



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

**Bortezomib, kapecytabina, temozolomid w wybranych
wskazaniach pozarejestacyjnych**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Nr: AOTMiT-BOR-434-11/2015

Data ukończenia: wrzesień 2015

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AL	Ang. Light chain, łańcuchów lekkich (postać amyloidozy)
AR	analiza racjonalizacyjna
auto-HSCT	Autologiczny przeszczep szpiku kostnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	stężenie hemoglobiny
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PLC	placebo
PLT	płytki krwi
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WM	Makroglobulinemia Waldenströma
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. Informacje o wniosku	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.2. Problem zdrowotny.....	12
3.2.1. Nowotwory gruczołów wydzielania wewnętrznego C75	12
3.2.2. Makroglobulinemia Waldenströma	13
3.2.3. Amyloidozą	14
3.3. Technologie alternatywne	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
4. Analiza kliniczna	20
4.1. Metodologia analizy klinicznej.....	20
4.2. Analiza skuteczności	21
5. Analiza ekonomiczna	33
6. Analiza wpływu na budżet	33
7. Kluczowe informacje i wnioski	34
8. Źródła.....	37
9. Załączniki.....	42

1. Informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2015-09-11
PLA.4600.333.2015.DJ

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

- bortezomibum - C88.0 MAKROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖMA
- bortezomibum - C88.9 ZŁOŚLIWE CHOROBY IMMUNOPROLIFERACYJNE, NIEOKREŚLONE
- bortezomibum - E85.8 INNE AMYLOIDOZY
- bortezomibum - E85.9 AMYLOIDOZA, NIEOKREŚLONA
- capecytabinum - C75.9 GRUCZOŁ WYDZIELANIA WEWNĘTRZNEGO, NIEOKREŚLONY
- temozolomidum - C75.9 GRUCZOŁ WYDZIELANIA WEWNĘTRZNEGO, NIEOKREŚLONY

Typ zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Nazwa handlowa leku, nazwa substancji czynnej, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
Bortezomib Accord, Bortezomibum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5055565718339	C88.0 Makroglobulinemia waldenströma C88.9 Złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone E85.8 Inne amyloidozy E85.9 Amyloidoza, nieokreślona
Velcade, Bortezomibum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909990000890	
Velcade, Bortezomibum, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5909990646968	
Capecitabine Adamed, Capecytabinum, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991072988	C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony
Capecitabine Actavis, Capecytabinum, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991003463	
Capecitabine Actavis, Capecytabinum, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991003456	
Capecitalox, Capecytabinum, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5902020926399	
Capecitalox, Capecytabinum, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5902020926405	
Capecitabine Adamed, Capecytabinum, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991072971	
Xalvobin, Capecytabinum, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991017699	
Capecitabine Sandoz, Capecytabinum, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5907626702606	

Capecitabine Sandoz, Capecitabinum, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909991069094	C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony
Vopecidex, Capecitabinum, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991034139	
Vopecidex, Capecitabinum, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991034047	
Xalvobin, Capecitabinum, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991017651	
Capecitabine Fresenius Kabi, Capecitabinum, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991050597	
Capecitabine Fresenius Kabi, Capecitabinum, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991050580	
Cantaloda, Capecitabinum, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991066154	
Capecitabine, Zentiva Capecitabinum, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991055080	
Cantaloda, Capecitabinum, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991066161	
Capecitabine Zentiva, Capecitabinum, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991055073	
Xeloda, Capecitabinum, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909990893416	
Xeloda, Capecitabinum, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909990893515	
Symlođa, Capecitabinum, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991000448	
Symlođa, Capecitabinum, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991000455	
Capecitabine Teva, Capecitabinum, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909990958191	
Capecitabine Teva, Capecitabinum, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909990958184	
Capecitabine Glenmark, Capecitabinum, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991004699	
Capecitabine medac, Capecitabinum, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	4037353015418	
Capecitabine Glenmark, Capecitabinum, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991004736	
Capecitabine medac, Capecitabinum, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	4037353015395	
Capecitabine medac, Capecitabinum, tabl. powl., 300 mg	28 tabl.	4037353015401	
Ecansya, Capecitabinum, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	5909991011239	C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony
Ecansya, Capecitabinum, tabl. powl., 300 mg	60 tabl.	5909991011147	
Ecansya, Capecitabinum, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	5909991011079	
Capecitabine Accord, Capecitabinum, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5055565707548	
Capecitabine Accord, Capecitabinum, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	5055565709153	
Capecitabine Accord, Capecitabinum, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5055565707531	
Coloxet, Capecitabinum, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991013783	
Coloxet, Capecitabinum, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991013646	
Temozolomide Accord, Temozolomidum, kaps. twarde, 180 mg	5 szt. (saszetka)	5055565719374	
Temozolomide Accord, Temozolomidum, kaps. twarde, 180 mg	5 szt. (butelka)	5055565717349	
Temozolomide Accord, Temozolomidum, kaps. twarde, 250 mg	5 szt. (saszetka)	5055565719381	
Temozolomide Accord, Temozolomidum, kaps. twarde, 250 mg	5 szt. (butelka)	5055565717356	
Temozolomide Accord, Temozolomidum, kaps. twarde, 100 mg	5 szt. (saszetka)	5055565719350	
Temozolomide Accord, Temozolomidum, kaps. twarde, 100 mg	5 szt. (butelka)	5055565717325	
Temozolomide Accord, Temozolomidum, kaps. twarde, 140 mg	5 szt. (saszetka)	5055565719367	
Temozolomide Accord, Temozolomidum, kaps. twarde, 140 mg	5 szt. (butelka)	5055565717332	
Temozolomide Accord, Temozolomidum, kaps. twarde, 20 mg	5 szt. (saszetka)	5055565719343	
Temozolomide Accord, Temozolomidum, kaps. twarde, 20 mg	5 szt. (butelka)	5055565717318	
Temozolomide Accord, Temozolomidum, kaps. twarde, 5 mg	5 szt. (saszetka)	5055565719336	
Temozolomide Accord, Temozolomidum, kaps. twarde, 5 mg	5 szt. (butelka)	5055565717301	
Temozolomide Fair-Med., Temozolomidum, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991057701	C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony
Temozolomide Fair-Med., Temozolomidum, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909991057671	
Temozolomide Fair-Med., Temozolomidum, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991057640	
Temozolomide Fair-Med., Temozolomidum, 20 mg	5 kaps.	5909991057602	
Temozolomide Fair-Med., Temozolomidum, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991057794	
Temozolomide Fair-Med., Temozolomidum, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991057572	
Temostad, Temozolomidum, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	5909990805136	
Temostad, Temozolomidum, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	5909990805198	
Temozolomide Glenmark, Temozolomidum, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991061302	
Temostad, Temozolomidum, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	5909990805174	

Temozolomide Glenmark, Temozolomidum, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	5909991061296	C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony	
Temostad, Temozolomidum, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	5909990805150		
Temozolomide Glenmark, Temozolomidum, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	5909991061289		
Temozolomide Glenmark, Temozolomidum, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	5909991061272		
Temostad, Temozolomidum, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	5909990805105		
Temozolomide Glenmark, Temozolomidum, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	5909991061265		
Temostad Temozolomidum, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	5909990805082		
Temozolomide Glenmark, Temozolomidum, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	5909991061258		
Blastomat, Temozolomidum, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991034252		
Blastomat, Temozolomidum, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991034382		
Blastomat, Temozolomidum, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991034429		
Blastomat, Temozolomidum, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991034320		
Blastomat, Temozolomidum, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909991034351		
Blastomat, Temozolomidum, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909991034283		
Temozolomide Teva, Temozolomidum, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	5909990744725		
Temomedac, Temozolomidum, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	4037353010000		
Temozolomide Teva, Temozolomidum, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	5909990744787		
Temomedac, Temozolomidum, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	4037353010017	C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony	
Temozolomide Teva, Temozolomidum, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	5909990746057		
Temozolomide Teva, Temozolomidum, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	5909990744763		
Temozolomide Teva, Temozolomidum, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	5909990744749		
Temomedac, Temozolomidum, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	4037353009998		
Temomedac, Temozolomidum, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	4037353009981		
Temomedac, Temozolomidum, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	4037353009974		
Temozolomide Teva, Temozolomidum, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	5909990744701		
Temomedac, Temozolomidum, kaps. twarde, 5mg	5 kaps.	4037353009967		
Temozolomide Polpharma, Temozolomidum, kaps. twarde, 20 mg	but. (5 szt.)	5909991054724		
Temozolomide Polpharma, Temozolomidum, kaps. twarde, 140 mg	but. (5 szt.)	5909991054922		
Temozolomide Polpharma, Temozolomidum, kaps. twarde, 100 mg	but. (5 szt.)	5909991054823		
Temozolomide Polpharma, Temozolomidum, kaps. twarde, 180 mg	but. (5 szt.)	5909991054953		
Temozolomide Polpharma, Temozolomidum, kaps. twarde, 250 mg	but. (5 szt.)	5909991055004		
Temozolomide Polpharma, Temozolomidum, kaps. twarde, 5 mg	but. (5 szt.)	5909991054687		
Temodal, Temozolomidum, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909990672233		C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony
Temodal, Temozolomidum, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909990672196		
Temodal, Temozolomidum, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909990672172		
Temodal, Temozolomidum, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909990672219		
Temodal, Temozolomidum, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909990672158		
Temodal, Temozolomidum, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909990716999		

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa	Podmiot odpowiedzialny
Bortezomib Accord (bortezom bum)	Accord Healthcare Limited
Velcade (bortezomibum)	Janssen-Cilag International NV
Capecitabine Adamed (capecitabinum)	Adamed Sp. z o.o.
Capecitabine Actavis (capecitabinum)	Actavis Group PTC ehf.
Capecitalox (capecitabinum)	Mylan S.A.S.
Xalvobin (capecitabinum)	Alvogen IPCo S.a.r.l.
Capecitabine Sandoz (capecitabinum)	Sandoz GmbH
Vopecidex (capecitabinum)	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.
Xalvobin (capecitabinum)	Alvogen IPCo S.a.r.l.

Capecitabine Fresenius Kabi (capecitabinum)	Fresenius Kabi Oncology Plc.
Cantaloda (capecitabinum)	Apotex Europe B.V.
Capecitabine Zentiva (capecitabinum)	Zentiva, k.s.
Xeloda (capecitabinum)	Roche Registration Ltd.
Symloida (capecitabinum)	SymPhar Sp. z o.o.
Capecitabine Teva (capecitabinum)	Teva Pharma B.V.
Capecitabine Glenmark (capecitabinum)	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Capecitabine medac (capecitabinum)	medac Gesellschaft fur klinische Specialpreparate mbH
Ecansya (capecitabinum)	Krka, d.d., Novo mesto
Capecitabine Accord (capecitabinum)	Accord Healthcare Ltd.
Coloxet (capecitabinum)	Egis Pharmaceuticals PLC
Temozolomide Accord (temozolomidum)	Accord Healthcare Limited
Temozolomide Fair-Med (temozolomidum)	Fair-Med Healthcare GmbH
Temostad (temozolomidum)	STADA Arzneimittel AG
Temozolomide Glenmark (temozolomidum)	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Blastomat (temozolomidum)	Alvogen IPCo S.a.r.l.
Temozolomide Teva (temozolomidum)	Teva Pharma B.V.
Temomedac (temozolomidum)	medac Gesellschaft fur klinische Specialpreparate mbH
Temozolomide Polpharma (temozolomidum)	Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
Temodal (temozolomidum)	Merck Sharp & Dohme Ltd.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 11.09.2015, znak PLA.4600.333.2015.DJ (data wpływu do AOTMiT 11.09.2015), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego dla leków: bortezomib, kapecytabina, temozolomid.

Tryb zlecenia: na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

3. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy zastosowania następujących substancji czynnych w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych i określonych kodami ICD-10, zgodnie z poniższą listą:

Bortezomib:

- makroglobulinemia Waldenströma C88.0;
- złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone C88.9;
- inne amyloidozy E85.8;
- amyloidoza nieokreślona E85.9.

Kapecytabina:

- gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony C75.9.

Temozolomid:

- gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony C75.9.

W sytuacji, gdy lekarz nie ma możliwości postawienia definitywnej diagnozy (brak wystarczającej informacji klinicznej pozwalającej postawić ścisłą diagnozę), zaleca się zastosowanie ogólniejszego kodu ICD-10 z podgrupy -.9 (nieokreślone). W związku z powyższym w niniejszym raporcie odniesiono się do wskazań opisanych poniższymi kodami ICD-10:

Bortezomib:

- C88 Złośliwe choroby immunoproliferacyjne
 - C88.0 Makroglobulinemia Waldenströma
 - C88.1 Choroba łańcuchów ciężkich alfa
 - C88.2 Choroba łańcuchów ciężkich gamma
 - C88.21 Choroba Franklina
 - C88.3 Choroba immunoproliferacyjna jelita cienkiego
 - C88.31 Chłoniak śródziemnomorski
 - C88.7 Inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne
 - C88.9 Złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone
 - C88.91 Choroba immunoproliferacyjna BNO
- E85 Amyloidoza [Skrobiawica]
 - E85.0 Skrobiawice układowe dziedziczne lub rodzinne, postać nie-neuropatyczna
 - E85.01 Gorączka śródziemnomorska rodzinna

- E85.02 Dziedziczna nefropatia amyloidowa
- E85.1 Skrobiawica układowa dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna
 - E85.11 Polineuropatia amyloidowa (portugalska)
- E85.2 Skrobiawica układowa dziedziczna lub rodzinna, nieokreślona
- E85.3 Wtórne amyloidozy narządowe
 - E85.31 Amyloidoza w toku hemodializy
- E85.4 Zlokalizowane (narządowe) odkładanie się mas skrobiowatych
 - E85.41 Amyloidoza zlokalizowana
- E85.8 Inne amyloidozy
- E85.9 Amyloidoza, nieokreślona

Kapecytabina:

- C75 Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych
 - C75.0 Gruczoł przytarczowy
 - C75.1 Przysadka gruczołowa
 - C75.2 Przewód nosowo-gardłowy
 - C75.3 Szyszynka
 - C75.4 Kłębek szyjny
 - C75.5 Ciała przyaortowe i inne ciała przyzwojowe
 - C75.8 Zajęcie wielu gruczołów dokrewnych, nieokreślone
 - C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony

Temozolomid:

- C75 Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych
 - C75.0 Gruczoł przytarczowy
 - C75.1 Przysadka gruczołowa
 - C75.2 Przewód nosowo-gardłowy
 - C75.3 Szyszynka
 - C75.4 Kłębek szyjny
 - C75.5 Ciała przyaortowe i inne ciała przyzwojowe
 - C75.8 Zajęcie wielu gruczołów dokrewnych, nieokreślone
 - C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony

W związku z szerokim zakresem zlecenia zdecydowano o wykonaniu analizy klinicznej na podstawie wytycznych i rekomendacji klinicznych o charakterze przeglądu systematycznego wydanych przez ESMO i NCCN oraz zestawieniu danych bibliograficznych badań pierwotnych, na których bazowały w/w wytyczne. Dodatkowo do analizy włączono również polskie wytyczne PUO.

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka bortezomibu (Bortezomob_Accord_ChPL)

Kategoria	Opis
Kod ATC	L01XX32

Kategoria	Opis
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Wnioskowane wskazanie	C88.0 Makroglobulinemia Waldenströma C88.9 Złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone E85.8 Inne amyloidozy E85.9 Amyloidoza, nieokreślona
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bortezomib jest inh bitorem 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. Selektywny, odwracalny inhibitor enzymów wchodzących w skład proteasomu (kompleksu białkowego), który prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy komórek nowotworowych. Zwiększa wrażliwość komórek szpiczakowych na leki cytostatyczne
Zarejestrowane wskazania do stosowania	W monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u <u>dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego</u> , którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego. W skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej <u>nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii</u> dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. W skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z <u>wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii</u> dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. W skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych <u>pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczca</u> , którzy nie kwalif kują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Tabela 2. Charakterystyka kapecytabiny (Xeloda_ChPL)

Kategoria	Opis
Kod ATC	L01BC06
Grupa farmakoterapeutyczna	Analogi pirymidyn
Wnioskowane wskazanie	C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5- fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	– leczenie uzupełniające po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukeasa), – leczenie chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami – leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny, – w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracyklin, – w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane

Tabela 3. Charakterystyka temozolomidu (Temodal_ChPL)

Kategoria	Opis
Kod ATC	L01A X03
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe – Inne leki alkilujące

Kategoria	Opis
Wnioskowane wskazanie	C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O6 guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N7. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktów metylowych.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym <u>glejakiem wielopostaciowym</u> w skojarzeniu z radioterapią, a następnie w monoterapii; Leczenie dzieci od 3 lat, młodzieży oraz pacjentów dorosłych z <u>glejakiem złośliwym, jak gglejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny</u> , wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

3.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Do tej pory nie oceniano skuteczności przedmiotowych technologii (bortezomib, kapecytabina, temozolomid) w przedmiotowych wskazaniach.

3.2. Problem zdrowotny

3.2.1. Nowotwory gruczołów wydzielania wewnętrznego C75

C75.0 Gruczoł przytarczowy

C75.1 Przysadka gruczołowa

C75.2 Przewód nosowo-gardłowy

C75.3 Szyszynka

C75.4 Kłębek szyjny

C75.5 Ciała przyaortowe i inne ciała przyzwojowe

C75.8 Zajęcie wielu gruczołów dokrewnych, nieokreślone

C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony

Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego (endokrynne) stanowią grupę rozrostowych chorób związanych z zespołami nadmiernego wydzielania różnych substancji hormonalnych. Nowotwory wewnątrzwydzielnicze bardzo często są nowotworami łagodnymi (guzy przysadki, przeważająca część guzów kory i rdzenia nadnerczy, większość guzów tarczycy) lub guzkami hiperplastycznymi (guzki tarczycy). Nadmierna i niekontrolowana czynność hormonalna (w przysadce również ucisk na okoliczne struktury – siodło tureckie, skrzyżowanie nerwów wzrokowych) oraz skłonność do naciekania miejscowego wiąże się z poważnymi objawami. Przynajmniej połowa nowotworów endokrynnych (łagodne i złośliwe) nie wykazuje czynności hormonalnej, ale często zachowują wrażliwość na bodźce hormonalne (podczas transformacji złośliwej niektóre, zwłaszcza niżej zróżnicowane, tracą hormonowrażliwość) (PTOK 2013).

Epidemiologia

Złośliwe nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego są stosunkowo rzadkimi jednostkami chorobowymi. Poniżej zestawiono zachorowania na nowotwory z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: C75 na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów (dostęp online).

Tabela 4. zachorowania na nowotwory z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: C75 na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów

rok	Zachorowania
1999	78
2000	73
2001	65
2002	65
2003	52
2004	46

rok	Zachorowania
2005	57
2006	79
2007	80
2008	91
2009	79
2010	51
2011	71
2012	68

3.2.2. Makroglobulinemia Waldenströma

Makroglobulinemię Waldenströma (WM, Waldenström macroglobulinemia), zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2008 roku, definiuje się jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytoowego (LPL, lymphoplasmacytic lymphoma) zajmującego szpik kostny (BM, bone marrow) z gammopatią monoklonalną IgM niezależnie od stężenia białka IgM. Chłoniak limfoplazmocytoowy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych, który zwykle zajmuje BM, a czasami węzły chłonne oraz śledzionę i który jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego również charakteryzować się plazmocytoowym zróżnicowaniem komórkowym. Większość przypadków LPL przebiega z produkcją białka IgM (spełnione kryteria WM), a jedynie u mniej niż 5% chorych na LPL stwierdza się białko monoklonalne klasy IgA, IgG lub niewydzielającego LPL (PTOK 2013).

Epidemiologia

Roczna zapadalność na WM jest oceniana na 3 przypadki/1 mln osób, przy czym wskaźnik ten jest znacznie wyższy u mężczyzn niż u kobiet i wynosi odpowiednio 3,4 oraz 1,7 przypadków/1 mln osób. Zapadalność na WM wzrasta wraz z wiekiem – u osób poniżej 45. roku życia jest szacowana na 0,1 przypadków/1 mln, a już powyżej 75. roku życia wzrasta do 36,3 przypadków/1 mln/rok (PTOK 2013).

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne WM można podzielić na wynikające z nacieczenia BM i innych narządów przez komórki chłoniaka oraz związane z obecnością białka monoklonalnego klasy IgM (tab. 13). U chorych na WM bardzo często stwierdza się cytopenię we krwi obwodowej, w szczególności niedokrwistość. Około 20% chorych może mieć powiększoną śledzionę i/lub wątrobę oraz limfadenopatię. Obecność białka monoklonalnego IgM może prowadzić do wystąpienia objawów zespołu nadlepkości. Pacjenci ze stężeniem IgM powyżej 50 g/l należą do grupy wysokiego ryzyka rozwinęcia się tego zespołu i powinni być dokładnie monitorowani, zwłaszcza pod kątem występowania krwawień z jamy nosowo-gardłowej, zaburzeń widzenia, bólów i zawrotów głowy, ataksji, encefalopatii i zaburzeń świadomości. U części chorych na WM obecność białka monoklonalnego IgM może się manifestować jako neuropatia (dotyczy ok. 20–25% chorych), krioglobulinemia, wysypka skórna (zespół Schnitzlera), choroba zimnych aglutynin czy amyloidoza.

W bardzo rzadkich przypadkach WM obserwuje się nacieki komórek chłoniakowych w płucach (rozlane lub guzkowe nacieki, płyn w jamie opłucnowej, kaszel, duszność, bóle w klatce piersiowej), jelitach (zespół złego wchłaniania, biegunki, krwawienia) czy w ośrodkowym układzie nerwowym pod postacią zespołu Bing-Neel. Zespół ten charakteryzuje się bólami i zawrotami głowy, splątaniem, ataksją i podwójnym widzeniem, aż do wystąpienia śpiączki włącznie. Jest on zwykle spowodowany długo trwającym zespołem nadlepkości, w którego przebiegu dochodzi do wzrostu przepuszczalności ściany naczyń, co ułatwia powstawanie okołonaczyniowych nacieków z komórek limfoplazmocytoowych (PTOK 2013).

