Assessment. <http://www.osanet.euskadi.net/osteba/es> [07.05.2012].
- 55 Galician Agency for Health Technology Assessment. http://www.sergas.es/MostrarContidos_Portais.aspx?IdPaxina=60538 [07.05.2012].
- 56 Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. <http://www.madrid.org/lainentralgo> [07.05.2012].
- 57 Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality. <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/html/ca/Du8/index.html> [07.05.2012].
- 58 Andalusian Agency for Health Technology Assessment. <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/aetsa/> [07.05.2012].
- 59 Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. http://www.isciii.es/htdocs/en/investigacion/Agencia_quees.jsp [07.05.2012].
- 60 The Agency for Regional Healthcare. <http://www.agenas.it/> [07.05.2012].
- 61 HTA Unit in A. Gemelli Teaching Hospital. <http://www.policlinicogemelli.it/area/?s=206> [07.05.2012].
- 62 L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. <http://www.inesss.qc.ca/> [07.05.2012].
- 63 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.cadth.ca> [07.05.2012].
- 64 Medical Advisory Secretariat. <http://www.hqontario.ca/en/mas/mas.html> [07.05.2012].
- 65 Institute of Health Economics. <http://www.ihe.ca> [07.05.2012].
-

- ⁶⁶ Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/> [07.05.2012].
- ⁶⁷ Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy. <http://www.iecs.org.ar> [07.05.2012].
- ⁶⁸ Department of Quality and Patient Safety of the Ministry Health of Chile. <http://www.redsalud.gov.cl> [07.05.2012].
- ⁶⁹ Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical. <http://www.surgeons.org/asernip-s> [07.05.2012].
- ⁷⁰ Adelaide Health Technology Assessment. <http://www.adelaide.edu.au/ahta> [07.05.2012].
- ⁷¹ Medical Services Advisory Committee. <http://www.msac.gov.au> [07.05.2012].
- ⁷² Health Services Assessment Collaboration. <http://www.healthsac.net> [07.05.2012].
- ⁷³ Center for Drug Evaluation. <http://www.cde.org.tw> [07.05.2012].
- ⁷⁴ Health Intervention and Technology Assessment Program. <http://www.hitap.net> [07.05.2012].
- ⁷⁵ Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia. <http://www.myhealthcare.gov.my/en/index.asp> [07.05.2012].
- ⁷⁶ Israel Center for Technology Assessment in Health Care. <http://www.health.gov.il/> [07.05.2012]
- ⁷⁷ Thalidomide Celgene: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf
- ⁷⁸ <http://www.fda.gov/> [09.05.2012]
- ⁷⁹ Revlimid: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf
- ⁸⁰ Velcade: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf
- ⁸¹ <http://hematoonkologia.pl/info-o-chorobach/szpiczak-mnogi-leczenie>
- ⁸² <http://onkologia-online.pl> [09.05.2012]
- ⁸³ <http://www.urpl.gov.pl/> [09.05.2012]
- ⁸⁴ Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.