Wskazania do rozpoczęcia leczenia

Chorzy z bezobjawową WM powinni być obserwowani co 3 miesiące przez 1. rok od rozpoznania celem ustalenia ewentualnego tempa progresji, a następnie, jeśli choroba jest stabilna, odstępy pomiędzy wizytami kontrolnymi mogą być dłuższe (Dmoszyńska 2015).

3.2.3. Amyloidoza

Amyloidoza (skrobiawica) to grupa chorób, których wspólną cechą jest pozakomórkowe gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych białek o budowie włóknkowej, zwanych amyloidem.

Amyloidozę dzieli się na kilka typów w zależności od gromadzonych białek we włóknach amyloidu oraz obrazu klinicznego (Szczeklik 2013).

Epidemiologia

Częstość występowania amyloidozy pierwotnej (AL) wynosi ~5/100 000. Rozpoczyna się zwykle po 40 rż.

Częstość amyloidozy wtórnej (AA) szacuje się na <1% przypadków przewlekłych chorób zapalnych, częściej w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) i łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) niż w innych układowych chorobach tkanki łącznej, a także w przebiegu np. choroby Leśniowskiego i Crohna oraz przewlekłych ropni. W Polsce częstość amyloidozy AA w przebiegu RZS wynosi 11-30%.

Rzadko występuje rodzinna postać amyloidozy, najczęściej związana z obecnością transtyretyny (Szczeklik 2013).

Obraz kliniczny

Początek amyloidozy jest zazwyczaj nieuchwytny.

Amyloidoza AL

- powiększenie wątroby lub śledziony (często pierwszy objaw);
- obrzęki związane z białkomoczem i hipoalbuminemią oraz niewydolnością serca;
- objawy obwodowej neuropatii czuciowej, zespołu cieśni nadgarstka;
- biegunka lub zaparcie związane z dysfunkcją układu vegetatywnego;
- hipotensja ortostatyczna;
- objawy kardiomiopatii (u 50% chorych);
- powiększony język – objaw patognomoniczny (u 10% chorych);
- podbiegnięcia krwawe, zwłaszcza wokół oczu, wywołane absorpcją czynnika x przez włókna amyloidu;
- dystrofia paznokci.

Amyloidoza AA

Obraz kliniczny w chorobach reumatycznych bywa różny u poszczególnych chorych i zależy od nasilenia zmian w tkankach i narządach. Niekiedy AA nakłada się na już istniejące zmiany narządowe, powstające w przebiegu choroby podstawowej.

Objawy:

- zespół nerczycowy i postępująca niewydolność nerek, świadcząca o znacznym ich uszkodzeniu;
- biegunka i zespół złego wchłaniania jako objawy zespołu jelitowego w amyloidzie AA, będącego następstwem zmian w przewodzie pokarmowym;
- objawy kardiomiopatii (u 10% chorych);

Objawy pojawiają się zwykle w późnym okresie choroby i wiążą się z złym rokowaniem.

Amyloidoza A β ₂M

- zespół cieśni nadgarstka – zwykle pierwszy objaw;
- ból i obrzęk stawów, zwłaszcza dużych;

- patologiczne złamania kości.

Amyloidoza rodzinna ATTR

W każdej rodzinie choroba rozpoczyna się w podobnym wieku i objawia się neuropatią czuciową i ruchową (najpierw w kończynach dolnych) lub kardiomiopatią; często współistnieją obie manifestacje. Jedynym objawem zajęcia serca mogą być zaburzenia rytmu. Neuropatia autonomiczna objawia się zwykle biegunką i hipotensją ortostatyczną (Szczeklik 2013).

Rokowanie

Średni czas przeżycia chorych z amyloidową AA szacuje się na 10 lat. Najczęstszą przyczyną zgonów jest niewydolność nerek.

Nieleczeni chorzy na amyloidozę AL przeżywają do roku od rozpoznania. Rokowanie pogarsza zajęcie serca (Szczeklik 2013).

3.3. Technologie alternatywne

W leczeniu nowotworów gruczołów wydzielania wewnętrznego C75 stosuje się (NCCN 2014):

- leczenie chirurgiczne,
- embolizację,
- oktreotyd
- ewerolimus.

W I leczenia makroglabulinemii Waldenströma stosuje się następujące schematy leczenia farmakologicznego (Dmoszyńska 2015):

- rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon;
- rytuskymab, bendamustyna;
- rytuksymab, bortezomib;
- rytuksymab, bortezomib, deksametazon;
- fludarabina doustna;
- rytuksymab;

W I leczenia amyloidozy łańcuchów lekkich stosuje się następujące schematy leczenia farmakologicznego (Anderson (NCCN) 2014):

- bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon,
- bortezomib, melfalan, deksametazon,
- brotezomib ± deksametazon;
- deksametazon, interferon- α ;
- cyklofosfamid, talidomid, deksametazon;
- melfalan w wysokiej dawce + przeszczep komórek macierzystych;
- lenalidomid, deksametazon;
- lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon;
- melfalan doustnie, deksametazon;
- pomalidomid, deksametazon;
- talidomid, deksametazon;
- najlepsze leczenie wspomagające.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Strona European Society For Medical Oncology <http://www.esmo.org>
- Strona National Comprehensive Cancer Network <http://www.nccn.org/>
- The British Committee for Standards in Haematology: BCSH <http://www.bcshguidelines.com/>
- Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok

Wyszukiwanie przeprowadzono 15 i 16 września 2015. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Przedstawiono łącznie 3 publikacje dotyczące zaleceń leczenia nowotworów gruczołu wydzielania wewnętrznego, opisanych kodem ICD-10: C75. Jedynie wytyczne NCCN 2014 wspominają o zastosowaniu kapecytabiny oraz temozolomidu w leczeniu miejscowych, nieresekcyjnych rakowiaków lub ich odległych przerzutów.

Tabela 5. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dot. stosowania temozolomidu i kapecytabiny we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony

Referencje, wskazanie szczegółowe	Rekomendowane interwencje
<p>Polska Unia Onkologii, Polska 2013 Nowotwory przytarczyc</p>	<p>[nie wymienia kapecytabiny ani temozolomidu]</p> <p>Gruczolaki (najczęściej pojedyncze, czasem mnogie) lub hiperplazja przytarczyc stanowią główną przyczynę pierwotnej nadczynności przejawiającej się hipersekcją PTH. Nasilenie procesów resorpcji kostnej i absorpcji wapnia w przewodzie pokarmowym oraz zmniejszenie zwrotnego wchłaniania w nerkach powoduje hiperkalcemię, a hamowanie resorpcji fosforu w nerkach jest przyczyną hipofosfatemii. Rak przytarczyc występuje bardzo rzadko, a rozpoznanie ustala się zwykle jedynie w przypadku pojawienia się przerzutów. W przypadku raka główne zagrożenie wiąże się z nasileniem hiperkalcemii, rzadziej z ekspansją nowotworu.</p> <p>Leczenie guzów przytarczyc wymaga operacji o rozległości zależnej od rodzaju patologii – w przypadku gruczolaka konieczne jest wycięcie przytarczycy, a w przypadku hiperplazji należy usunąć 3 przytarczycy z pozostawieniem czwartej (najmniej makroskopowo zmienionej – parathyroidectomy subtotalis) lub usunąć wszystkie przytarczycy i przeszczepić fragment najmniej makroskopowo zmienionej do mięśnia mostkowo-obojęczykowo-sutkowego lub ramiennie-promieniowego (parathyroidectomy totalis), w przypadku zaś raka konieczne jest usunięcie w jednym bloku z przytarczycą co najmniej pła tarczycy po stronie guza. Rak przytarczyc, choroba niezwykle rzadka (opisano dotychczas 400–600 zachorowań), wymaga najczęściej wyłącznie leczenia łagodzącego skutki nadmiaru PTH i powinien być leczony wyłącznie w ośrodkach wysokospecjalistycznych</p>
<p>Polska Unia Onkologii, Polska 2013 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2013) leczenia gruczolaka przysadki, konsensus opinii eksperckich</p>	<p>[nie wymienia kapecytabiny ani temozolomidu]</p> <p>Gruczolaki przysadki stanowią około 15% wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych i znajdują się na trzecim miejscu pod względem częstości występowania, po oponiakach oraz gwiaździakach. Ze względu na wiekość dzieli się je na mikro- (≤ 10 mm średnicy) i makrogruczolaki (> 10 mm średnicy). W części przypadków mają charakter guzów incydentalnych, nieczynnych hormonalnie i niewymagających interwencji leczniczej, a wykrywane są przypadkowo podczas badania MR nawet u 10–20% badanych. Klasyfikacja gruczolaków przysadki uwzględnia ocenę endokrynologiczną, radiologiczno-chirurgiczną, histologiczną (w tym immunohistochemiczną) i ultrastrukturalną. Ocena patomorfologiczna materiału pooperacyjnego jest niezbędna do potwierdzenia rozpoznania kliniczno-radiologicznego, a ocena ultrastrukturalna umożliwia szczegółowe określenie podtypu gruczolaka i związanych z tym właściwości biologicznych (niekiedy wymagane jest badanie immunohistochemiczne na poziomie mikroskopii elektronowej). Submikroskopowo gruczolaki przysadki różnią się między sobą morfologicznie, a pewne cechy ultrastrukturalne wiążą się z rodzajem syntetyzowanych przez nie hormonów. Mogą wydzielać każdy hormon przysadki (somatotropina, prolaktyna, kortykotropina, tyreotropina, folitropina, lutropina) lub nie wykazują czynności hormonalnej. W zależności od rodzaju hipersekcji wywołują różne zespoły kliniczne (np. akromegalia, objawy nadmiaru prolaktyny, choroba Cushinga). W niektórych dużych guzach objawy nie wynikają z nadmiaru hormonów, ale są następstwem niewydolności układu podwzgórzowo-przysadkowego w wyniku ucisku guza na lejek przysadki. Naciekanie okolicznych struktur (np. zatoka klinowa, skrzyżowanie nerwów wzrokowych) jest częste. Ze względu na rzadkość występowania tych nowotworów i konieczność stosowania trudno dostępnymi i wysoko specjalistycznych metod pełnego rozpoznania diagnostyka nowotworów przysadki powinna się odbywać w wybranych ośrodkach specjalistycznych. Leczenie chirurgiczne może być prowadzone wyłącznie w ośrodkach dysponujących wystarczającym doświadczeniem w operacjach z dostępu przez zatokę klinową, które stanowią metodę z wyboru. Alternatywnie można stosować wycięcie z dostępu przezczaszkowego oraz RTH. W przypadku gruczolaka wydzielającego prolaktynę leczenie w niektórych przypadkach polega na stosowaniu agonistów dopaminy (bromokryptyna, pergolid), a pozostałe metody są</p>

Referencje, wskazanie szczegółowe	Rekomendowane interwencje
	zarezerwowane dla przypadków opornych.
NCCN 2014 Wytyczne The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, dotyczące rakowiaków (carcinoid tumors), na podstawie aktualnych dowodów naukowych oraz konsensu opinii eksperckich	Wytyczne wspominają o zastosowaniu kapecytabiny oraz temozolomidu w leczeniu miejscowych, nieresekcyjnych rakowiaków lub ich odległych przerzutów. Zastosowanie kapecytabiny lub temozolomidu można rozważyć w przypadku progresji choroby po wcześniejszych liniach leczenia (kategoria 3)

Przedstawiono łącznie 6 publikacji dotyczących zaleceń leczenia wskazań opisanych kodami ICD-10: C88.0 Makroglobulinemia Waldenströma i C88.9 Złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone. Bortezomib w terapii skojarzonej jest zalecany w leczeniu chorych z diagnozą makroglobulinemii Waldenströma w pierwszej oraz kolejnych liniach leczenia w przypadku następujących grup pacjentów: chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT, chorzy z cytopeniami związanymi z WM lub organomegalią, chorzy z objawowym HVS, krioglobulinemią lub zimnymi aglutyninami. Wytyczne NCCN 2013 (Anderson 2013) zalecają stosowanie bortezomibu w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, bortezomib + deksametazon oraz bortezomib + deksametazon + rytuksymab, zalecany jest w I-linii leczenia oraz w terapii ratunkowej. Wytyczne zastrzegają, że stosowanie schematów z bortezomibem może wiązać się z zwiększonym ryzykiem występowania neuropatii obwodowej.

Tabela 6. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dot. stosowania bortezomibu we wskazaniach opisanych kodami ICD-10: C88.0 Makroglobulinemia Waldenströma i C88.9 Złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone

Referencje	Rekomendowane interwencje
Dmoszyńska 2015 Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrazji plazmocytozy na rok 2015, konsensus ekspertów (zalecenia stanowią aktualizację zaleceń z 2013 roku)	<p>Bortezomib w terapii skojarzonej jest zalecany w leczeniu chorych z diagnozą makroglobulinemii Waldenströma w pierwszej oraz kolejnych liniach leczenia w przypadku następujących grup pacjentów: chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT, chorzy z cytopeniami związanymi z WM lub organomegalią, chorzy z objawowym HVS, krioglobulinemią lub zimnymi aglutyninami.</p> <p>Wskazania do rozpoczęcia leczenia</p> <p>Wskazania kliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - objawy ogólne związane z chorobą, w tym gorączka powyżej 38,8°C trwająca bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub poty nocne i/lub chudnięcie, tj. utrata co najmniej 10% wagi ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy i/lub osłabienie (fatigue) - objawy zespołu nadlepkocisty - objawowe lub znaczne powiększenie węzłów chłonnych (najdłuższy wymiar – 5 cm) - objawowa hepatomegalia i/lub splenomegalia - objawowa organomegalia i/lub objawowe nacieczenie narządu lub tkanki - obwodowa neuropatia spowodowana WM <p>Wskazania laboratoryjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - objawowa krioglobulinemia - choroba zimnych aglutynin - immunologiczna niedokrwistość hemolityczna i/lub immunologiczna małopłytkowość - nefropatia związana z WM - amyloidoza związana z WM - Hb =< 10 g/dl - PLT < 100 G/l <p>Leczenie pierwszej linii:</p> <p>Wybór pierwszej linii leczenia zależy od tego, czy chory jest kandydatem do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (autologous hematopoietic stem cell transplantation; autoHCT), czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM. U chorych, u których planowane jest w przyszłości autoHCT, nie zaleca się stosowania analogów zasad purynowych czy chlorambucylu à la long ze względu na potencjalne trudności w kolekcjonowaniu komórek macierzystych. Z kolei u chorych niebędących kandydatami do autoHCT wybór terapii zależy nie tylko od obecności cytopenii czy wielkości stężenia IgM, ale także od występowania chorób towarzyszących.</p> <p>Chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT: Leczenie pierwszego wyboru: rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon (RCD), rytuksymab, bortezomib (R-Bor); Leczenie alternatywne: rytuksymab, bendamustyna (RB), rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (R-CHOP);</p> <p>Chorzy z cytopeniami związanymi z WM lub organomegalią: Leczenie pierwszego wyboru: RCD, RB; Leczenie alternatywne: R-Bor;</p> <p>Chorzy z objawowym HVS, krioglobulinemią lub zimnymi aglutyninami: Leczenie pierwszego wyboru: rytuksymab, bortezomib, deksametazon (R-BorD), RB; Leczenie alternatywne: fludarabina, rytuksymab (FR) lub fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab (FCR);</p> <p>Chorzy z neuropatią związaną z IgM: Leczenie pierwszego wyboru: rytuksymab (R), RCD; Leczenie alternatywne: FR, RB;</p>

Referencje	Rekomendowane interwencje
	<p>Chorzy starsi w złym stanie ogólnym: Leczenie pierwszego wyboru: RCD, Fludara p.o.; Leczenie alternatywne: R, chlorambucyl (Chl);</p> <p>Chorzy starsi niekwalifikujący się do leczenia dożylnego: Leczenie pierwszego wyboru: Fludara p.o.; Leczenie alternatywne: Chl.</p> <p>Leczenie kolejnej linii:</p> <p>W przypadku chorych z nawrotem lub opornością, IWWM-7 rekomenduje kwalifikację do badań klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, odpowiedzi na leczenie oraz czasu jej trwania, stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących, planowanej procedury autoHCT. Powtórzenie terapii jest uzasadnione, jeśli wcześniejsza odpowiedź trwała co najmniej 12 miesięcy, natomiast jeżeli była krótsza, zaleca się zastosowanie chemioterapii zawierającej inne grupy leków. Należy unikać stosowania leków uszkadzających hematopoetyczne komórki macierzyste (hematopoietic stem cells; HSC), szczególnie u chorych, u których nie przeprowadzono wcześniejszej mobilizacji HSC. Wskazania do rozpoczęcia leczenia w nawrocie choroby są takie same jak te stosowane przy włączaniu leczenia pierwszej linii. Schematy, które zaleca się w kolejnych liniach leczenia, są takie jak dla pierwszej linii leczenia, a więc RCD, RB, R-BorD, FCR. Ponadto u chorych opornych na rytuksymab można rozważyć stosowanie ofatumumabu.</p> <p>Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest opcją terapeutyczną u chorych z chemiowrażliwym nawrotem. Uważa się, że chorzy, którzy otrzymali więcej niż 3 linie leczenia, lub pacjenci z chemiopoorną WM przed procedurą transplantacji nie odnoszą korzyści z autoHCT. Obecnie brakuje prospektywnych badań, które dokładnie definiowałyby grupę chorych mogących odnieść największe korzyści z zastosowania wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autoHCT oraz miejsce takiej terapii w leczeniu chorych na WM, ale większość autorów rekomenduje wykonanie autoHCT w pierwszym nawrocie choroby. Należy jednak podkreślić, że według rekomendacji IWWM-7 autoHCT można także rozważać jako konsolidację leczenia pierwszej linii u młodych chorych z wysokim ryzykiem według IPSSWM i podwyższoną aktywnością LDH</p> <p>Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; allo-HSCT) jest procedurą obciążoną wysokim ryzykiem śmiertelności okołoprzeszczepowej i powinno być rozważane jedynie w kontekście badań klinicznych. Procedura ze zredukowanym kondycjonowaniem (reduced-intensity conditioning allo-HSCT; RIC-allo-HSCT), podobnie jak autoHCT, może być brana pod uwagę u młodych chorych z agresywnym przebiegiem choroby (krótkie PFS, transformacja w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B), w kolejnym nawrocie lub z pierwotną opornością choroby</p>
<p>Dimopoulos 2014 VII Międzynarodowy Warsztat Makroglobulinemii Waldenströma, konsensus ekspertów IWWM-7</p>	<p>Bortezomib w terapii skojarzonej jest zalecany w leczeniu chorych z diagnozą makroglobulinemii Waldenströma w pierwszej oraz kolejnych liniach leczenia w przypadku następujących grup pacjentów: młodzi pacjenci kwalifikujący się do auto-HSCT, chorzy z cytopeniami związanymi z WM lub organomegalią, chorzy z objawowym HVS, krioglobulinemią lub zimnymi aglutyninami.</p>
<p>Owen 2014 Wytyczne The British Committee for Standards in Haematology (BCSH), na podstawie aktualnych dowodów naukowych oraz konsensu opinii eksperckich</p>	<p>Poza badaniami klinicznymi, bortezomib nie jest rutynowo zalecany w I-linii leczenia makroglobulinemii Waldenströma (Grade B2). Bortezomib w terapii skojarzonej zalecany jest w przypadku nawrotu choroby (w schematach tygodniowych), przy czym rekomendowana jest profilaktyka przeciw Herpes Zoster Virus (Grade B1).</p>
<p>Marañda 2013 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2013), konsensus opinii eksperckich</p>	<p>Wytyczne wskazują na zastosowanie bortezomib w monoterapii w dalszych liniach leczenia (poziom rekomendacji B)*</p> <p>*Wytyczne na podstawie 4th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia z 2009 r.</p>
<p>Anderson 2013 Wytyczne The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, aktualizacja 2.2013, na podstawie aktualnych dowodów naukowych oraz konsensu opinii eksperckich</p>	<p>Bortezomib w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, bortezomib + deksametazon oraz bortezomib + deksametazon + rytuksymab, zalecany jest w I-linii leczenia oraz w terapii ratunkowej makroglobulinemii Waldenströma i chorób immunoproliferacyjnych (siła zalecenia 2a). Rekomendowana jest profilaktyka przeciw Herpes Zoster Virus. Wytyczne zastrzegają, że stosowanie schematów z bortezomibem może wiązać się z zwiększonym ryzykiem występowania neuropatii obwodowej. Podczas terapii bortezomibem zalecane jest monitorowanie pacjentów pod kątem jej występowania. Należy unikać leczenia pacjentów wykazujących objawy neuropatii obwodowej związanej z przebiegiem choroby.</p>
<p>Buske 2012 Wytyczne The European Society for Medical Oncology (ESMO), oparte o przegląd systematyczny oraz konsensus opinii eksperckich</p>	<p>W I- linii leczenia makroglobulinemii Waldenströma zalecany jest rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią, w tym także z bortezomibem +/- deksametazonem. Jeśli nawrót występuje w pierwszym roku choroby, wskazane jest wprowadzenie w zmiany w stosowanym schemacie rytuksymab/chemioterapia. Jeśli początkowo stosowano rytuksymab + leki alkilujące, schemat terapii ratunkowej może zostać zmieniony na rytuksymab w skojarzeniu z analogami nukleozydów lub schemat rytuksymab + bendamustyna lub bortezomib i odwrotnie.</p>

Odnaleziono wyłącznie wytyczne leczenia amyloidozy łańcuchów lekkich. Nie odnaleziono wytycznych leczenia innych postaci amyloidozy. Przedstawiono łącznie 3 publikacje dotyczące zaleceń leczenia amyloidozy. Bortezomib w leczeniu skojarzonym zalecany jest w I-linii leczenia amyloidozy łańcuchów lekkich (schematy bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon, bortezomib/melfalan/deksametazon, bortezomib +/- deksametazon).

Tabela 7. Wytyczne praktyki klinicznej dot. wskazań E85.8 Inne amyloidozy oraz E85.9 Amyloidoza nieokreślona

Referencje	Rekomendacja																					
<p>Dmoszyńska 2015 Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2015 (zalecenia stanowią aktualizację zaleceń z 2013 roku)</p>	<p>Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (AL)</p> <p>Wytyczne wymieniają bortezomib wśród nowych leków stosowanych terapii chorych na AL. Wskazują na skuteczność wykazaną w badaniach klinicznych oraz wymieniają następujące są schematy stosowania: Bortezomib 1, 2 x na tydzień, CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon), MelBorDex (melfalan, bortezomib, deksametazon). Wytyczne wskazują, iż:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w ostatnich latach daje się zauważyć tendencję do wykorzystywania u chorych na AL leczenia opartego o bortezom b, - terapia w oparciu o bortezomib może być rozważana w przyszłości również jako jedna z metod leczenia indukującego remisję przed autoHCT; - brak jest jednoznacznych danych określających lepszą tolerancję leczenia bortezom bem, szczególnie w odniesieniu do starszych chorych na AL, w porównaniu ze standardowym leczeniem schematem melfalan/deksametazon, - wzrasta zastosowanie nowych leków, w tym bortezomibu i talidomidu w terapii konsolidującej po autoHCT. <table border="1" data-bbox="488 1469 1474 1798"> <thead> <tr> <th>Grupy chorych</th> <th>Leczenie pierwszego wyboru</th> <th>Leczenie alternatywne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT</td> <td>RCD, R-Bor</td> <td>RB, R-CHOP</td> </tr> <tr> <td>Chorzy z cytopeniami związanymi z WM lub organomegalią</td> <td>RCD, RB</td> <td>R-Bor</td> </tr> <tr> <td>Chorzy z objawowym HVS, krioglobulinemią lub zimnymi aglutyninami</td> <td>R-BorD, RB</td> <td>FR lub FCR</td> </tr> <tr> <td>Chorzy z neuropatią związaną z IgM</td> <td>R, RCD</td> <td>FR, RB</td> </tr> <tr> <td>Chorzy starsi w złym stanie ogólnym</td> <td>RCD, Fludara p.o.</td> <td>R, Chl</td> </tr> <tr> <td>Chorzy starsi niekwalifikujący się do leczenia dożylnego</td> <td>Fludara p.o.</td> <td>Chl</td> </tr> </tbody> </table> <p>auto-HSCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; RCD – rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon; RB – rytuksymab, bendamustyna; R-Bor – rytuksymab, bortezomib; R-CHOP – rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; R-BorD – rytuksymab, bortezomib, deksametazon; FR – fludarabina, rytuksymab; FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; Fludara p.o. – fludarabina doustna; R – rytuksymab; Chl – chlorambucyl;</p>	Grupy chorych	Leczenie pierwszego wyboru	Leczenie alternatywne	Chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT	RCD, R-Bor	RB, R-CHOP	Chorzy z cytopeniami związanymi z WM lub organomegalią	RCD, RB	R-Bor	Chorzy z objawowym HVS, krioglobulinemią lub zimnymi aglutyninami	R-BorD, RB	FR lub FCR	Chorzy z neuropatią związaną z IgM	R, RCD	FR, RB	Chorzy starsi w złym stanie ogólnym	RCD, Fludara p.o.	R, Chl	Chorzy starsi niekwalifikujący się do leczenia dożylnego	Fludara p.o.	Chl
Grupy chorych	Leczenie pierwszego wyboru	Leczenie alternatywne																				
Chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT	RCD, R-Bor	RB, R-CHOP																				
Chorzy z cytopeniami związanymi z WM lub organomegalią	RCD, RB	R-Bor																				
Chorzy z objawowym HVS, krioglobulinemią lub zimnymi aglutyninami	R-BorD, RB	FR lub FCR																				
Chorzy z neuropatią związaną z IgM	R, RCD	FR, RB																				
Chorzy starsi w złym stanie ogólnym	RCD, Fludara p.o.	R, Chl																				
Chorzy starsi niekwalifikujący się do leczenia dożylnego	Fludara p.o.	Chl																				
<p>Wechalaker 2015 Wytyczne The British Committee for Standards in Haematology (BCSH), oparte o przegląd</p>	<p>Bortezomib rekomendowany jest w pierwszej linii leczenia amyloidozy łańcuchów lekkich. Zalecana terapia podobna jest do stosowanej w przypadku szpiczaka (aczkolwiek zwykle z użyciem deksametazonu). Leczenie skojarzone bortezomibem + lek alkilujący + lek steroidowy stosowane jest gdy konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi na leczenie (np. przy zajęciu serca, zaburzeniach</p>																					

Referencje	Rekomendacja
literatury oraz konsensus opinii eksperckich	czynności nerek, ciężkiej hypoalbuminemii, zatrzymaniu płynów) (poziom dowodów: 1C). Bortezomib w leczeniu skojarzonym zalecany jest w schemacie tygodniowym (poziom dowodów: 1C). W celu obniżenia toksyczności preferowaną drogą podania jest podanie podskórne (poziom dowodów 1B). Bortezomib należy stosować z ostrożnością u pacjentów z neutropenią III-IV stopnia (poziom dowodów: 1C).
Anderson 2014 Wytyczne The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, aktualizacja 2.2014, na podstawie aktualnych dowodów naukowych oraz konsensusu opinii eksperckich	Bortezomib w leczeniu skojarzonym zalecany jest w I-linii leczenia amyloidozy łańcuchów lekkich (schematy bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon, bortezomib/melfalan/deksametazon, bortezomib +/- deksametazon). Rekomendowana jest profilaktyka przeciw Herpes Zoster Virus.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Z uwagi na krótki termin wykonania raportu nie wystąpiiono o opinie eksperckie.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Tabela 8. Refundowane technologie medyczne w przedmiotowych wskazaniach na podstawie obwieszczenia MZ.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Chlorambucylum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg, 25 tabl., 5909990345618	233.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - chlorambucyl	241,48	253,55	272,39	272,39	Nowotwory złośliwe	amyloidozą	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	75,98	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	amyloidozą	ryczałt	3,20

4. Analiza kliniczna

4.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (15-16.09.2015 r.). Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo postanowiono włączyć badania pierwotne opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne i badania typu case series (niekomparatywne) oceniające analizowaną interwencję.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Zapis strategii podano w załączniku do niniejszego opracowania.

Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Tabela 9. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
Populacja: rozpoznania zgodnie z kodami ICD-10: C88.0 (makroglobulinemia Waldenströma), C88.9 (złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone), E85.8 (inne amyloidozy), E85.9 (amyloidoza nieokreślona), C75.9 (gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony)	Do analizy włączano badania, w których pacjenci ze wskazaniem zgodnym ze zleceniem stanowili co najmniej 51% populacji.
Interwencja: bortezom b, kapecytabina, temozolomid	-
Komparator: dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania oraz opisy serii przypadków, w których uczestniczyło co najmniej 10 pacjentów. W pozostałych przypadkach włączono by opisy serii przypadków i opisy przypadków obejmujące mniej niż 10 pacjentów. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

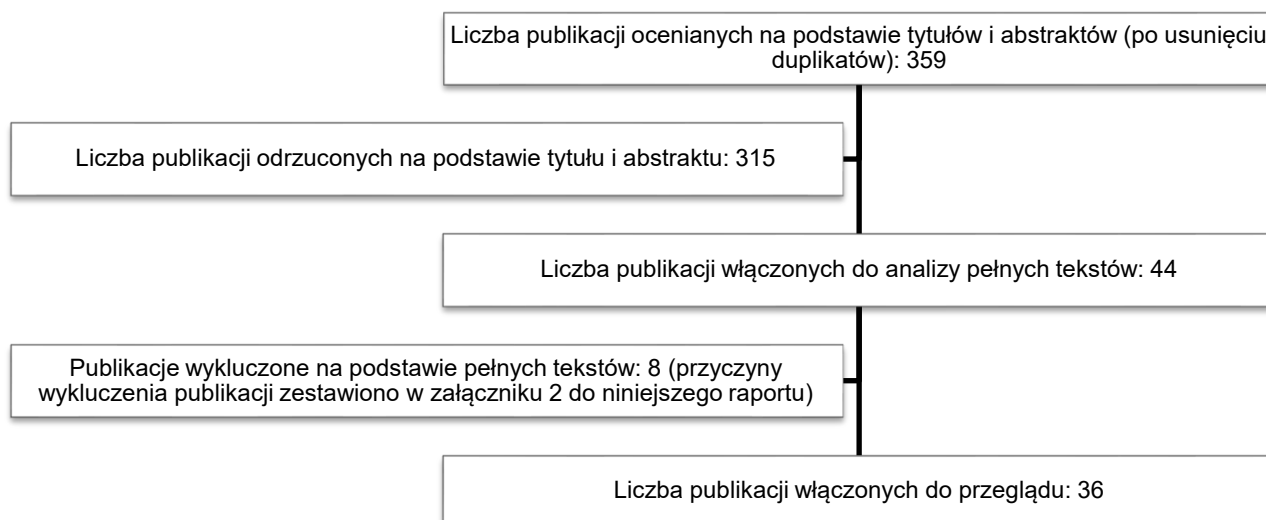
4.2. Analiza skuteczności

4.2.1. Temozolomid we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony

W wyniku przeszukania systematycznego literatury do analizy skuteczności włączono 2 publikacje stanowiące przeglądy literatury o znamionach przeglądu systematycznego (Ortiz 2012, Mc Cormack 2011) oraz 2 publikacje stanowiące badania kliniczne, w których uczestniczyło co najmniej 10 pacjentów (Bengtsson 2015, Hadoux 2014).

Ponadto w trakcie przeglądu literatury zidentyfikowano 32 publikacje stanowiące opisy badań, w których uczestniczyło mniej niż 10 pacjentów, opisy serii przypadków i opisy przypadków, dla których przygotowano zestawienie referencji.

Schemat 1. Diagram PRISMA.



Poniżej przedstawiono zestawienie metodyki odnalezionych przeglądów systematycznych literatury oraz wnioski autorów.

Tabela 10. Przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną temozolomidu we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: C75.9 Gruczol wydzielenia wewnętrznego, nieokreślony.

Publikacja	Metodyka	Kryteria selekcji	Wnioski autorów przeglądu
Ortiz 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Jarislowsky and Lloyd Carr Harris Foundation, Mayo Clinic	Cel: Zastosowanie temozolomidu w leczeniu gruczolaka i raka przysadki mózgowej o przebiegu agresywnym Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: przeszukano bazę MEDLINE, autorzy nie sprecyzowali przedziału czasu objętego wyszukiwaniem	Populacja: pacjenci z rakiem przysadki lub gruczolakiem przysadki Interwencja: temozolomid Komparatory: nie sprecyzowano Punkty końcowe: nie sprecyzowano Metodyka: nie sprecyzowano Inne: nie sprecyzowano	Autorzy zalecają terapię temozolomidem w następujących przypadkach: (1) agresywnych guzy produkujące prolaktynę, które są odporne na bromokryptynę lub kabergolinę i wykazują wzrost pomimo operacji i radioterapii; (2) agresywne nowotwory wytwarzające ACTH, których nie można wyleczyć chirurgicznie lub za pomocą radioterapii; (3) nawracające guzy niskocyjne, które wykazują stały wzrost pomimo wielokrotnego leczenia operacyjnego i radioterapii; (4) nowotwory przysadki.
McCormack 2011 <u>Źródła finansowania:</u> niekomercyjne	Cel: Rola temozolomidu w leczeniu nowotworów przysadki o przebiegu agresywnym Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: wyszukiwanie prowadzono przez PubMed, autorzy nie sprecyzowali przedziału czasu objętego wyszukiwaniem	Populacja: pacjenci z nowotworem przysadki Interwencja: temozolomid Komparatory: nie sprecyzowano Punkty końcowe: nie sprecyzowano Metodyka: nie sprecyzowano Inne: nie sprecyzowano	Temozolomid jest pierwszym lekiem, który wykazuje skuteczność w leczeniu nowotworów przysadki o przebiegu agresywnym. Współczynnik odpowiedzi na leczenie w opublikowanych dotychczas przypadkach wyniósł 60%, a u dodatkowych 13% pacjentów uzyskano stabilną chorobę (brak progresji).

Poza tym zestawiono wyniki badań Bengtsson 2015, Hadoux 2014.

Tabela 11. Publikacje oceniające efektywność kliniczną temozolomidu we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: C75.9 Gruczol wydzielenia wewnętrznego, nieokreślony.

Metodyka badania, charakterystyka pacjentów	Skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie/zaprzestanie leczenia
Bengtsson 2015 (brak pełnego tekstu, przygotowano na podstawie abstraktu) Badanie otwarte 24 pacjentów z rozpoznaniem nowotworu przysadki (u 19/24 pacjentów zdiagnozowano guzy sekrecyjne: PRL – 9, ACTH – 4, GH – 4, GH/PRL – 2). Czas obserwacji: 32,5, 4–91 miesiące (mediana, zakres) Interwencja: temozolomid doustnie przez 6, 1–23 miesiące (mediana, zakres)	Całkowita odpowiedź na leczenie uzyskano u 2 pacjentów w czasie obserwacji 48 i 91 miesięcy odpowiednio Częściową odpowiedź na leczenie w zakresie redukcji masy guza o 35–80% uzyskano u 7 pacjentów. U jednego pacjenta zaobserwowano redukcję sekrecji PRL o 71% bez zmian masy guza.	Brak danych.	3 pacjentów nie zostało ocenionych w badaniu (nieznane przyczyny wyłączenia pacjentów z analizy)
Hadoux 2014 Badanie otwarte 15 pacjentów, mediana wieku 42 lat z diagnozą przyzwojaka Interwencja: temozolomid w dawce 172 mg/m ² przez 5 kolejnych dni w cyklach 28-dniowych.	Mediana PFS wyniosła 13,3 miesiąca. Częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 5 pacjentów (33%), stabilizacja choroby wystąpiła u 7 pacjentów (47%), a u 3 pacjentów wystąpiła progresja choroby (20%).	Zaobserwowano następujące działania niepożądane 3. stopnia: limfopenia (2), nadciśnienie (1).	Brak danych.

Tabela 12. Pozostałe odnalezione publikacje

Lp.	Referencje	Liczba pacjentów
1.	Bruno, O. D., L. Juarez-Allen, S. B. Christiansen, M. Manavela, K. Danilowicz, C. Vigovich, and R. M. Gomez. 2015. Temozolomide Therapy for Aggressive Pituitary Tumors: Results in a Small Series of Patients from Argentina. <i>Int. J. Endocrinol.</i> 2015:587893.	6
2.	Bruno, O. D. J. 2015. Long-lasting complete remission after therapy with temozolomide in two patients with macrocorticotropinoma causing Cushing's disease. <i>Clinical Endocrinology</i> 83:143-145.	2
3.	Ceccato, F., G. Lombardi, R. Manara, E. Emanuelli, L. Denaro, L. Milanese, M. P. Gardiman, R. Bertorelle, M. Scanarini, D. D'Avella, G. Occhi, M. Boscaro, V. Zagonel, and C. Scaroni. 2015. Temozolomide and pasireotide treatment for aggressive pituitary adenoma: expertise at a tertiary care center. <i>J. Neurooncol.</i> 122:189-196.	5
4.	Ghazi, A. A., F. Rotondo, K. Kovacs, A. Amirbaigloo, L. V. Syro, H. Fathalla, I. A. Di, and M. D. Cusimano. 2015. Treatment of invasive silent somatotroph pituitary adenoma with temozolomide. Report of a case and review of the literature. <i>Endocr. Pathol.</i> 26:135-139.	1
5.	Strowd, R., R. Salvatori, and J. Latterra. 2015. Temozolomide retreatment in a recurrent prolactin-secreting pituitary adenoma: Hormonal and radiographic response. <i>J. Oncol. Pharm. Pract.</i>	1
6.	Zacharia, B. E., A. P. Gulati, J. N. Bruce, A. S. Carminucci, S. L. Wardlaw, M. Siegelin, H. Remotti, A. Lignelli, and R.	4

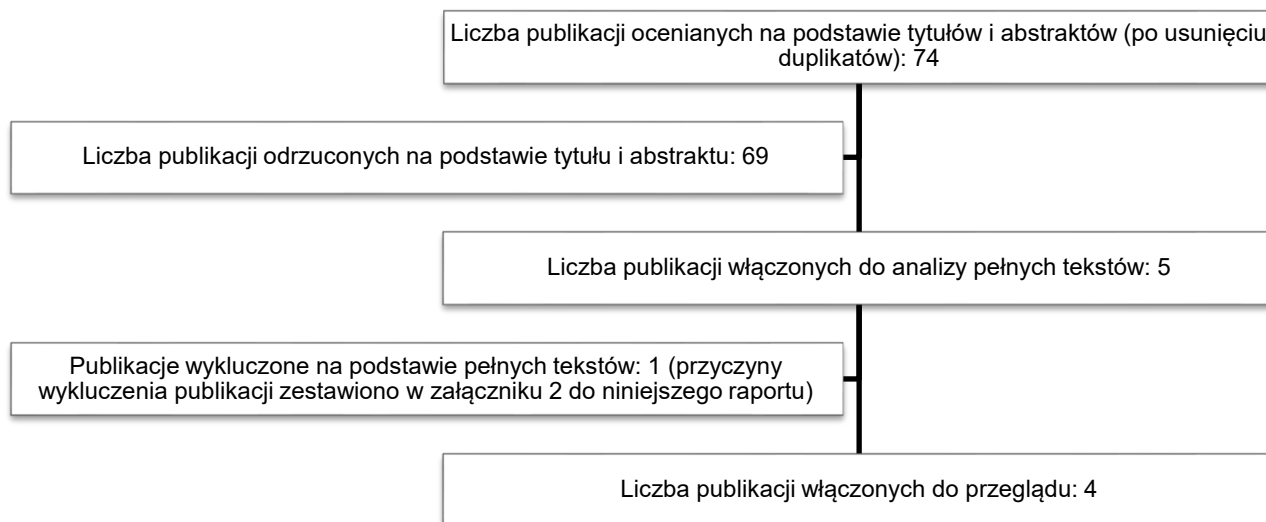
Lp.	Referencje	Liczba pacjentów
	L. Fine. 2014. High response rates and prolonged survival in patients with corticotroph pituitary tumors and refractory Cushing disease from capecitabine and temozolomide (CAPTEM): a case series. <i>Neurosurgery</i> 74:E447-E455.	
7.	Zhong, C., S. Yin, P. Zhou, and S. Jiang. 2014. Pituitary atypical adenoma or carcinoma sensitive to temozolomide combined with radiation therapy: a case report of early identification and management. <i>Turk Neurosurg.</i> 24:963-966.	1
8.	Gulati, A. P., B. Krantz, R. A. Moss, W. N. Moyal, D. A. Tsushima, K. B. Mowatt, S. Schre bman, and R. L. Fine. 2013. Treatment of multiple endocrine neoplasia 1/2 tumors: case report and review of the literature. <i>Oncology</i> 84:127-134.	1
9.	Vieira, N. L., L. Chimelli, P. J. Pereira, E. L. Gasparetto, J. Bines, L. E. Wildemberg, and M. R. Gadelha. 2013. The role of temozolomide in the treatment of a patient with a pure silent pituitary somatotroph carcinoma. <i>Endocr. Pract.</i> 19:e145-e149.	1
10.	Arnold, P. M., D. Ratnasingam, M. F. O'Neil, and P. L. Johnson. 2012. Pituitary carcinoma recurrent to the lumbar intradural extramedullary space: case report. <i>J. Spinal Cord Med.</i> 35:118-121.	1
11.	Ersen, A., L. V. Syro, L. Penagos, H. Uribe, B. W. Scheithauer, L. D. Ortiz, F. Rotondo, E. Horvath, and K. Kovacs. 2012. Non-uniform response to temozolomide therapy in a pituitary gonadotroph adenoma. <i>Can. J. Neurol. Sci.</i> 39:683-685.	1
12.	Miecret, C. 2012. Multiple cerebro-meningeal metastasis of a prolactin-secreting pituitary carcinoma: A case report and literature review. <i>Louvain Medical</i> 131:69-73.	1
13.	Morokuma, H., T. Ando, T. Hayashida, I. Horie, N. Inoshita, F. Murata, I. Ueki, K. Nakamura, M. Imaizumi, T. Usa, and A. Kawakami. 2012. A case of nonfunctioning pituitary carcinoma that responded to temozolomide treatment. <i>Case Rep. Endocrinol.</i> 2012:645914.	1
14.	Nozieres, C., T. Walter, M. O. Joly, S. Giraud, J. Y. Scoazec, F. Borson-Chazot, C. Simon, J. P. Riou, and C. Lombard-Bohas. 2012. A SDHB malignant paraganglioma with dramatic response to temozolomide-capecitabine. <i>Eur. J. Endocrinol.</i> 166:1107-1111.	1
15.	Whitelaw, B. C., D. Dworakowska, N. W. Thomas, S. Barazi, P. Riordan-Eva, A. P. King, T. Hampton, D. B. Landau, D. Lipscomb, C. R. Buchanan, J. A. Gilbert, and S. J. Aylwin. 2012. Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas. <i>Clin. Endocrinol. (Oxf)</i> 76:877-886.	3
16.	Dillard, T. H., S. H. Gultekin, J. B. Delashaw, Jr., C. G. Yedinak, E. A. Neuwelt, and M. Fleseriu. 2011. Temozolomide for corticotroph pituitary adenomas refractory to standard therapy. <i>Pituitary</i> 14:80-91.	1
17.	Thearle, M. S., P. U. Freda, J. N. Bruce, S. R. Isaacson, Y. Lee, and R. L. Fine. 2011. Temozolomide (Temodar(R)) and capecitabine (Xeloda(R)) treatment of an aggressive corticotroph pituitary tumor. <i>Pituitary</i> 14:418-424.	1
18.	Losa, M., E. Mazza, M. R. Terreni, A. McCormack, A. J. Gill, M. Motta, M. G. Cangi, A. Talarico, P. Mortini, and M. Reni. 2010. Salvage therapy with temozolomide in patients with aggressive or metastatic pituitary adenomas: experience in six cases. <i>Eur. J. Endocrinol.</i> 163:843-851.	6
19.	Raverot, G., N. Sturm, F. F. de, M. Muller, S. Salenave, P. Caron, O. Chabre, P. Chanson, C. Cortet-Rudelli, R. Assaker, H. Dufour, S. Gaillard, P. Francois, E. Jouanneau, J. G. Passagia, M. Bernier, A. Cornelius, D. Figarella-Branger, J. Trouillas, F. Borson-Chazot, and T. Brue. 2010. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. <i>J. Clin. Endocrinol. Metab</i> 95:4592-4599.	8
20.	Bravo, E. L., S. R. Kalmadi, and I. Gill. 2009. Clinical utility of temozolomide in the treatment of malignant paraganglioma: a preliminary report. <i>Horm. Metab Res.</i> 41:703-706.	1
21.	Hagen, C., H. D. Schroeder, S. Hansen, C. Hagen, and M. Andersen. 2009. Temozolomide treatment of a pituitary carcinoma and two pituitary macroadenomas resistant to conventional therapy. <i>Eur. J. Endocrinol.</i> 161:631-637.	3
22.	Kulke, M. H. H. 2009. O6 -methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. <i>Clinical Cancer Research</i> 15:338-345.	5
23.	Laws, J. 2009. Use of temozolomide in aggressive pituitary tumors: Case report. <i>Neurosurgery</i> 64:E774.	1
24.	Martin-Blondel, G., A. Rousseau, A. L. Boch, P. Cacoub, and D. Sene. 2009. Primary pineal melanoma with leptomeningeal spreading: case report and review of the literature. <i>Clin. Neuropathol.</i> 28:387-394.	1
25.	Mayberg, M. R. 2009. Use of temozolomide in aggressive pituitary tumors: Case report. <i>Neurosurgery</i> 64:E774.	1
26.	McCormack, A. I., K. L. McDonald, A. J. Gill, S. J. Clark, M. G. Burt, K. A. Campbell, W. J. Braund, N. S. Little, R. J. Cook, A. B. Grossman, B. G. Robinson, and R. J. Clifton-Bligh. 2009. Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. <i>Clin. Endocrinol. (Oxf)</i> 71:226-233.	2
27.	Mohammed, S., K. Kovacs, W. Mason, H. Smyth, and M. D. Cusimano. 2009. Use of temozolomide in aggressive pituitary tumors: case report. <i>Neurosurgery</i> 64:E773-E774.	3
28.	Oyesiku, N. M. 2009. Use of temozolomide in aggressive pituitary tumors: Case report. <i>Neurosurgery</i> 64:E774.	1
29.	Syro, L. V., B. W. Scheithauer, L. D. Ortiz, C. E. Fadul, E. Horvath, F. Rotondo, and K. Kovacs. 2009. Effect of temozolomide in a patient with recurring oncocytic gonadotrophic pituitary adenoma. <i>Hormones (Athens.)</i> 8:303-306.	1
30.	Guzel, A., M. Tatli, S. Senturk, E. Guzel, S. R. Cayli, and A. Sav. 2008. Pituitary carcinoma presenting with multiple metastases: case report. <i>J. Child Neurol.</i> 23:1467-1471.	1
31.	Fadul, C. E., A. L. Kominsky, L. P. Meyer, L. S. Kingman, W. B. Kinlaw, C. H. Rhodes, C. J. Eskey, and N. E. Simmons. 2006. Long-term response of pituitary carcinoma to temozolomide. Report of two cases. <i>J. Neurosurg.</i>	2

Lp.	Referencje	Liczba pacjentów
	105:621-626.	
32.	Syro, L. V., H. Urbe, L. C. Penagos, L. D. Ortiz, C. E. Fadul, E. Horvath, and K. Kovacs. 2006. Antitumour effects of temozolomide in a man with a large, invasive prolactin-producing pituitary neoplasm. Clin. Endocrinol. (Oxf) 65:552-553.	1
Suma		63

4.2.2. Kapecytabina we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony

W trakcie przeglądu literatury zidentyfikowano jedynie 4 publikacje (Zacharia 2014, Gulati 2013, Nozires 2012, Thearle 2011) stanowiące opisy badań klinicznych, w których uczestniczyło mniej niż 10 pacjentów, opisy serii przypadków i opisy przypadków, dla których przygotowano zestawienie referencji.

Schemat 2. Diagram PRISMA.



Poniżej zestawiono szczegółowo publikacje włączone do niniejszego opracowania.

Tabela 13. Publikacje oceniające efektywność kliniczną kapecytabiny we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony.

Metodyka badania, charakterystyka pacjentów	Skuteczność	Zdarzenia niepożądane
Zacharia 2014 Seria przypadków 4 pacjentów z rozpoznaniem agresywnego nowotworu przysadki wytwarzającego hormon adrenokortykotropowy Interwencja: kapecytabina + temozolomid	U 2 pacjentów zaobserwowano całkowitą regresję choroby (całkowita odpowiedź na leczenie). U 1 pacjenta zaobserwowano zmniejszenie objętości guza o 75% U 1 pacjenta wystąpiła stabilizacja choroby.	Najczęściej obserwowano wystąpienie neutropenii o 1 lub 2 stopniu ciężkości. Trombocytopenia o 3 stopniu ciężkości wystąpiła u 1 pacjenta. Limfopenia o 2/3 stopniu ciężkości wystąpiła u 2 pacjentów.
Gulati 2013 Opis przypadku 1 pacjent z rozpoznaniem mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej Interwencja: kapecytabina + temozolomid	Uzyskano częściową (40%) odpowiedź na leczenie. PFS wyniósł 18 miesięcy.	U pacjenta wystąpiły łagodne działania niepożądane.
Nozires 2012 Opis przypadku 1 pacjent z rozpoznaniem przyzwójaka Interwencja: kapecytabina + temozolomid	Uzyskano częściową (70%) odpowiedź na leczenie.	Brak danych
Thearle 2011 Opis przypadku 1 pacjent z rozpoznaniem sekrecyjnego (ACTH) guza przysadki o przebiegu agresywnym Interwencja: kapecytabina + temozolomid	Po dwóch cyklach terapii zaobserwowano redukcję objętości guza i poziomu ACTH o 90%. Po 5 miesiącach zaobserwowano nawrót choroby i transformację nowotworu w postać bardziej agresywną.	Brak danych.

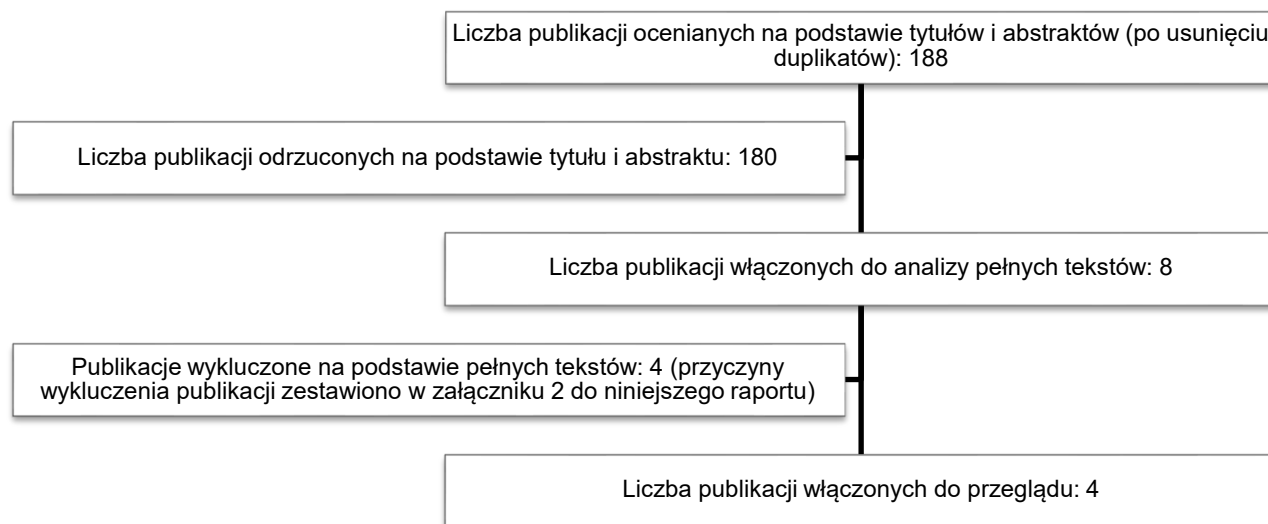
4.2.3. Bortezomib we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: C88.9 Złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone

Do grupy złośliwych chorób immunoproliferacyjnych, zaliczana jest m.in. makroglobulinemia Waldenströma. W związku z faktem, iż wskazanie to zostało wyszczególnione w zleceniu, przedstawione zostanie ono w niniejszym opracowaniu oddzielnie.

W wyniku przeszukania systematycznego literatury do analizy skuteczności włączono 3 publikacje stanowiące opisy badań, w których uczestniczyło co najmniej 10 pacjentów (Conconi 2011, De Vos 2009, Troch 2009).

Ponadto w trakcie przeglądu literatury zidentyfikowano 1 publikację (Patel 2014) stanowiącą opisy serii przypadków dla której przygotowano zestawienie referencji.

Schemat 3. Diagram PRISMA.



Poniżej zestawiono wyniki badań klinicznych.

Tabela 14. Publikacje oceniające efektywność kliniczną bortezomibu we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: C88.9 Złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone.

Metodyka badania, charakterystyka pacjentów	Skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie/zaprzestanie leczenia
Conconi 2011 Badanie II fazy Pacjenci z oporną na leczenie lub nawracającą postacią chłoniaka MALT (32 pacjentów). Mediana wieku 63 lata (zakres 37–82). Mediana wcześniej otrzymanych linii leczenia u pacjentów wyniosła 2 (zakres 1–4). Interwencja: bortezomib dożylnie w dawce 1,3 mg/m ² w dniach 1, 4, 8 i 11 w 21-dniowym cyklu leczenia	Mediana czasu obserwacji wyniosła 24 miesiące. Odpowiedź na leczenie wyniosła 48% (95%CI:29–67%), w tym u 9 pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie a u kolejnych 5 pacjentów częściową odpowiedź na leczenie. U 9 pacjentów uzyskano stabilizację choroby. 6 pacjentów doświadczyło progresji choroby w trakcie trwania badania.	Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi był zmęczenie, trombocytopenia, neutropenia i neuropatia obwodowa. W trakcie badania 5 pacjentów zmarło (2 z powodu progresji choroby).	3 pacjentów nie zostało poddanych analizie.
De Vos 2009 Badanie II fazy, randomizowane, dotyczące ustalenia dawki leku Pacjenci z oporną na leczenie lub nawracającą postacią chłoniaka B-komórkowego obwodowego (81 pacjentów, Grupa A – 41 pacjentów, Grupa B – 40 pacjentów) Interwencja: Grupa A: bortezomib dożylnie w dawce 1,3 mg/m ² w dniach 1, 4, 8 i 11 w 21-dniowym cyklu leczenia oraz rytuksymab w dawce 375 mg/m ² / tydzień przez 4 tygodnie (5 cykli). Grupa B: bortezomib w dawce 1,6 mg/m ² dniami 1, 8, 15 i 22 w 35-	Odpowiedź na leczenie w Grupie A wyniosła 49% (14% pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie) a mediana czasu do progresji wyniosła 7 miesięcy (95% CI: 2,3–nieskończoność). Odpowiedź na leczenie w Grupie B wyniosła 43% (10% pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie) a mediana czasu do progresji wyniosła 10 miesięcy (95% CI: 6,7–15,9). Mediana czasu odpowiedzi (czasu wolnego od progresji) nie została osiągnięta w Grupie A (95% CI: 5,3 miesiąca–nieskończoność), a w Grupie B	Zdarzenia niepożądane występowały częściej w Grupie A (54%) niż w Grupie B (35%), w tym trombocytopenia (10% vs. 0%), neuropatia obwodowa (10% vs. 5%), biegunka (7% vs. 15%), odpowiednio.	8 pacjentów z Grupy A oraz 36 pacjentów z Grupy B przerwało terapię. Do głównych przyczyn przerwania terapii zaliczono: progresję choroby, decyzję pacjenta/lekarza, zdarzenia

Metodyka badania, charakterystyka pacjentów	Skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie/zaprzestanie leczenia
dniowych cyklach leczenia (6 cykli) w dniach 1, 8, 15 i 22 w 35-dniowych cyklach leczenia oraz rytuksymab w dawce 375 mg/m ² / tydzień przez 4 tygodnie (3 cykle)	wyniosła 9,3 miesiąca (95% CI: 7,7–nieskończoność).		niepożądane, rozpoczęcie alternatywnej terapii, zgon.
Troch 2009 Badanie II fazy Pacjenci z diagnozą chłoniaka MALT (16 pacjentów) Interwencja: bortezomib w dawce 1,5 mg/m ² w 1, 4, 8 i 11 w 21-dniowym cyklu leczenia.	Mediana czasu obserwacji wyniosła 23 miesiące (zakres 8–26). Odpowiedź na leczenie uzyskano u 80% pacjentów (13/16), 7 pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie (43%), 6 pacjentów osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie (37%) a pozostałych 3 pacjentów osiągnęło stabilizację choroby. U czterech pacjentów wystąpił nawrót choroby.	U 15 pacjentów konieczna była redukcja dawki bortezomibu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych: neuropatia (7 pacjentów), biegunka (8 pacjentów).	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.

Tabela 15. Pozostałe odnalezione publikacje

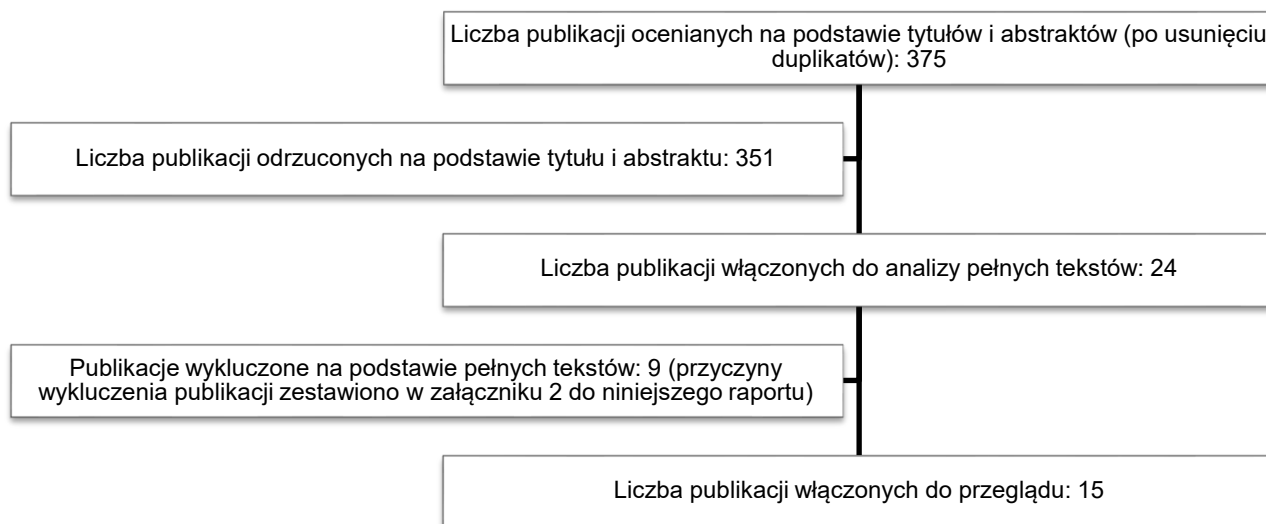
Lp.	Referencje	Liczba pacjentów
1.	Patel, K., J. J. Dillon, N. Leung, A. S. Bomback, G. B. Appel, V. D'Agati, and P. A. Canetta. 2014. Use of bortezomib in heavy-chain deposition disease: a report of 3 cases. Am. J. Kidney Dis. 64:123-127.	3

4.2.4. Bortezomib we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: C88.0 Makroglobulinemia Waldenströma

W wyniku przeszukania systematycznego literatury do analizy skuteczności włączono 10 publikacji stanowiących opisy badań, w których uczestniczyło co najmniej 10 pacjentów (Ghobrial 2015, Dimopoulos 2013, Treon 2012, Ghobrial 2010a, Ghobrial 2010b, Agathocleous 2010, Treon 2009, Chen 2007, Treon 2007, Dimopoulos 2005).

Ponadto w trakcie przeglądu literatury zidentyfikowano 5 publikacji stanowiących opisy badań klinicznych, w których uczestniczyło mniej niż 10 pacjentów, opisy serii przypadków i opisy przypadków, dla których przygotowano zestawienie referencji.

Schemat 4. Diagram PRISMA.



Poniżej zestawiono wyniki badań klinicznych.

Tabela 16. Publikacje oceniające efektywność kliniczną bortezomibu we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: C88.0 Makroglobulinemia Waldenströma.

Metodyka badania, charakterystyka pacjentów	Skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie/zaprzestanie leczenia
Ghobrial 2015	Analizie poddano 36 pacjentów, którzy	Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi	10 pacjentów przerwało

Metodyka badania, charakterystyka pacjentów	Skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie/zaprzestanie leczenia
<p>Badanie I/II fazy</p> <p>Pacjenci z oporną na leczenie lub nawracającą postacią makroglobulinemii Waldenströma (46 pacjentów). 98% pacjentów otrzymywało rytuksymab w poprzednich liniach terapii a 57% otrzymywało bortezomib w poprzednich liniach leczenia</p> <p>Interwencja: ewerolimus + bortezomib + rytuksymab (6 cykli leczenia)</p>	<p>otrzymali pełen schemat leczenia. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 2/36 (6%) pacjentów (90% CI: 1–16). Minimalna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 32/36 (89%) pacjentów (90%CI: 76–96%). Częściowa lub wyższa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 19/36 pacjentów (53%, 90%CI: 38–67%).</p> <p>Czas wolny od progresji wyniósł 21 miesięcy.</p>	<p>były: zmęczenie (63%), niedokrwistość (54%), leukopenia (52%), neutropenia (48%), biegunka (43%).</p>	<p>terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.</p>
<p>Dimopoulos 2013</p> <p>Badanie II fazy</p> <p>Wcześniej nieleczeni pacjenci z diagnozą makroglobulinemii Waldenströma (59 pacjentów – 45,5% pacjentów z grupy wysokiego ryzyka w skali IPSS, 40% z grupy umiarkowanego ryzyka w skali IPSS)</p> <p>Interwencja: bortezomib dożylnie w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8 i 11 w 21-dniowym cyklu leczenia przez 4 cykle a następnie w dawce 1,6 mg/m² w dniach 1, 8, 15 i 22 w 35-dniowych cyklach leczenia przez kolejne 4 cykle oraz deksametazon dożylnie w dawce 40 mg i rytuksymab dożylnie w dawce 375 mg/m² w cyklach 2 i 5.</p>	<p>Zgodnie z analizą ITT u 85% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie (3% całkowita odpowiedź na leczenie, 7% bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie, 58% częściowa odpowiedź na leczenie).</p> <p>Dla minimum czasu obserwacji wynoszącego 32 miesiące, mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 42 miesiące. Odsetek pacjentów, u których uzyskano 3-letnie przeżycie wyniósł 81%.</p>	<p>U 11% pacjentów zaobserwowano podwyższenie poziomu IgM po zastosowaniu rytuksymabu.</p> <p>Obwodowa neuropatia wystąpiła u 46% pacjentów.</p>	<p>8% pacjentów zaprzestano terapii bortezomibem z powodu zdarzeń niepożądanych (neuropatia).</p>
<p>Treon 2012</p> <p>Komparatywna analiza retrospektywna.</p> <p>Pacjenci z diagnozą makroglobulinemii Waldenströma, u których określono predyspozycje genetyczne w rodzinie do wystąpienia choroby (135 pacjentów)</p> <p>Interwencja: chemioterapia oparta o bortezomib vs inny schemat chemioterapii.</p>	<p>Pacjenci, u których zdiagnozowano predyspozycje genetyczne do wystąpienia makroglobulinemii odpowiedź na leczenie występowała częściej u pacjentów leczonych schematem opartym o bortezomib (P=0,0006) oraz uzyskano dłuższy czas wolny od progresji (>33 vs. 20,6 miesiąca, P=0,08).</p>	<p>Nie raportowano</p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<p>Ghobrial 2010a</p> <p>Badanie II fazy</p> <p>Pacjenci z oporną na leczenie lub nawracającą postacią makroglobulinemii Waldenströma (37 pacjentów).</p> <p>Interwencja: bortezomib dożylnie w dawce 1,6 mg/m² w dniach 1, 8 i 15 w 28-dniowym cyklu leczenia przez 6 cykli oraz rytuksymab w dawce 375 mg/m² / tydzień w cyklach 1 i 4.</p>	<p>Minimalną lub wyższą odpowiedź na leczenie uzyskano u 81% pacjentów (95%CI: 65–92%), z których u 2 (5%) pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, a u 17 (46%) częściowa odpowiedź na leczenie.</p> <p>Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 16,4 miesiący (95%CI: 11,4–21,1 miesiący).</p> <p>Mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła 15,6 miesiąca (95%CI: 11–21 miesiący), a odsetek pacjentów u których uzyskano 12-miesięczny i 18-miesięczny czas wolny od progresji wyniósł 57% (95%CI: 39–75%) i 45% (95%CI: 27–63%).</p>	<p>Jeden pacjent zmarł na skutek wystąpienia wirusowego zapalenia płuc.</p> <p>Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym o 3. lub 4. stopniu ciężkości były neutropenia (16%), niedokrwistość (11%) i trombocytopenia (14%).</p> <p>Neuropatia obwodowa o 3. Stopniu ciężkości wystąpiła u 2 pacjentów.</p>	<p>22% pacjentów nie ukończyło badania.</p>
<p>Ghobrial 2010b</p> <p>Badanie II fazy</p> <p>Wcześniej nieleczeni pacjenci z diagnozą makroglobulinemii Waldenströma (26 pacjentów)</p> <p>Interwencja: bortezomib dożylnie w dawce 1,6 mg/m² w dniach 1, 8 i 15 w 28-dniowym cyklu leczenia przez 6 cykli oraz rytuksymab w dawce 375 mg/m² / tydzień w cyklach 1 i 4.</p>	<p>Minimalną lub wyższą odpowiedź na leczenie uzyskano u 23/26 tj. 88% pacjentów (95%CI: 70–98%), z których u 1 (4%) pacjenta wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, u kolejnego pacjenta (4%) zaobserwowano prawie-całkowitą odpowiedź na leczenie a u kolejnych 15 (58%) częściowa odpowiedź na leczenie.</p> <p>W zakresie odpowiedzi na leczenie mierzonej poziomem IgM u wszystkich pacjentów (100%) uzyskano co najmniej minimalną odpowiedź na leczenie.</p> <p>Szacowany odsetek pacjentów, którzy osiągnęli 1-roczy okres wolny od zdarzeń wyniósł 79% (95%CI: 53–91%).</p>	<p>Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane o 3. lub 4. stopniu ciężkości obejmowały: neutropenię, która ustępowała po przerwaniu leczenia (12%), niedokrwistość (8%), trombocytopenię (8%).</p> <p>U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano wystąpienia neuropatii o 3. lub 4. stopniu ciężkości.</p>	<p>Wszyscy pacjenci włączeni do badania zostali poddani analizie.</p>

Metodyka badania, charakterystyka pacjentów	Skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie/zaprzestanie leczenia
<p>Agathocleous 2010 Badanie I/II fazy, randomizowane, dotyczące ustalenia dawki leku Pacjenci z chłoniakami (49) w tym z diagnozą makroglobulinemii Waldenströma (10) [wyniki dla pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma przedstawiono w badaniu oddzielnie] Interwencja: Grupa A: bortezom b dożylnie w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8 i 11 w 21-dniowym cyklu leczenia oraz rytuksymab w dawce 375 mg/m² w pierwszym dniu cyklu (8 cykli). Grupa B: bortezomib w dawce 1,6 mg/m² dniach 1, 8, 15 i 22 w 35-dniowych cyklach leczenia (6 cykli) + rytuksymab w dawce 375 mg/m² w dniach 1, 8, 15 i 22 w 35-dniowych cyklach leczenia (cykl 1. i 4.)</p>	<p>U 9 z 10 pacjentów z diagnozą makroglobulinemii Waldenströma uzyskano odpowiedź na leczenie (częściowa odpowiedź na leczenie). Czas wolny od progresji w tej grupie pacjentów wyniósł 2–2,5 roku.</p>	<p>Neurotoksyczność o 3. lub 4. stopniu ciężkości (głównie bolesna neuropatia) wystąpiła u 14% pacjentów z Grupy A i 19% pacjentów z Grupy B. Neurotoksyczność o 1. lub 2. stopniu ciężkości wystąpiła u 43% pacjentów Grupy A i 48% pacjentów Grupy B. Do głównych zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego zaliczono nudności i biegunkę.</p>	<p>16 pacjentów przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.</p>
<p>Treon 2009 Badanie prospektywne Wcześniej nieleczeni pacjenci z objawową postacią makroglobulinemii Waldenströma (23 pacjentów) Interwencja: bortezom b dożylnie w dawce 1,3 mg/m² + deksametazon w dawce 40 mg w dniach 1, 4, 8 i 11 w 21-dniowym cyklu leczenia oraz rytuksymab w dawce 375 mg/m² w 11 dniu cyklu. Każdy z pacjentów otrzymał 4 cykle terapii wprowadzającej, a następnie kolejne 4 cykle terapii z 3-miesięczną przerwą między cyklami. Mediana otrzymanych cykli leczenia wyniosła 7</p>	<p>Mediana poziomu IgM obniżyła się z 4830 do 1115 mg/dL (P=0,0001). Hematokryt wzrósł z 29,8% do 38,2% (P=0,0002). Odpowiedź na leczenie uzyskano u 96% pacjentów, z których 3 uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, 2 prawie-całkowitą odpowiedź na leczenie, 14 częściową odpowiedź na leczenie. Mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,4 miesiąca. Mediana okresu obserwacji wyniosła 22,8 miesiąca, a u 18 z 23 pacjentów nie wystąpiła progresja w czasie obserwacji.</p>	<p>Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądany było wystąpienie obwodowej neuropatii (16 pacjentów) w medianie czasu 6 miesięcy. U 4 pacjentów wystąpiła infekcja Herpes zoster, która wymagała zastosowania profilaktyki przeciwwirusowej u pacjentów.</p>	<p>61% pacjentów przerwało terapię bortezomibem z powodu zdarzeń niepożądanych (neuropatia obwodowa).</p>
<p>Chen 2007 Badanie II fazy Pacjenci z objawową postacią makroglobulinemii Waldenströma (27 pacjentów) Interwencja: bortezom b dożylnie w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8 i 11 w 21-dniowym cyklu leczenia. Mediana okresu podawania bortezomibu wyniosła 6 cykli (zakres:2–39).</p>	<p>U 21 pacjentów uzyskano redukcję poziomu IgM o co najmniej 25%, spośród, których u 12 uzyskano redukcję poziomu IgM o co najmniej 50%. W zakresie odpowiedzi na leczenie (poziom IgM, kryteria dwuwymiarowe) uzyskano: częściową odpowiedź na leczenie (26%), stabilizację choroby (70%) progresję choroby (4%).</p>	<p>Wzrost poziomu hemoglobiny o co najmniej 10 g/L u 18 pacjentów (66%). Poza tym obserwowano łagodnie (1/2. stopień ciężkości) zdarzenia niepożądane o charakterze niehematologicznym. U 20 pacjentów rozwinęła się lub nastąpiła progresja neuropatii obwodowej (u 5 pacjentów o 3. stopniu ciężkości).</p>	<p>U 12 pacjentów przerwano terapię z powodu działań niepożądanych (44%).</p>
<p>Treon 2007 Badanie otwarte, wielośrodkowe Pacjenci z oporną na leczenie lub nawracającą postacią makroglobulinemii Waldenströma (27 pacjentów) Interwencja: bortezom b dożylnie w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8 i 11 w 21-dniowym cyklu leczenia, max 8 cykli.</p>	<p>Uzyskano redukcję poziomu IgM z 4660 do 2092 mg/dL (mediana, p<0,0001). Odpowiedź na leczenie uzyskano u 85% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,4 miesiąca. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 7,9 miesiąca (zakres: 3–21,4).</p>	<p>Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi o 3. i 4. stopniu ciężkości były: neuropatie sensoryczne (22,2%), leukopenia (18,5%), neutropenia (14,8%), zawroty głowy (11,1%), trombocytopenia (7,4%).</p>	<p>U 13 pacjentów przerwano leczenie z powodu podwyższenia poziomu IgM.</p>
<p>Dimopoulos 2005 Badanie otwarte Pacjenci z oporną na leczenie lub nawracającą postacią makroglobulinemii Waldenströma (10 pacjentów). Wszyscy pacjenci we wcześniejszej linii leczenia otrzymywali bortezomib, 8 pacjentów otrzymywało 3 lub więcej linii leczenia w momencie przystąpienia do badania. Interwencja: bortezom b dożylnie w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8 i 11 w 21-dniowym cyklu leczenia, 4 cykle leczenia.</p>	<p>U 6 pacjentów uzyskano częściową odpowiedź na leczenie w medianie czasu równej 1 miesiąc. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 11 miesięcy.</p>	<p>Bortezomib był dobrze tolerowany przez pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi były łagodna do umiarkowanej: trombocytopenia, gorączka, zmęczenie. Neuropatia obwodowa wystąpiła u 3 pacjentów. U 1 pacjenta wystąpiła niedrożność jelit.</p>	<p>Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.</p>

Tabela 17. Pozostałe odnalezione publikacje

Lp.	Referencje	Liczba pacjentów
1.	Khanfar, A., A. Trkha, R. Bonds, and B. Jana. 2013. Angioedema with normal C1q and C1 inhibitor: an atypical presentation of Waldenstrom macroglobulinemia. <i>Int. J. Hematol.</i> 97:654-656.	1
2.	Morita, T., T. Ugai, T. Tanimoto, and K. Matsue. 2014. Necrotising fasciitis after bortezomib and dexamethasone-containing regimen in an elderly patient of Waldenstrom macroglobulinaemia. <i>BMJ Case Rep.</i> 2014.	1
3.	Salviani, C., G. Guido, I. Serriello, K. Giannakakis, and A. R. Rocca. 2014. Renal involvement in Waldenstrom's macroglobulinemia: case report and review of literature. <i>Ren Fail.</i> 36:114-118.	1
4.	Carulli, G., E. M. Ciancia, A. Azzara, V. Ottaviano, S. Grassi, E. Ciabatti, M. I. Ferreri, M. Rocco, A. Marini, and M. Petrini. 2013. Simultaneous presentation of Waldenstrom macroglobulinemia and multiple myeloma: multidisciplinary diagnosis, treatment and 30-month follow-up. <i>J. Clin. Exp. Hematop.</i> 53:29-36.	1
5.	Izumi, M., H. Tsunemine, Y. Suzuki, A. Tomita, T. Kusumoto, T. Kodaka, K. Itoh, and T. Takahashi. 2015. Successful treatment of refractory cold hemagglutininemia in MYD88 L265P mutation-negative Waldenstrom's macroglobulinemia with bortezomib. <i>Int. J. Hematol.</i> 102:238-243.	1
Suma		5

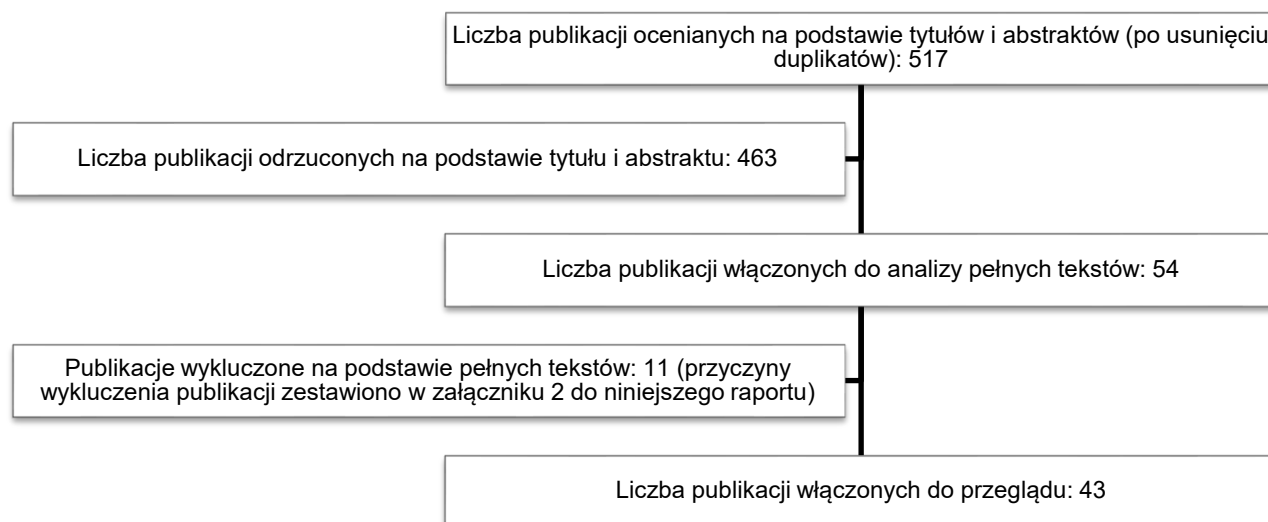
4.2.5. Bortezomib we wskazaniach opisanych kodami ICD-10: E85.8 Inne amyloidozy oraz E85.9 Amyloidoza, nieokreślona

Do analizy klinicznej włączono ostatecznie 8 publikacji stanowiących opisy 5 badań klinicznych. Dla subpopulacji pacjentów z amyloidozą łańcuchów lekkich zlokalizowaną w obrębie nerek zidentyfikowano randomizowane badanie z grupą kontrolną (Huang 2014). Wyniki dla tej subpopulacji pacjentów przedstawiono oddzielnie od wyników dla populacji ogólnej.

W wyniku przeszukania systematycznego literatury do analizy skuteczności odnaleziono również 24 publikacje stanowiące opisy badań, w których uczestniczyło co najmniej 10 pacjentów lub analizy retrospektywne oceniające zastosowanie bortezomibu u pacjentów z amyloidozą, dla których przygotowano zestawienie referencji.

Ponadto w trakcie przeglądu literatury zidentyfikowano 11 publikacji stanowiących opisy badań klinicznych, w których uczestniczyło mniej niż 10 pacjentów, opisy serii przypadków i opisy przypadków, dla których również przygotowano zestawienie referencji.

Schemat 5. Diagram PRISMA.



Poniżej zestawiono wyniki badań klinicznych.

Tabela 18. Publikacje oceniające efektywność kliniczną bortezomibu we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: E85.8 Inne amyloidozy oraz E85.9 Amyloidoza, nieokreślona: Pacjenci z amyloidozą AL nerek

Metodyka badania, charakterystyka pacjentów	Skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie/zaprzestanie leczenia
Huang 2014 Badanie randomizowane z	Hematologiczna odpowiedź na leczenie w grupie BD + auto-HSCT vs. auto-HSCT w 3, 6 i 12 miesiącu	2 pacjentów zmarło w ciągu 100 dni od auto-HSCT.	Wszyscy pacjenci

Metodyka badania, charakterystyka pacjentów	Skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie/zaprzestanie leczenia
<p>grupą kontrolną (RCT)</p> <p>Pacjenci z diagnozą amyloidozy AL o umiejscowieniu nerkowym (100%). Poza tym diagnozowano u pacjentów amyloidy umiejscowione w: sercu (57,1%), wątrobie (7,1%), układzie nerwowym (85,7%)</p> <p>Interwencja: bortezomib + deksametazon + auto-HSCT (BD + auto-HSCT, 28 pacjentów) vs. auto-HSCT (28 pacjentów).</p>	<p>obserwacji wyniosła odpowiednio: 78,5% vs. 50,0%, 82,1% vs. 53,5% i 85,7% vs. 53,5%.</p> <p>W grupie BD + auto-HSCT 15 pacjentów (53,5%) uzyskało odpowiedź hematologiczną po zastosowaniu chemioterapii (przed auto-HSCT).</p> <p>Analiza ITT wykazała wyższy współczynnik uzyskania całkowitej remisji choroby w grupie BD + auto-HSCT w 12 i 24 miesiącu obserwacji (67,9% i 70% odpowiednio) niż w grupie auto-HSCT (35,7% i 35% odpowiednio) P=0,03.</p> <p>Dla mediany czasu obserwacji równej 28 miesięcy, 24 miesięczne przeżycie od momentu zakończenia terapii uzyskało 95% pacjentów grupy BD + auto-HSCT i 69,4% pacjentów grupy auto-HSCT (P=0,03)</p>	<p>Zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów.</p> <p>Najczęściej występowały zdarzenia niepożądane ze strony układu pokarmowego.</p> <p>Pozostałe zdarzenia niepożądane o 3. i 4. Stopniu ciężkości obejmowały: trombocytopenię (34%), niedokrwistość (15%) i neutropenie (7%).</p> <p>Poza tym obserwowano infekcje herpes zoster oraz przypadki obrzęku.</p>	<p>ukończyli badanie.</p>

Tabela 19. Publikacje oceniające efektywność kliniczną bortezomibu we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: E85.8 Inne amyloidozy oraz E85.9 Amyloidoza, nieokreślona: Pacjenci z amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) (ogółem)

Metodyka badania, charakterystyka pacjentów	Skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie/zaprzestanie leczenia
<p>Sanchorawala 2015</p> <p>Badanie prospektywne, otwarte</p> <p>Pacjenci z diagnozą amyloidozy łańcuchów lekkich przygotowani do przeszczepienia komórek krwiotwórczych (35 pacjentów). Mediana wieku 56 (37–70) lat.</p> <p>Interwencja: bortezomib + deksametazon, następnie bortezomib + melfalan wysokich dawkach, następnie auto-HSCT</p>	<p>Spośród 35 pacjentów włączonych do badania 30 zostało ostatecznie poddanych auto-HSCT.</p> <p>Odpowiedź hematologiczna na terapię farmakologiczną wystąpiła u wszystkich z 27 pacjentów poddanych ocenie (63% - całkowita odpowiedź na leczenie, 37% bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie VGPR).</p> <p>Zgodnie z analizą ITT hematologiczna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 77% pacjentów.</p> <p>Dla mediany czasu obserwacji równej 36-miesiący nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego oraz mediany czasu wolnego od progresji.</p>	<p>5 pacjentów nie zostało poddanych auto-HSCT (3 z powodu pogorszenia stanu pacjenta a 2 kolejnych z powodu komplikacji po procedurze pobrania szpiku kostnego.</p> <p>U 2 pacjentów rozwinęła się choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, która ustąpiła po terapii steroidami.</p> <p>U 3 pacjentów wystąpił zgon związany z leczeniem (8,5%)</p>	<p>3 pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.</p> <p>2 pacjentów zostało wykluczonych z badania z powodu problemów związanych z mobilizacją komórek szpiku.</p> <p>3 pacjentów zmarło w ciągu 100 dni od auto-HSCT.</p> <p>1 pacjent zmarł pomiędzy 6 a 12 miesiącem od auto-HSCT.</p>
<p>Reece 2014, Reece 2011, Reece 2009</p> <p>Badanie I/II fazy, prospektywne</p> <p>Pacjenci z nawrotową postacią amyloidozy łańcuchów lekkich (70 pacjentów)</p> <p>Interwencja: Grupa A: bortezomib w dawce 1,3 mg/m² / 2 x w tygodniu. Grupa B: bortezomib w dawce 1,6 mg/m² / 1 x w tygodniu, Grupa C: obniżone dawki leczenia Grupy A lub B</p>	<p>Hematologiczna odpowiedź na leczenie trwająca przynajmniej 1 rok została uzyskana u 68,8% pacjentów Grupy A, 66,7% Grupy B i 80% Grupy C.</p> <p>W grupie A i B wyniki mediany przeżycia całkowitego wyniosły 62,1 miesiąca vs. nie osiągnięto mediany, a współczynnik przeżycia 4-letniego wyniósł odpowiednio 75% vs 63%.</p>	<p>Najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane ze strony układu pokarmowego (87% pacjentów): nudności, wymioty.</p> <p>Poza tym raportowano występowanie zmęczenia, osłabienia (74%), infekcji (68%), zaburzeń ze strony układu nerwowego (65%).</p>	<p>42 pacjentów przerwało terapię przed końcem badania (8 cykli).</p>
<p>Landau 2013, Landau 2011</p> <p>Badanie II fazy, prospektywne</p> <p>Pacjenci z nowozdiagnozowaną amyloidozą łańcuchów lekkich przygotowani do przeszczepienia komórek krwiotwórczych (40 pacjentów). Mediana wieku 57 (38–67) lat</p> <p>Interwencja: bortezomib + deksametazon (faza konsolidacji) + auto-HSCT</p>	<p>W czasie obserwacji 2–3 miesiące po auto-HSCT uzyskano następującą hematologiczną odpowiedź na leczenie: całkowita odpowiedź na leczenie 27% (n=11), częściową odpowiedź na leczenie 18% (n=7), stabilizacja choroby 45% (n=18).</p> <p>Zgodnie z analizą ITT w czasie obserwacji 12 miesięcy po auto-HSCT hematologiczną odpowiedź na leczenie uzyskano u 79% pacjentów (95%CI: 65–92%), z których u 58% (95% CI: 42–75%) uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie.</p> <p>Współczynnik przeżycia pacjentów w 12 i 24 miesiącu obserwacji wyniósł odpowiednio 88 i 82%.</p> <p>U 8 pacjentów nastąpił nawrót choroby.</p>	<p>Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: trombocytopenię, neutropenie, niedokrwistość, krwawienia, hiperkalcemia, neuropatia, infekcje.</p>	<p>4 pacjentów z zaawansowaną amyloidozą mięśnia sercowego zmarło w ciągu 100 dni od auto-HSCT.</p> <p>17 pacjentów nie ukończyło pełnego schematu terapii farmakologicznej.</p>

Metodyka badania, charakterystyka pacjentów	Skuteczność	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie/zaprzestanie leczenia
Dubrey 2011 Badanie I fazy, prospektywne Pacjenci z nawrotową postacią amyloidozy łańcuchów lekkich (31 pacjentów) Interwencja: bortezomib	Zgodnie z analizą ITT hematologiczna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 14/31 pacjentów (45%), z których u 7 wystąpiła całkowitą odpowiedź na leczenie (23%). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,2 miesiąca (0,6–4,8) Progresja choroby wystąpiła u 7 pacjentów, w tym u 3 którzy odpowiedzieli na leczenie.	Główne kardiologiczne zdarzenia obserwowane to: obrzęk obwodowy (23%), hipotonia ortostatyczna (13%) i niedociśnienie (10%). U 2 pacjentów rozwinęła się zastoinowa niewydolność serca.	2 pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

Tabela 20. Badania prospektywne prowadzone na małych grupach pacjentów odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego literatury, dla których odstąpiono od przedstawienia szczegółowych wyników.

Lp.	Referencje	Liczba pacjentów
1.	Abonour, R., G. Kramer, A. Suvannasankha, and M. D. Benson. 2011. Bortezomib (Velcade) treatment of AL amyloidosis: Indiana University experience. <i>Amyloid</i> 18 Suppl 1:151.	13
2.	Adam, Z. P. 2010. Treatment of AL-amyloidosis - Results from one clinic and review of published experience with new agents (bortezomib, thalidomide and lenalidomide) in AL-amyloidosis. <i>Vnitřní lékařství</i> 56:190-209.	17
3.	Cornell, R. F., X. Zhong, C. rce-Lara, E. Atallah, L. Blust, W. R. Drobyski, T. S. Fenske, M. C. Pasquini, J. D. Rizzo, W. Saber, and P. N. Hari. 2015. Bortezomib-based induction for transplant ineligible AL amyloidosis and feasibility of later transplantation. <i>Bone Marrow Transplant</i> 50:914-917.	28
4.	Huang, B., J. Li, X. Xu, D. Zheng, Z. Zhou, and J. Liu. 2015. Successful treatment of renal light chain (AL) amyloidosis with bortezomib and dexamethasone (VD). <i>Pathol. Biol. (Paris)</i> 63:17-20.	12
5.	Kastritis, E., A. Anagnostopoulos, M. Roussou, S. Toumanidis, C. Pamboukas, M. Migkou, A. Tassidou, I. Xilouri, S. Delibasi, E. Psimenou, S. Mellou, E. Terpos, J. Nanas, and M. A. Dimopoulos. 2007. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. <i>Haematologica</i> 92:1351-1358.	18
6.	Lamm, W., W. Willenbacher, A. Lang, N. Zojer, E. Muldur, H. Ludwig, B. Schauer-Stalzer, C. C. Zielinski, and J. Drach. 2011. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. <i>Ann. Hematol.</i> 90:201-206.	26
7.	Mikhael, J. R., S. R. Schuster, V. H. Jimenez-Zepeda, N. Bello, J. Spong, C. B. Reeder, A. K. Stewart, P. L. Bergsagel, and R. Fonseca. 2012. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBORd) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. <i>Blood</i> 119:4391-4394.	17
8.	Palladini, G., A. Foli, P. Russo, P. Milani, L. Obici, F. Lavatelli, and G. Merlini. 2011. Treatment of IgM-associated AL amyloidosis with the combination of rituximab, bortezomib, and dexamethasone. <i>Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 11:143-145.	10
9.	Santhorawala, V., K. Quillen, J. M. Sloan, N. T. Andrea, and D. C. Seldin. 2011. Bortezomib and high-dose melphalan conditioning for stem cell transplantation for AL amyloidosis: a pilot study. <i>Haematologica</i> 96:1890-1892.	10
10.	Shah, G., E. Kaul, S. Fallo, F. Cossor, H. Smith, K. Sprague, A. Klein, K. Miller, and R. Comenzo. 2013. Bortezomib subcutaneous injection in combination regimens for myeloma or systemic light-chain amyloidosis: a retrospective chart review of response rates and toxicity in newly diagnosed patients. <i>Clin. Ther.</i> 35:1614-1620.	29
11.	Wechalekar, A. D., H. J. Lachmann, M. Offer, P. N. Hawkins, and J. D. Gillmore. 2008. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. <i>Haematologica</i> 93:295-298.	20
Suma		200

Tabela 21. Analizy retrospektywne odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego literatury, dla których odstąpiono od przedstawienia szczegółowych wyników

Lp.	Referencje	Liczba pacjentów
1.	Gatt, M. E., I. Hardan, E. Chubar, C. Suriu, T. Tadmor, O. Shevetz, P. Patachenco, N. Dally, S. Yeganeh, M. Ballan-Haj, Y. Cohen, S. Trestman, E. Muchtar, H. Magen, J. Jakubinsky, and I. Avivi. 2015. Outcomes of light-chain amyloidosis patients treated with first-line bortezomib: a collaborative retrospective multicenter assessment. <i>Eur. J. Haematol.</i>	73
2.	Jaccard, A., R. L. Comenzo, P. Hari, P. N. Hawkins, M. Roussel, P. Morel, M. Macro, J. L. Pellegrin, E. Lazaro, D. Mohty, P. Mercie, O. Decaux, J. Gillmore, D. Lavergne, F. Bridoux, A. D. Wechalekar, and C. P. Venner. 2014. Efficacy of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in treatment-naive patients with high-risk cardiac AL amyloidosis (Mayo Clinic stage III). <i>Haematologica</i> 99:1479-1485.	60
3.	Kastritis, E., A. D. Wechalekar, M. A. Dimopoulos, G. Merlini, P. N. Hawkins, V. Perfetti, J. D. Gillmore, and G. Palladini. 2010. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. <i>J. Clin. Oncol.</i> 28:1031-1037.	94
4.	Kastritis, E., M. Roussou, M. Gavriatopoulou, M. Migkou, D. Kalapanida, C. Pamboukas, E. Kaldara, A. Ntalianis, E. Psimenou, S. T. Toumanidis, A. Tasidou, E. Terpos, and M. A. Dimopoulos. 2015. Long-term outcomes of primary systemic light chain (AL) amyloidosis in patients treated upfront with bortezomib or lenalidomide and the importance of risk adapted strategies. <i>Am. J. Hematol.</i> 90:E60-E65.	85

Lp.	Referencje	Liczba pacjentów
5.	Krsnik, I., M. Cabero, D. Morillo, J. Segovia, P. Garcia-Pavia, M. Gomez-Bueno, and C. Salas. 2015. Light chain amyloidosis: Experience in a tertiary hospital: 2005-2013. <i>Rev. Clin. Esp.</i> 215:1-8.	32
6.	Lee, J. Y., S. H. Lim, S. J. Kim, G. Y. Lee, J. E. Lee, J. O. Choi, J. S. Kim, H. J. Kim, S. Y. Lee, J. H. Min, E. S. Jeon, and K. Kim. 2014. Bortezomib, melphalan, and prednisolone combination chemotherapy for newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis. <i>Amyloid</i> 21:261-266.	19
7.	Michael, M., E. Kastritis, S. Delimpassi, E. Michalis, P. Repoussis, M. C. Kyrtonis, E. Katodritou, N. Anagnostopoulos, K. Zervas, and M. A. Dimopoulos. 2010. Clinical characteristics and outcome of primary systemic light-chain amyloidosis in Greece. <i>Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 10:56-61.	112
8.	Palladini, G., P. Milani, A. Foli, R. M. Vidus, M. Basset, F. Lavatelli, M. Nuvolone, L. Obici, S. Perlini, and G. Merlini. 2014. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis: a matched case-control study on 174 patients. <i>Leukemia</i> 28:2311-2316.	174
9.	Palladini, G., S. Sachchithanantham, P. Milani, J. Gillmore, A. Foli, H. Lachmann, M. Basset, P. Hawkins, G. Merlini, and A. D. Wechalekar. 2015. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. <i>Blood</i> 126:612-615.	230
10.	Scott, E. C., S. B. Heitner, W. Dibb, G. Meyers, S. D. Smith, F. Abar, T. Kovacsovics, G. Perez-Avraham, A. Stentz, R. Frires, J. D. bb, and R. T. Maziarz. 2014. Induction bortezomib in AL amyloidosis followed by high dose melphalan and autologous stem cell transplantation: a single institution retrospective study. <i>Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 14:424-430.	31
11.	Shah, G., E. Kaul, S. Fallo, F. Cossor, H. Smith, K. Sprague, A. Klein, K. Miller, and R. Comenzo. 2013. Bortezomib subcutaneous injection in combination regimens for myeloma or systemic light-chain amyloidosis: a retrospective chart review of response rates and toxicity in newly diagnosed patients. <i>Clin. Ther.</i> 35:1614-1620.	29
12.	Venner, C. P., J. D. Gillmore, S. Sachchithanantham, S. Mahmood, T. Lane, D. Foard, L. Rannigan, S. D. Gibbs, J. H. Pinney, C. J. Whelan, H. J. Lachmann, P. N. Hawkins, and A. D. Wechalekar. 2014. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. <i>Leukemia</i> 28:2304-2310.	69
13.	Venner, C. P., J. D. Gillmore, S. Sachchithanantham, S. Mahmood, T. Lane, D. Foard, L. Rannigan, S. D. Gibbs, J. H. Pinney, C. J. Whelan, H. J. Lachmann, P. N. Hawkins, and A. D. Wechalekar. 2014. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. <i>Leukemia</i> 28:2304-2310.	138
14.	Venner, C. P., T. Lane, D. Foard, L. Rannigan, S. D. Gibbs, J. H. Pinney, C. J. Whelan, H. J. Lachmann, J. D. Gillmore, P. N. Hawkins, and A. D. Wechalekar. 2012. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. <i>Blood</i> 119:4387-4390.	43

Tabela 22. Pozostałe odnalezione publikacje

Lp.	Referencje	Liczba pacjentów
1.	Brunvand, M. W. and M. Bitter. 2010. Amyloidosis relapsing after autologous stem cell transplantation treated with bortezomib: normalization of detectable serum-free light chains and reversal of tissue damage with improved suitability for transplant. <i>Haematologica</i> 95:519-521.	2
2.	Charaf, E., S. B. Iskandar, A. Blevins, B. bi-Saleh, and S. Fahrigr. 2009. Cardiac amyloidosis responding to bortezomib: case report and review of literature. <i>Curr. Cardiol. Rev.</i> 5:228-236.	1
3.	Coriu, D., S. Badelita, R. Talmaci, C. Dobrea, M. Dogaru, D. Ostroveanu, and M. Crisan. 2011. Bortezomib in systemic AL amyloidosis: a single center experience. <i>Amyloid</i> 18 Suppl 1:148-150.	8
4.	Hassoun, Y., M. A. Khafan-Dabaj, and R. Baz. 2015. Bortezomib plus dexamethasone results in a late organ response in primary heavy-chain amyloidosis without a hematologic response. <i>Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.</i> 8:138-139.	1
5.	Higo, H., K. Fujiwara, H. Watanabe, G. Makimoto, N. Kameyama, M. Matsushita, K. Rai, K. Sato, T. Inomata, K. Sunami, and T. Shibayama. 2014. Diffuse parenchymal pulmonary amyloidosis showing an objective response to bortezomib-based chemotherapy. <i>Intern. Med.</i> 53:1809-1812.	1
6.	Ida, T., K. Hayashi, T. Ida, S. Hirano, F. Nakamura, H. Sone, and M. Fujiwara. 2014. Successful treatment with bortezomib in a patient with systemic primary AL amyloidosis manifesting severe gastrointestinal bleeding. <i>Rinsho Ketsueki</i> 55:808-814.	1
7.	Kikukawa, Y., H. Yuki, S. Hirata, K. Ide, H. Nakata, T. Miyakawa, N. Matsuno, K. Nosaka, Y. Yonemura, T. Kawaguchi, H. Hata, H. Mitsuya, and Y. Okuno. 2015. Combined use of bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone induces favorable hematological and organ responses in Japanese patients with amyloid light-chain amyloidosis: a single-institution retrospective study. <i>Int. J. Hematol.</i> 101:133-139	8
8.	Moscetti, A., F. Saltarelli, M. P. Bianchi, B. Monarca, B. L. De, R. Porrini, G. Antolino, and V. G. La. 2011. Quick response to bortezomib plus dexamethasone in a patient with AL amyloidosis in first relapse. <i>Amyloid</i> 18 Suppl 1:152-154.	1
9.	Nagamachi, Y., N. Yamauchi, H. Muramatsu, N. Miyajima, H. Inomata, T. Okamoto, E. Nozawa, Y. Gotoh, R. Koyama, K. Ihara, T. Nishisato, and J. Kato. 2015. Improvement of hepatomegaly after treatment with autologous hematopoietic stem cell transplantation followed by bortezomib and dexamethasone in Bence-Jones protein kappa-	1

Lp.	Referencje	Liczba pacjentów
	type of multiple myeloma with systemic amyloidosis. Rinsho Ketsueki 56:323-328.	
10.	Nigrelli, S., G. Curciarello, P. Ballo, S. Michelassi, and F. Pizzarelli. 2014. Effectiveness of bortezomib in cardiac Al amyloidosis: a report of two cases. Case Rep. Med. 2014:627474.	2
11.	Tamaki, H., Y. Naito, M. Lee-Kawabata, Y. Taniguchi, H. Hao, S. Hirota, S. Hasegawa, T. Masuyama, and H. Ogawa. 2010. Sustained improvement in cardiac function with persistent amyloid deposition in a patient with multiple myeloma-associated cardiac amyloidosis treated with bortezomib. Int. J. Hematol. 92:655-658.	1
	Suma	26

4.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

Bortezomib

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii bortezomibem obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, niedokrwistość, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, półpasiec i ból mięśni (ChPL Bortezomob Accord).

Kapecytabina

Ogólny profil bezpieczeństwa kapecytabiny jest oparty na danych pochodzących od ponad 3000 pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub kapecytabiną w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. Profile bezpieczeństwa kapecytabiny stosowanej w monoterapii raka piersi z przerzutami, raka jelita grubego z przerzutami oraz w populacjach leczenia uzupełniającego raka jelita grubego są porównywalne.

Do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych leku (ADR) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwy), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoksyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość (ChPL Xeloda).

Temozolomid

U pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym leczonych temozolomidem w skojarzeniu z radioterapią lub w monoterapii poprzedzonej radioterapią, lub w monoterapii u pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy i zmęczenie. Drgawki bardzo często występowały u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących monoterapię. Wysypka bardzo często występowała u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących temozolomid równocześnie z radioterapią lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę. Większość odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach (ChPL Temodal).

5. Analiza ekonomiczna

Z uwagi na krótki termin wykonania analizy oraz brak dostępnych danych odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.

6. Analiza wpływu na budżet

Z uwagi na krótki termin wykonania analizy oraz brak dostępnych danych odstąpiono od wykonania analizy wpływu na budżet.

7. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.09.2015, znak PLA.4600.333.2015.DJ (data wpływu do AOTMiT 11.09.2015), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego dla leków: bortezomib, kapecytabina, temozolomid.

Tryb zlecenia: na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego

Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego (endokryjne) stanowią grupę rozrostowych chorób związanych z zespołami nadmiernego wydzielania różnych substancji hormonalnych. Nowotwory wewnątrzwydzielnicze bardzo często są nowotworami łagodnymi (guzy przysadki, przeważająca część guzów kory i rdzenia nadnerczy, większość guzów tarczycy) lub guzkami hiperplastycznymi (guzki tarczycy). Nadmierna i niekontrolowana czynność hormonalna (w przysadce również ucisk na okoliczne struktury – siodło tureckie, skrzyżowanie nerwów wzrokowych) oraz skłonność do naciekania miejscowego wiąże się z poważnymi objawami. Przynajmniej połowa nowotworów endokryjnych (łagodne i złośliwe) nie wykazuje czynności hormonalnej, ale często zachowują wrażliwość na bodźce hormonalne (podczas transformacji złośliwej niektóre, zwłaszcza niżej zróżnicowane, tracą hormonowrażliwość).

Makroglobulinemia Waldenströma

Makroglobulinemię Waldenströma (WM, Waldenström macroglobulinemia), zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2008 roku, definiuje się jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytozy (LPL, lymphoplasmacytic lymphoma) zajmującego szpik kostny (BM, bone marrow) z gammapatią monoklonalną IgM niezależnie od stężenia białka IgM. Chłoniak limfoplazmocytozy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych, który zwykle zajmuje BM, a czasami węzły chłonne oraz śledzionę i który jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego również charakteryzować się plazmocytozym zróżnicowaniem komórkowym. Większość przypadków LPL przebiega z produkcją białka IgM (spełnione kryteria WM), a jedynie u mniej niż 5% chorych na LPL stwierdza się białko monoklonalne klasy IgA, IgG lub niewydzielającego LPL

Amyloidoza

Amyloidoza (skrobiawica) to grupa chorób, których wspólną cechą jest pozakomórkowe gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych białek o budowie włóknkowej, zwanych amyloidem.

Amyloidozę dzieli się na kilka typów w zależności od gromadzonych białek we włóknach amyloidu oraz obrazu klinicznego

Alternatywne technologie medyczne

W leczeniu nowotworów gruczołów wydzielania wewnętrznego C75 stosuje się (NCCN 2014):

- leczenie chirurgiczne,
- embolizację,
- oktreotyd
- ewerolimus.

W I leczenia makroglobulinemii Waldenströma stosuje się następujące schematy leczenia farmakologicznego (Dmoszyńska 2015):

- rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon;
- rytuskymab, bendamustyna;

- rytuksymab, bortezomib;
- rytuksymab, bortezomib, deksametazon;
- fludarabina doustna;
- rytuksymab;

W I leczenia amyloidozy łańcuchów lekkich stosuje się następujące schematy leczenia farmakologicznego (Anderson (NCCN) 2014):

- bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon,
- bortezomib, melfalan, deksametazon,
- brotezomib ± deksametazon;
- deksametazon, interferon- α ;
- cyklofosfamid, talidomid, deksametazon;
- melfalan w wysokiej dawce + przeszczep komórek macierzystych;
- lenalidomid, deksametazon;
- lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon;
- melfalan doustnie, deksametazon;
- pomalidomid, deksametazon;
- talidomid, deksametazon;

najlepsze leczenie wspomagające.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kapecytabina, temozolomid we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrzne, nieokreślony

Autorzy przeglądów systematycznych literatury wskazują, iż temozolomid wykazuje skuteczność w przypadku: (1) agresywnych guzów produkujących prolaktynę, które są odporne na bromokryptynę lub kabergolinę i wykazują wzrost pomimo operacji i radioterapii; (2) agresywnych nowotworów wytwarzające ACTH, których nie można wyleczyć chirurgicznie lub za pomocą radioterapii; (3) nawracających niesekrecyjnych guzów, które wykazują stały wzrost pomimo wielokrotnego leczenia operacyjnego i radioterapii; (4) nowotworów przysadki.

Skuteczność kapecytabiny oceniana była wyłącznie u pojedynczych pacjentów z diagnozą nowotworu przysadki, mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej, przyzwojaka, sekrecyjnego (ACTH) guza przysadki.

Bortezomib we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: C88.9 Złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone

Skuteczność bortezomibu oceniano w 3 badaniach II fazy, do których włączono pacjentów z diagnozą chłoniaka MALT, chłoniaka B-komórkowego obwodowego. Skuteczność bortezomibu mierzona odsetkiem pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie sięgała od 48 do 80%.

Bortezomib we wskazaniu opisanym kodem ICD-10: C88.0 Makroglobulinemia Waldenströma

Skuteczność bortezomibu oceniano w 9 badaniach klinicznych i jednej analizie retrospektywnej, do których włączono pacjentów z diagnozą makroglobulinemii Waldenströma. Bortezomib wykazywał umiarkowaną do wysokiej skuteczności mierzoną odpowiedzią na leczenie.

Bortezomib we wskazaniach opisanych kodami ICD-10: E85.8 Inne amyloidozy oraz E85.9 Amyloidozą, nieokreślona

Skuteczność bortezomibu oceniano w 5 badaniach klinicznych, do których włączono pacjentów z diagnozą amyloidozy łańcuchów lekkich. Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność bortezomibu w innych postaciach amyloidozy. Skuteczność bortezomibu mierzona odsetkiem pacjentów, u których wystąpiła hematologiczna odpowiedź na leczenie sięgała od 45 do 100%.

Analiza bezpieczeństwa

Bortezomib

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii bortezomibem obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, niedokrwistość, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, pólpasiec i ból mięśni (ChPL Bortezomob Accord).

Kapecytabina

Ogólny profil bezpieczeństwa kapecytabiny jest oparty na danych pochodzących od ponad 3000 pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub kapecytabiną w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. Profile bezpieczeństwa kapecytabiny stosowanej w monoterapii raka piersi z przerzutami, raka jelita grubego z przerzutami oraz w populacjach leczenia uzupełniającego raka jelita grubego są porównywalne.

Do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych leku (ADR) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoksyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość (ChPL Xeloda).

Temozolomid

U pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym leczonych temozolomidem w skojarzeniu z radioterapią lub w monoterapii poprzedzonej radioterapią, lub w monoterapii u pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy i zmęczenie. Drgawki bardzo często występowały u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących monoterapię. Wysypka bardzo często występowała u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących temozolomid równocześnie z radioterapią lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę. Większość odchyień w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach (ChPL Temodal).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Z uwagi na krótki termin wykonania analizy oraz brak dostępnych danych odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z uwagi na krótki termin wykonania analizy oraz brak dostępnych danych odstąpiono od wykonania analizy wpływu na budżet.

8. Źródła

- Abonour 2011** Abonour, R., G. Kramer, A. Suvannasankha, and M. D. Benson. 2011. Bortezomib (Velcade) treatment of AL amyloidosis: Indiana University experience. *Amyloid* 18 Suppl 1:151.
- Adam 2010** Adam, Z. P. 2010. Treatment of AL-amyloidosis - Results from one clinic and review of published experience with new agents (bortezomib, thalidomide and lenalidomide) in AL-amyloidosis. *Vnitřni lékařství* 56:190-209.
- Agathocleous 2010** Agathocleous, A., A. Rohatiner, S. Rule, H. Hunter, J. P. Kerr, S. M. Neeson, J. Matthews, S. Strauss, S. Montoto, P. Johnson, J. Radford, and A. Lister. 2010. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenström macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology* 151:346-353.
- AHIMA 2013** American Health Information Management Association (AHIMA). Clarification on the Use of External Cause and Unspecified Codes in ICD-10-CM, 2013.
- Anderson 2013** Anderson, K. C. A. 2012. Waldenstrom's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 2.2013: Featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 10:1211-1219.
- Ansell 2010** Ansell, S. M. K. 2010. Diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clinic Proceedings* 85:824-833.
- Arnold 2012** Arnold, P. M., D. Ratnasingam, M. F. O'Neil, and P. L. Johnson. 2012. Pituitary carcinoma recurrent to the lumbar intradural extramedullary space: case report. *J. Spinal Cord Med.* 35:118-121.
- Bengtsson 2015** Bengtsson, D., H. D. Schroder, M. Andersen, D. Maiter, K. Berinder, R. U. Feldt, A. K. Rasmussen, G. Johannsson, C. Hoybye, A. J. van der Lely, M. Petersson, O. Ragnarsson, and P. Burman. 2015. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 100:1689-1698.
- Bravo 2009** Bravo, E. L., S. R. Kalmadi, and I. Gill. 2009. Clinical utility of temozolomide in the treatment of malignant paraganglioma: a preliminary report. *Horm. Metab Res.* 41:703-706.
- Bruno 2015a** Bruno, O. D., L. Juarez-Allen, S. B. Christiansen, M. Manavela, K. Danilowicz, C. Vigovich, and R. M. Gomez. 2015. Temozolomide Therapy for Aggressive Pituitary Tumors: Results in a Small Series of Patients from Argentina. *Int. J. Endocrinol.* 2015:587893.
- Bruno 2015b** Bruno, O. D. J. 2015. Long-lasting complete remission after therapy with temozolomide in two patients with macrotropic pituitary adenoma causing Cushing's disease. *Clinical Endocrinology* 83:143-145.
- Brunvand 2010** Brunvand, M. W. and M. Bitter. 2010. Amyloidosis relapsing after autologous stem cell transplantation treated with bortezomib: normalization of detectable serum-free light chains and reversal of tissue damage with improved suitability for transplant. *Haematologica* 95:519-521.
- Buske 2013** Buske, C. L., V. 2013. Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24:vi155-vi159.
- Carulli 2013** Carulli, G., E. M. Ciancia, A. Azzara, V. Ottaviano, S. Grassi, E. Ciabatti, M. I. Ferreri, M. Rocco, A. Marini, and M. Petrini. 2013. Simultaneous presentation of Waldenstrom macroglobulinemia and multiple myeloma: multidisciplinary diagnosis, treatment and 30-month follow-up. *J. Clin. Exp. Hematop.* 53:29-36.
- Ceccato 2015** Ceccato, F., G. Lombardi, R. Manara, E. Emanuelli, L. Denaro, L. Milanese, M. P. Gardiman, R. Bertorelle, M. Scanarini, D. D'Avella, G. Occhi, M. Boscaro, V. Zagonel, and C. Scaroni. 2015. Temozolomide and pasireotide treatment for aggressive pituitary adenoma: expertise at a tertiary care center. *J. Neurooncol.* 122:189-196.
- Charaf 2009** Charaf, E., S. B. Iskandar, A. Blevins, B. bi-Saleh, and S. Fahrig. 2009. Cardiac amyloidosis responding to bortezomib: case report and review of literature. *Curr. Cardiol. Rev.* 5:228-236.
- Chen 2007** Chen, C. I., C. T. Kouroukis, D. White, M. Voralia, E. Stadtmauer, A. K. Stewart, J. J. Wright, J. Powers, W. Walsh, and E. Eisenhauer. 2007. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenstrom's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 25:1570-1575.
- Chen 2009** Chen, C., C. T. Kouroukis, D. White, M. Voralia, E. Stadtmauer, A. K. Stewart, J. J. Wright, J. Powers, W. Walsh, and E. Eisenhauer. 2009. Bortezomib in relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin. Lymphoma Myeloma* 9:74-76.
- Conconi 2011** Conconi, A., G. Martinelli, A. Lopez-Guillermo, P. L. Zinzani, A. J. Ferreri, L. Rigacci, L. Devizzi, U. Vitolo, S. Luminari, F. Cavalli, and E. Zucca. 2011. Clinical activity of bortezomib in relapsed/refractory MALT lymphomas: results of a phase II study of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). *Ann. Oncol.* 22:689-695.
- Coriu 2011** Coriu, D., S. Badelita, R. Talmaci, C. Dobrea, M. Dogaru, D. Ostroveanu, and M. Crisan. 2011. Bortezomib in systemic AL amyloidosis: a single center experience. *Amyloid* 18 Suppl 1:148-150.
- Cornell 2015** Cornell, R. F., X. Zhong, C. rce-Lara, E. Atallah, L. Blust, W. R. Drobyski, T. S. Fenske, M. C. Pasquini, J. D. Rizzo, W. Saber, and P. N. Hari. 2015. Bortezomib-based induction for transplant ineligible AL amyloidosis and feasibility of later transplantation. *Bone Marrow Transplant* 50:914-917.
- De Vos 2009** De Vos S.Goy. 2009. Multicenter randomized phase II study of weekly or twice-weekly bortezomib plus rituximab in patients with relapsed or refractory follicular or marginal-zone B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 27:5023-5030.

Dillard 2011	Dillard, T. H., S. H. Gultekin, J. B. Delashaw, Jr., C. G. Yedinak, E. A. Neuwelt, and M. Fleseriu. 2011. Temozolomide for corticotroph pituitary adenomas refractory to standard therapy. <i>Pituitary</i> 14:80-91.
Dimopoulos 2005	Dimopoulos, M. A., A. Anagnostopoulos, M. C. Kyrtsonis, E. Castritis, A. Bitsaktis, and G. A. Pangalis. 2005. Treatment of relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia with bortezomib. <i>Haematologica</i> 90:1655-1658.
Dimopoulos 2009	Dimopoulos, M. A., M. A. Gertz, E. Castritis, R. Garcia-Sanz, E. K. Kimby, V. Leblond, J. P. Femand, G. Merlini, P. Morel, E. Morra, E. M. Ocio, R. Owen, I. M. Ghobrial, J. Seymour, R. A. Kyle, and S. P. Treon. 2009. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. <i>J. Clin. Oncol.</i> 27:120-126.
Dimopoulos 2013	Dimopoulos, M. A., R. Garcia-Sanz, M. Gavriatopoulou, P. Morel, M. C. Kyrtsonis, E. Michalis, Z. Kartasis, X. Leleu, G. Palladini, A. Tedeschi, D. Gika, G. Merlini, E. Castritis, and P. Sonneveld. 2013. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). <i>Blood</i> 122:3276-3282.
Dimopoulos 2014	Dimopoulos, M. A., E. Castritis, R. G. Owen, R. A. Kyle, O. Landgren, E. Morra, X. Leleu, R. Garcia-Sanz, N. Munshi, K. C. Anderson, E. Terpos, I. M. Ghobrial, P. Morel, D. Maloney, M. Rummel, V. Leblond, R. H. Advani, M. A. Gertz, C. Kyriakou, S. K. Thomas, B. Barlogie, S. A. Gregory, E. Kimby, G. Merlini, and S. P. Treon. 2014. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. <i>Blood</i> 124:1404-1411.
Dmoszynska 2013	Dmoszynska, A. W.-C. 2013. Guidelines of Polish Myeloma Group concerning diagnosis and therapy of multiple myeloma and other plasmacytic dyscrasias for 2013. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 44:3-47.
Dmoszynska 2015	Dmoszynska, A. W.-C. 2015. Recommendations of Polish Myeloma Group concerning diagnosis and therapy of multiple myeloma and other plasmacytic dyscrasias for 2015. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 46:159-211.
Dubrey 2011	Dubrey, S. W., D. E. Reece, V. Sanchorawala, U. Hegenbart, G. Merlini, G. Palladini, J. P. Femand, R. A. Vescio, J. Blade, L. T. Heffner, H. Hassoun, X. Liu, C. Enny, P. Ramaswami, Y. Elsayed, d. van, V, S. Mortimer, A. Cakana, and R. L. Comenzo. 2011. Bortezom b in a phase 1 trial for patients with relapsed AL amyloidosis: cardiac responses and overall effects. <i>QJM.</i> 104:957-970.
Ersen 2012	Ersen, A., L. V. Syro, L. Penagos, H. Uribe, B. W. Scheithauer, L. D. Ortiz, F. Rotondo, E. Horvath, and K. Kovacs. 2012. Non-uniform response to temozolomide therapy in a pituitary gonadotroph adenoma. <i>Can. J. Neurol. Sci.</i> 39:683-685.
Fadul 2006	Fadul, C. E., A. L. Kominsky, L. P. Meyer, L. S. Kingman, W. B. Kinlaw, C. H. Rhodes, C. J. Eskey, and N. E. Simmons. 2006. Long-term response of pituitary carcinoma to temozolomide. Report of two cases. <i>J. Neurosurg.</i> 105:621-626.
Gatt 2015	Gatt, M. E., I. Hardan, E. Chubar, C. Suriu, T. Tadmor, O. Shevetz, P. Patachenco, N. Dally, S. Yeganeh, M. Ballan-Haj, Y. Cohen, S. Trestman, E. Muchtar, H. Magen, J. Jakubinsky, and I. Avivi. 2015. Outcomes of light-chain amyloidosis patients treated with first-line bortezomib: a collaborative retrospective multicenter assessment. <i>Eur. J. Haematol.</i>
Ghazi 2015	Ghazi, A. A., F. Rotondo, K. Kovacs, A. Amirbaigloo, L. V. Syro, H. Fathalla, I. A. Di, and M. D. Cusimano. 2015. Treatment of invasive silent somatotroph pituitary adenoma with temozolomide. Report of a case and review of the literature. <i>Endocr. Pathol.</i> 26:135-139.
Ghobrial 2010a	Ghobrial, I. M. H. 2010. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 28:1422-1428
Ghobrial 2010b	Ghobrial, I. M., X. 2010. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia. <i>American Journal of Hematology</i> 85:670-674.
Ghobrial 2015	Ghobrial, I. M., R. Redd, P. Armand, R. Banwait, E. Boswell, S. Chuma, D. Huynh, A. Sacco, A. M. Roccaro, A. Perilla-Glen, K. Noonan, M. MacNabb, H. Leblebjian, D. Warren, P. Henrick, J. J. Castillo, P. G. Richardson, J. Matous, E. Weller, and S. P. Treon. 2015. Phase I/II trial of everolimus in combination with bortezomib and rituximab (RVR) in relapsed/refractory Waldenstrom macroglobulinemia. <i>Leukemia</i>
Gulati 2013	Gulati, A. P., B. Krantz, R. A. Moss, W. N. Moyal, D. A. Tsushima, K. B. Mowatt, S. Schreiberman, and R. L. Fine. 2013. Treatment of multiple endocrine neoplasia 1/2 tumors: case report and review of the literature. <i>Oncology</i> 84:127-134.
Guzel 2008	Guzel, A., M. Tatli, S. Senturk, E. Guzel, S. R. Cayli, and A. Sav. 2008. Pituitary carcinoma presenting with multiple metastases: case report. <i>J. Child Neurol.</i> 23:1467-1471.
Hadoux 2014	Hadoux, J., J. Favier, J. Y. Scoazec, S. Lebouleux, G. A. Al, C. Caramella, D. Deandreis, I. Borget, C. Loriot, C. Chougnet, E. Letouze, J. Young, L. Amar, J. Bertherat, R. Libe, F. Dumont, F. Deschamps, M. Schlumberger, A. P. Gimenez-Roqueplo, and E. Baudin. 2014. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. <i>Int. J. Cancer</i> 135:2711-2720.
Hagen 2009	Hagen, C., H. D. Schroeder, S. Hansen, C. Hagen, and M. Andersen. 2009. Temozolomide treatment of a pituitary carcinoma and two pituitary macroadenomas resistant to conventional therapy. <i>Eur. J. Endocrinol.</i> 161:631-637.
Hassoun 2015	Hassoun, Y., M. A. Kharfan-Dabaja, and R. Baz. 2015. Bortezomib plus dexamethasone results in a late organ response in primary heavy-chain amyloidosis without a hematologic response. <i>Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.</i> 8:138-139.
Higo 2014	Higo, H., K. Fujiwara, H. Watanabe, G. Makimoto, N. Kameyama, M. Matsushita, K. Rai, K. Sato, T. Inomata, K. Sunami, and T. Sh bayama. 2014. Diffuse parenchymal pulmonary amyloidosis showing an objective response to bortezom b-based chemotherapy. <i>Intern. Med.</i> 53:1809-1812.

- Huang 2014** Huang, X., Q. Wang, W. Chen, C. Zeng, Z. Chen, D. Gong, H. Zhang, and Z. Liu. 2014. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: A randomized controlled trial. *BMC medicine* 12.
- Huang 2015** Huang, B., J. Li, X. Xu, D. Zheng, Z. Zhou, and J. Liu. 2015. Successful treatment of renal light chain (AL) amyloidosis with bortezomib and dexamethasone (VD). *Pathol. Biol. (Paris)* 63:17-20.
- Ida 2014** Ida, T., K. Hayashi, T. Ida, S. Hirano, F. Nakamura, H. Sone, and M. Fujiwara. 2014. Successful treatment with bortezomib in a patient with systemic primary AL amyloidosis manifesting severe gastrointestinal bleeding. *Rinsho Ketsueki* 55:808-814.
- Izumi 2015** Izumi, M., H. Tsunemine, Y. Suzuki, A. Tomita, T. Kusumoto, T. Kodaka, K. Itoh, and T. Takahashi. 2015. Successful treatment of refractory cold hemagglutininemia in MYD88 L265P mutation-negative Waldenstrom's macroglobulinemia with bortezomib. *Int. J. Hematol.* 102:238-243.
- Jaccard 2014** Jaccard, A., R. L. Comenzo, P. Hari, P. N. Hawkins, M. Roussel, P. Morel, M. Macro, J. L. Pellegrin, E. Lazaro, D. Mohty, P. Mercie, O. Decaux, J. Gillmore, D. Lavergne, F. Bridoux, A. D. Wechalekar, and C. P. Venner. 2014. Efficacy of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in treatment-naive patients with high-risk cardiac AL amyloidosis (Mayo Clinic stage III). *Haematologica* 99:1479-1485.
- Johnson 2006** Johnson, S. A. B. 2006. Guidelines on the management of Waldenstrom macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology* 132:683-697.
- Kastritis 2007** Kastritis, E., A. Anagnostopoulos, M. Roussou, S. Toumanidis, C. Pamboukas, M. Migkou, A. Tassidou, I. Xilouri, S. Delbasi, E. Psimenou, S. Mellou, E. Terpos, J. Nanas, and M. A. Dimopoulos. 2007. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 92:1351-1358
- Kastritis 2010** Kastritis, E., A. D. Wechalekar, M. A. Dimopoulos, G. Merlini, P. N. Hawkins, V. Perfetti, J. D. Gillmore, and G. Palladini. 2010. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J. Clin. Oncol.* 28:1031-1037.
- Kastritis 2015** Kastritis, E., M. Roussou, M. Gavriatopoulou, M. Migkou, D. Kalapanida, C. Pamboukas, E. Kaldara, A. Ntalianis, E. Psimenou, S. T. Toumanidis, A. Tasidou, E. Terpos, and M. A. Dimopoulos. 2015. Long-term outcomes of primary systemic light chain (AL) amyloidosis in patients treated upfront with bortezomib or lenalidomide and the importance of risk adapted strategies. *Am. J. Hematol.* 90:E60-E65.
- Khanfar 2013** Khanfar, A., A. Trikha, R. Bonds, and B. Jana. 2013. Angioedema with normal C1q and C1 inhibitor: an atypical presentation of Waldenstrom macroglobulinemia. *Int. J. Hematol.* 97:654-656.
- Kikukawa 2015** Kikukawa, Y., H. Yuki, S. Hirata, K. Ide, H. Nakata, T. Miyakawa, N. Matsuno, K. Nosaka, Y. Yonemura, T. Kawaguchi, H. Hata, H. Mitsuya, and Y. Okuno. 2015. Combined use of bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone induces favorable hematological and organ responses in Japanese patients with amyloid light-chain amyloidosis: a single-institution retrospective study. *Int. J. Hematol.* 101:133-139.
- Kim 2011** Kim, S. J. K. 2011. Low-dose acyclovir is effective for prevention of herpes zoster in myeloma patients treated with bortezomib: A report from the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP) retrospective study. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 41:353-357.
- Krsnik 2015** Krsnik, I., M. Cabero, D. Morillo, J. Segovia, P. Garcia-Pavia, M. Gomez-Bueno, and C. Salas. 2015. Light chain amyloidosis: Experience in a tertiary hospital: 2005-2013. *Rev. Clin. Esp.* 215:1-8.
- Kulke 2009** Kulke, M. H. H. 2009. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Clinical Cancer Research* 15:338-345.
- Lamm 2011** Lamm, W., W. Willenbacher, A. Lang, N. Zojer, E. Muldur, H. Ludwig, B. Schauer-Stalzer, C. C. Zielinski, and J. Drach. 2011. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Ann. Hematol.* 90:201-206.
- Landau 2011** Landau, H., H. Hassoun, C. Bello, E. Hoover, E. R. Riedel, S. D. Nimer, and R. L. Comenzo. 2011. Consolidation with bortezomib and dexamethasone following risk-adapted melphalan and stem cell transplant in systemic AL amyloidosis. *Amyloid* 18 Suppl 1:135-136.
- Landau 2013** Landau, H., H. Hassoun, M. A. Rosenzweig, M. Maurer, J. Liu, C. Flombaum, C. Bello, E. Hoover, E. Riedel, S. Giralt, and R. L. Comenzo. 2013. Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. *Leukemia* 27:823-828.
- Laws 2009** Laws, J. 2009. Use of temozolomide in aggressive pituitary tumors: Case report. *Neurosurgery* 64:E774.
- Lech-Marańda 2013** Lech-Marańda E., Makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmocytowy, Zalecenia postępowania diagnostycznoterapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.
- Lee 2014** Lee, J. Y., S. H. Lim, S. J. Kim, G. Y. Lee, J. E. Lee, J. O. Choi, J. S. Kim, H. J. Kim, S. Y. Lee, J. H. Min, E. S. Jeon, and K. Kim. 2014. Bortezomib, melphalan, and prednisolone combination chemotherapy for newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis. *Amyloid* 21:261-266.
- Losa 2010** Losa, M., E. Mazza, M. R. Terreni, A. McCormack, A. J. Gill, M. Motta, M. G. Cangi, A. Talarico, P. Mortini, and M. Reni. 2010. Salvage therapy with temozolomide in patients with aggressive or metastatic pituitary adenomas: experience in six cases. *Eur. J. Endocrinol.* 163:843-851.
- Martin-Blondel 2009** Martin-Blondel, G., A. Rousseau, A. L. Boch, P. Cacoub, and D. Sene. 2009. Primary pineal melanoma with leptomeningeal spreading: case report and review of the literature. *Clin. Neuropathol.* 28:387-394.
- Mayberg 2009** Mayberg, M. R. 2009. Use of temozolomide in aggressive pituitary tumors: Case report. *Neurosurgery* 64:E774.
- McCormack 2009** McCormack, A. I., K. L. McDonald, A. J. Gill, S. J. Clark, M. G. Burt, K. A. Campbell, W. J. Braund, N. S. Little, R. J. Cook, A. B. Grossman, B. G. Robinson, and R. J. Clifton-Bligh. 2009. Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 71:226-233.

- McCormack 2011** McCormack, A. I., J. A. Wass, and A. B. Grossman. 2011. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status. *Eur. J. Clin. Invest* 41:1133-1148.
- Michael 2010** Michael, M., E. Kastiris, S. Delimpassi, E. Michalis, P. Repoussis, M. C. Kyrtonis, E. Katodritou, N. Anagnostopoulos, K. Zervas, and M. A. Dimopoulos. 2010. Clinical characteristics and outcome of primary systemic light-chain amyloidosis in Greece. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 10:56-61.
- Miecret 2012** Miecret, C. 2012. Multiple cerebro-meningeal metastasis of a prolactin-secreting pituitary carcinoma: A case report and literature review. *Louvain Medical* 131:69-73.
- Mikhael 2012** Mikhael, J. R., S. R. Schuster, V. H. Jimenez-Zepeda, N. Bello, J. Spong, C. B. Reeder, A. K. Stewart, P. L. Bergsagel, and R. Fonseca. 2012. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBORd) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 119:4391-4394.
- Mohammed 2009** Mohammed, S., K. Kovacs, W. Mason, H. Smyth, and M. D. Cusimano. 2009. Use of temozolomide in aggressive pituitary tumors: case report. *Neurosurgery* 64:E773-E774.
- Morita 2014** Morita, T., T. Ugai, T. Tanimoto, and K. Matsue. 2014. Necrotising fasciitis after bortezomib and dexamethasone-containing regimen in an elderly patient of Waldenstrom macroglobulinaemia. *BMJ Case Rep.* 2014.
- Morokuma 2012** Morokuma, H., T. Ando, T. Hayashida, I. Horie, N. Inoshita, F. Murata, I. Ueki, K. Nakamura, M. Imaizumi, T. Usa, and A. Kawakami. 2012. A case of nonfunctioning pituitary carcinoma that responded to temozolomide treatment. *Case Rep. Endocrinol.* 2012:645914.
- Moscetti 2011** Moscetti, A., F. Saltarelli, M. P. Bianchi, B. Monarca, B. L. De, R. Porrini, G. Antolino, and V. G. La. 2011. Quick response to bortezomib plus dexamethasone in a patient with AL amyloidosis in first relapse. *Amyloid* 18 Suppl 1:152-154.
- Nagamachi 2015** Nagamachi, Y., N. Yamauchi, H. Muramatsu, N. Miyajima, H. Inomata, T. Okamoto, E. Nozawa, Y. Gotoh, R. Koyama, K. Ihara, T. Nishisato, and J. Kato. 2015. Improvement of hepatomegaly after treatment with autologous hematopoietic stem cell transplantation followed by bortezomib and dexamethasone in Bence-Jones protein kappa-type of multiple myeloma with systemic amyloidosis. *Rinsho Ketsueki* 56:323-328.
- Nigrelli 2014** Nigrelli, S., G. Curciarello, P. Ballo, S. Michelassi, and F. Pizzarelli. 2014. Effectiveness of bortezomib in cardiac AL amyloidosis: a report of two cases. *Case Rep. Med.* 2014:627474.
- Nozieres 2012** Nozieres, C., T. Walter, M. O. Joly, S. Giraud, J. Y. Scoazec, F. Borson-Chazot, C. Simon, J. P. Riou, and C. Lombard-Bohas. 2012. A SDHB malignant paraganglioma with dramatic response to temozolomide-capecitabine. *Eur. J. Endocrinol.* 166:1107-1111.
- Ortiz 2012** Ortiz, L. D., L. V. Syro, B. W. Scheithauer, F. Rotondo, H. Urbe, C. E. Fadul, E. Horvath, and K. Kovacs. 2012. Temozolomide in aggressive pituitary adenomas and carcinomas. *Clinics (Sao Paulo)* 67 Suppl 1:119-123.
- Owen 2014** Owen, R. G. P. 2014. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology* 165:316-333.
- Oyesiku 2009** Oyesiku, N. M. 2009. Use of temozolomide in aggressive pituitary tumors: Case report. *Neurosurgery* 64:E774.
- Palladini 2011** Palladini, G., A. Foli, P. Russo, P. Milani, L. Obici, F. Lavatelli, and G. Merlini. 2011. Treatment of IgM-associated AL amyloidosis with the combination of rituximab, bortezomib, and dexamethasone. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 11:143-145.
- Palladini 2014** Palladini, G., P. Milani, A. Foli, R. M. Vidus, M. Basset, F. Lavatelli, M. Nuvolone, L. Obici, S. Perlini, and G. Merlini. 2014. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis: a matched case-control study on 174 patients. *Leukemia* 28:2311-2316.
- Palladini 2015** Palladini, G., S. Sachchithanatham, P. Milani, J. Gillmore, A. Foli, H. Lachmann, M. Basset, P. Hawkins, G. Merlini, and A. D. Wechalekar. 2015. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 126:612-615.
- Patel 2014** Patel, K., J. J. Dillon, N. Leung, A. S. Bombardieri, G. B. Appel, V. D'Agati, and P. A. Canetta. 2014. Use of bortezomib in heavy-chain deposition disease: a report of 3 cases. *Am. J. Kidney Dis.* 64:123-127.
- Raverot 2010** Raverot, G., N. Sturm, F. F. de, M. Muller, S. Salenave, P. Caron, O. Chabre, P. Chanson, C. Cortet-Rudelli, R. Assaker, H. Dufour, S. Gaillard, P. Francois, E. Jouanneau, J. G. Passaglia, M. Bernier, A. Cornelius, D. Figarella-Branger, J. Trouillas, F. Borson-Chazot, and T. Brue. 2010. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 95:4592-4599.
- Reece 2006** Reece, D., K. Imrie, A. Stevens, and C. A. Smith. 2006. Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma: a systematic review and clinical practice guideline. *Curr. Oncol.* 13:160-172.
- Reece 2009** Reece, D. E., V. Santhorawala, U. Hegenbart, G. Merlini, G. Palladini, J. P. Fermand, R. A. Vescio, X. Liu, Y. A. Elsayed, A. Cakana, and R. L. Comenzo. 2009. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study. *Blood* 114:1489-1497.
- Reece 2011** Reece, D. E., U. Hegenbart, V. Santhorawala, G. Merlini, G. Palladini, J. Blade, J. P. Fermand, H. Hassoun, L. Heffner, R. A. Vescio, K. Liu, C. Enny, D. L. Esseltine, d. van, V, A. Cakana, and R. L. Comenzo. 2011. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood* 118:865-873.
- Reece 2014** Reece, D. E., U. Hegenbart, V. Santhorawala, G. Merlini, G. Palladini, J. Blade, J. P. Fermand, H. Hassoun, L. Heffner, V. Kukreti, R. A. Vescio, L. Pei, C. Enny, D. L. Esseltine, d. van, V, A. Cakana, and R. L. Comenzo. 2014. Long-term follow-up from a phase 1/2 study of single-agent bortezomib in relapsed systemic AL amyloidosis. *Blood* 124:2498-2506.
- Salviani 2014** Salviani, C., G. Guido, I. Serriello, K. Giannakakis, and A. R. Rocca. 2014. Renal involvement in Waldenstrom's macroglobulinemia: case report and review of literature. *Ren Fail.* 36:114-118.

- Sanchorawala 2011** Sanchorawala, V., K. Quillen, J. M. Sloan, N. T. Andrea, and D. C. Seldin. 2011. Bortezomib and high-dose melphalan conditioning for stem cell transplantation for AL amyloidosis: a pilot study. *Haematologica* 96:1890-1892.
- Sanchorawala 2015** Sanchorawala, V., D. Brauneis, A. C. Shelton, S. Lo, F. Sun, J. M. Sloan, K. Quillen, and D. C. Seldin. 2015. Induction Therapy with Bortezomib Followed by Bortezomib-High Dose Melphalan and Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Results of a Prospective Clinical Trial. *Biol. Blood Marrow Transplant* 21:1445-1451.
- Scott 2014** Scott, E. C., S. B. Heitner, W. Dibb, G. Meyers, S. D. Smith, F. Abar, T. Kovacovics, G. Perez-Avraham, A. Stentz, R. Frires, J. D. bb, and R. T. Maziarz. 2014. Induction bortezomib in AL amyloidosis followed by high dose melphalan and autologous stem cell transplantation: a single institution retrospective study. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 14:424-430.
- Shah 2013** Shah, G., E. Kaul, S. Fallo, F. Cossor, H. Smith, K. Sprague, A. Klein, K. Miller, and R. Comenzo. 2013. Bortezomib subcutaneous injection in combination regimens for myeloma or systemic light-chain amyloidosis: a retrospective chart review of response rates and toxicity in newly diagnosed patients. *Clin. Ther.* 35:1614-1620.
- Strowd 2015** Strowd, R., R. Salvatori, and J. Latterra. 2015. Temozolomide retreatment in a recurrent prolactin-secreting pituitary adenoma: Hormonal and radiographic response. *J. Oncol. Pharm. Pract.*
- Syro 2006** Syro, L. V., H. Uribe, L. C. Penagos, L. D. Ortiz, C. E. Fadul, E. Horvath, and K. Kovacs. 2006. Antitumour effects of temozolomide in a man with a large, invasive prolactin-producing pituitary neoplasm. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 65:552-553.
- Syro 2009** Syro, L. V., B. W. Scheithauer, L. D. Ortiz, C. E. Fadul, E. Horvath, F. Rotondo, and K. Kovacs. 2009. Effect of temozolomide in a patient with recurring oncocyctic gonadotrophic pituitary adenoma. *Hormones (Athens.)* 8:303-306.
- Szczeklik 2013** P. Gajewski, *Interna Szczeklik 2013 Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna*
- Tamaki 2010** Tamaki, H., Y. Naito, M. Lee-Kawabata, Y. Taniguchi, H. Hao, S. Hirota, S. Hasegawa, T. Masuyama, and H. Ogawa. 2010. Sustained improvement in cardiac function with persistent amyloid deposition in a patient with multiple myeloma-associated cardiac amyloidosis treated with bortezomib. *Int. J. Hematol.* 92:655-658.
- Thearle 2011** Thearle, M. S., P. U. Freda, J. N. Bruce, S. R. Isaacson, Y. Lee, and R. L. Fine. 2011. Temozolomide (Temodar(R)) and capecitabine (Xeloda(R)) treatment of an aggressive corticotroph pituitary tumor. *Pituitary* 14:418-424.
- Treon 2007** Treon, S. P., Z. R. Hunter, J. Matous, R. M. Joyce, B. Mannion, R. Advani, D. Cook, J. Songer, J. Hill, B. R. Kaden, D. Sharon, R. Steiss, X. Leleu, A. R. Branagan, and A. Badros. 2007. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. *Clin.*
- Treon 2009** Treon, S. P., I. 2009. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *Journal of Clinical Oncology* 27:3830-3835.
- Troch 2009** Troch, M., C. Jonak, L. Mullauer, A. Puspok, M. Formanek, W. Hauff, C. C. Zielinski, A. Chott, and M. Raderer. 2009. A phase II study of bortezomib in patients with MALT lymphoma. *Haematologica* 94:738-742.
- Venner 2012** Venner, C. P., T. Lane, D. Foard, L. Rannigan, S. D. Gibbs, J. H. Pinney, C. J. Whelan, H. J. Lachmann, J. D. Gillmore, P. N. Hawkins, and A. D. Wechalekar. 2012. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 119:4387-4390.
- Venner 2014** Venner, C. P., J. D. Gillmore, S. Sachchithanatham, S. Mahmood, T. Lane, D. Foard, L. Rannigan, S. D. Gibbs, J. H. Pinney, C. J. Whelan, H. J. Lachmann, P. N. Hawkins, and A. D. Wechalekar. 2014. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. *Leukemia* 28:2304-2310.
- Vieira 2013** Vieira, N. L., L. Chimelli, P. J. Pereira, E. L. Gasparetto, J. Bines, L. E. Wildemberg, and M. R. Gadelha. 2013. The role of temozolomide in the treatment of a patient with a pure silent pituitary somatotroph carcinoma. *Endocr. Pract.* 19:e145-e149.
- Vos 2013** Vos, J. M. I. 2013. Guideline for diagnosis and treatment of Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Netherlands Journal of Medicine* 71:54-62.
- Wang 2012** Wang E.Kulbacki. 2012. Concomitant Waldenstrom macroglobulinemia and IgA plasmablastic myeloma in a patient with untreated IgM paraproteinemia: Sequential development of biclonal B-cell neoplasms over a 10-year period in a single individual. *Human Pathology* 43:1135-1141.
- Wechalekar 2008** Wechalekar, A. D., H. J. Lachmann, M. Offer, P. N. Hawkins, and J. D. Gillmore. 2008. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. *Haematologica* 93:295-298.
- Whitelaw 2012** Whitelaw, B. C., D. Dworakowska, N. W. Thomas, S. Barazi, P. Riordan-Eva, A. P. King, T. Hampton, D. B. Landau, D. Lipscomb, C. R. Buchanan, J. A. Gilbert, and S. J. Aylwin. 2012. Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 76:877-886.
- Zacharia 2014** Zacharia, B. E., A. P. Gulati, J. N. Bruce, A. S. Carminucci, S. L. Wardlaw, M. Siegelin, H. Remotti, A. Lignelli, and R. L. Fine. 2014. High response rates and prolonged survival in patients with corticotroph pituitary tumors and refractory Cushing disease from capecitabine and temozolomide (CAPTEM): a case series. *Neurosurgery* 74:E447-E455.
- Zhong 2014** Zhong, C., S. Yin, P. Zhou, and S. Jiang. 2014. Pituitary atypical adenoma or carcinoma sensitive to temozolomide combined with radiation therapy: a case report of early identification and management. *Turk Neurosurg.* 24:963-966.

9. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

ICD-10: C75 + kapecytabina, temozolomid

MEDLINE 15.09.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
62	Search (((((((Pinealoma[MeSH Terms]) OR (((Pineocytom*) OR Pineoblastom*) OR Pineal*))) OR ((Pituitary Neoplasms[MeSH Terms]) OR Pituitar*)) OR ((Parathyroid Neoplasms[MeSH Terms]) OR Parathyroid*)) OR ((Carotid Body Tumor[MeSH Terms]) OR Carotid*)) OR ((Paragangl*) OR Paraganglia, Chromaffin[MeSH Terms])) AND (((Temcad) OR Temodal) OR Temodar) OR Temozolomid*) OR Temozolomide[Text Word]	137
61	Search (((Capecitabin*) OR Capecitabine[Text Word])) AND (((((((Pinealoma[MeSH Terms]) OR (((Pineocytom*) OR Pineoblastom*) OR Pineal*))) OR ((Pituitary Neoplasms[MeSH Terms]) OR Pituitar*)) OR ((Parathyroid Neoplasms[MeSH Terms]) OR Parathyroid*)) OR ((Carotid Body Tumor[MeSH Terms]) OR Carotid*)) OR ((Paragangl*) OR Paraganglia, Chromaffin[MeSH Terms]))	10
60	Search (((Temcad) OR Temodal) OR Temodar) OR Temozolomid*) OR Temozolomide[Text Word]	4504
59	Search (Capecitabin*) OR Capecitabine[Text Word]	4687
58	Search (((((((Pinealoma[MeSH Terms]) OR (((Pineocytom*) OR Pineoblastom*) OR Pineal*))) OR ((Pituitary Neoplasms[MeSH Terms]) OR Pituitar*)) OR ((Parathyroid Neoplasms[MeSH Terms]) OR Parathyroid*)) OR ((Carotid Body Tumor[MeSH Terms]) OR Carotid*)) OR ((Paragangl*) OR Paraganglia, Chromaffin[MeSH Terms]))	349463
57	Search (Paragangl*) OR Paraganglia, Chromaffin[MeSH Terms]	7854
56	Search Paragangl*	7854
55	Search (Carotid Body Tumor[MeSH Terms]) OR Carotid*	116633
54	Search Carotid*	116633
52	Search (Parathyroid Neoplasms[MeSH Terms]) OR Parathyroid*	54696
51	Search Parathyroid*	54696
49	Search (Pituitary Neoplasms[MeSH Terms]) OR Pituitar*	158711
48	Search Pituitar*	158577
47	Search (Pinealoma[MeSH Terms]) OR (((Pineocytom*) OR Pineoblastom*) OR Pineal*)	18198
46	Search ((Pineocytom*) OR Pineoblastom*) OR Pineal*	18198
43	Search Pineocytom*	231
42	Search Pineoblastom*	326
41	Search Pineal*	18104
38	Search Paraganglia, Chromaffin[MeSH Terms]	104
32	Search Carotid Body Tumor[MeSH Terms]	1511
30	Search Parathyroid Neoplasms[MeSH Terms]	6917
27	Search Pituitary Neoplasms[MeSH Terms]	23013
25	Search Pinealoma[MeSH Terms]	1592

EMBASE 15.09.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp pineal body tumor/	1678
2	hypophysis tumor/	7562
3	exp hypophysis tumor/	23744
4	exp parathyroid tumor/	6173
5	exp carotid body tumor/	1103
6	"Pineal*".af.	12470
7	"Pineoblastom*".af.	451
8	"Pineocytom*".af.	254
9	6 or 7 or 8	12622
10	1 or 9	12622
11	"Pituitar*".af.	90191
12	2 or 11	92001

ID	Kwerenda	Trafienia
13	"Parathyroid*".af.	59787
14	4 or 13	59787
15	"Carotid*".af.	123500
16	5 or 15	123500
17	"Paragangl*".af.	7138
18	10 or 12 or 14 or 16 or 17	290111
19	exp capecitabine/	19188
20	"Capecitabin*".af.	19955
21	19 or 20	19955
22	exp temozolomide/	15052
23	"Temozolomid*".af.	15457
24	22 or 23	15457
25	18 and 21	84
26	18 and 24	449
27	limit 26 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	98
28	25	84
29	limit 28 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	11
30	26 not 27	351
31	28 not 29	

COCHRANE 15.09.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
1	MeSH descriptor: [Pinealoma] explode all trees	6
2	MeSH descriptor: [Pituitary Neoplasms] explode all trees	164
3	MeSH descriptor: [Parathyroid Neoplasms] explode all trees	35
4	MeSH descriptor: [Carotid Body Tumor] explode all trees	0
5	MeSH descriptor: [Paraganglia, Chromaffin] explode all trees	0
6	Pineal* or Pineoblastom* or Pineocytom* (Word variations have been searched)	272
7	1 or 6	272
8	Pituitar* (Word variations have been searched)	3528
9	2 or 8	3535
10	Parathyroid* (Word variations have been searched)	2616
11	3 or 10	2616
12	Carotid* (Word variations have been searched)	4994
13	4 or 12	4994
14	Paragangl* (Word variations have been searched)	25
15	5 or 14	25
16	7 or 9 or 11 or 13 or 15	11356
17	Capecitabin* (Word variations have been searched)	1288
18	Temozolomid* (Word variations have been searched)	378
19	16 and 17	1
20	16 and 18	5

ICD-10: C.88.0 + bortezomib

MEDLINE 15.09.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
14	Search (((((Macroglobulinaemia) OR Macroglobulinemia) OR ((Lymphoma*) AND Lymphoplasmacytoid)) OR Waldenstrom Macroglobulinemia[MeSH Terms])) AND (((Bortezomib[Text Word]) OR Bortezomib*) OR Velcade) OR Cytomib)	117
13	Search (((Bortezomib[Text Word]) OR Bortezomib*) OR Velcade) OR Cytomib	5814
12	Search Cytomib	0

ID	Kwerenda	Trafienia
11	Search Velcade	5813
10	Search Bortezomib*	5773
9	Search Bortezomib[Text Word]	5772
8	Search (((Macroglobulinaemia) OR Macroglobulinemia) OR ((Lymphoma*) AND Lymphoplasmacytoid)) OR Waldenstrom Macroglobulinemia[MeSH Terms]	5826
7	Search (Lymphoma*) AND Lymphoplasmacytoid	299
6	Search Lymphoma*	204393
5	Search Lymphoplasmacytoid	392
4	Search Macroglobulinaemia	5575
3	Search Macroglobulinemia	5575
2	Search Waldenstrom Macroglobulinemia[MeSH Terms]	4580

EMBASE 15.09.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp Waldenstroem macroglobulinemia/	3313
2	Macroglobulinemia.af.	4102
3	Macroglobulinaemia.af.	369
4	Lymphoplasmacytoid.af.	352
5	"Lymphoma*" .af.	207899
6	4 and 5	266
7	1 or 2 or 3 or 6	4358
8	exp bortezomib/	18975
9	"Bortezom b*" .af.	19535
10	Velcade.af.	3052
11	Cytom b.af.	1
12	8 or 9 or 10 or 11	19562
13	7 and 12	484
14	limit 13 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	116
15	13 not 14	368

COCHRANE 15.09.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
1	MeSH descriptor: [Waldenstrom Macroglobulinemia] explode all trees	16
2	Macroglobulinemia (Word variations have been searched)	39
3	Macroglobulinaemia (Word variations have been searched)	10
4	Lymphoplasmacytoid (Word variations have been searched)	4
5	Lymphoma* (Word variations have been searched)	6292
6	4 and 5	3
7	1 or 2 or 3 or 6	47
8	Bortezomib* (Word variations have been searched)	552
9	Velcade (Word variations have been searched)	55
10	Cytom b (Word variations have been searched)	0
11	8 or 9 or 10	564
12	7 and 11	7

ICD-10: C.88.9 + bortezomib

MEDLINE 15.09.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
49	Search ((((((Bortezomib[Text Word]) OR Bortezomib*) OR Velcade) OR Cytomib))) AND (((((((("Immunoproliferative Small Intestinal Disease"[Mesh]) OR "Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone"[Mesh]) OR "Heavy Chain Disease"[Mesh]) OR ((Franklin*) AND ((disorder*) OR diseas*))) OR ((Lymphom*) AND Mediterranean)) OR IPSID) OR Immunoproliferativ*) OR (((Intestinal*) AND Immunoproliferativ*) AND (((disorder*) OR diseas*)) AND chain))) OR (((Cell*) AND Zone) AND Marginal) AND Lymphom*)) OR (((Tissue*) AND	32

ID	Kwerenda	Trafienia
	Lymphoid) AND Associated) AND Lymphom*) OR ((Lymphom*) AND (((MALT) OR BAL T) OR SALT)))	
48	Search (((Bortezomib[Text Word]) OR Bortezomib*) OR Velcade) OR Cytomib)	5817
47	Search (((((((("Immunoproliferative Small Intestinal Disease"[Mesh]) OR "Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone"[Mesh]) OR "Heavy Chain Disease"[Mesh]) OR ((Franklin*) AND ((disorder*) OR diseases*))) OR ((Lymphom*) AND Mediterranean)) OR IPSID) OR Immunoproliferativ*) OR (((Intestinal*) AND Immunoproliferativ*) AND (((disorder*) OR diseases*) AND chain))) OR (((Cell*) AND Zone) AND Marginal) AND Lymphom*) OR (((Tissue*) AND Lymphoid) AND Associated) AND Lymphom*) OR ((Lymphom*) AND (((MALT) OR BAL T) OR SALT)))	15935
46	Search (Lymphom*) AND (((MALT) OR BAL T) OR SALT)	6728
45	Search ((MALT) OR BAL T) OR SALT	226263
44	Search BAL T	600
43	Search SALT	217140
41	Search (((Tissue*) AND Lymphoid) AND Associated) AND Lymphom*	4321
40	Search (((Cell*) AND Zone) AND Marginal) AND Lymphom*	5279
39	Search Cell*	3671345
38	Search Zone	114633
37	Search Marginal	53325
35	Search Tissue*	1734322
34	Search Lymphoid	97035
33	Search Associated	2631721
32	Search Mucosa	235764
30	Search MALT	8638
28	Search ((Intestinal*) AND Immunoproliferativ*) AND (((disorder*) OR diseases*) AND chain)	95
27	Search Intestinal*	341366
10	Search Immunoproliferativ*	527
26	Search IPSID	234
25	Search (Lymphom*) AND Mediterranean	198
24	Search Lymphom*	205129
23	Search Mediterranean	30949
21	Search (((disorder*) OR diseases*)) AND chain	202636
17	Search chain	764485
15	Search (Franklin*) AND ((disorder*) OR diseases*)	6399
14	Search (disorder*) OR diseases*	6167581
13	Search disorder*	1549450
12	Search diseases*	5145258
11	Search Franklin*	20142
9	Search "Heavy Chain Disease"[Mesh]	928
8	Search "Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone"[Mesh]	3846
7	Search "Immunoproliferative Small Intestinal Disease"[Mesh]	158

EMBASE 15.09.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp immunoproliferative small intestinal disease/	63
2	exp marginal zone lymphoma/	3753
3	exp heavy chain disease/	294
4	"Franklin*".af.	29910
5	"diseas*".af.	5911284
6	"disorder*".af.	1546470
7	5 or 6	6615285
8	4 and 7	11524
9	chain.af.	935851
10	7 and 9	304962
11	Mediterranean.af.	36229

ID	Kwerenda	Trafienia
12	"Lymphom*".af.	208694
13	11 and 12	218
14	IPSID.af.	198
15	"Immunoproliferativ*".af.	352
16	"Intestinal*".af.	225262
17	7 and 9 and 15 and 16	70
18	MALT.af.	7864
19	Mucosa.af.	210927
20	Associated.af.	3071106
21	Lymphoid.af.	77323
22	"Tissue*".af.	2901569
23	Marginal.af.	53765
24	Zone.af.	127338
25	"Cell*".af.	5572414
26	12 and 23 and 24 and 25	5113
27	12 and 20 and 21 and 22	8067
28	SALT.af.	184099
29	BALT.af.	869
30	18 or 28 or 29	192697
31	12 and 30	6326
32	1 or 2 or 3 or 8 or 10 or 13 or 14 or 17 or 26 or 27 or 31	328367
33	exp bortezomib/	18975
34	"Bortezom b*".af.	19535
35	Velcade.af.	3052
36	Cytom b.af.	1
37	33 or 34 or 35 or 36	19562
38	32 and 37	1538
39	limit 38 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	601
40	38 not 39	937
41	1 or 2 or 3 or 8 or 13 or 14 or 17 or 26 or 27 or 31	25742
42	37 and 41	249
43	limit 42 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	69
44	42 not 43	180

COCHRANE 15.09.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
1	MeSH descriptor: [Immunoproliferative Small Intestinal Disease] explode all trees	0
2	MeSH descriptor: [Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone] explode all trees	14
3	MeSH descriptor: [Heavy Chain Disease] explode all trees	0
4	Franklin* (Word variations have been searched)	1104
5	diseas* (Word variations have been searched)	226602
6	disorder* (Word variations have been searched)	81241
7	5 or 6	282295
8	4 and 7	490
9	chain (Word variations have been searched)	10991
10	7 and 9	5133
11	Mediterranean (Word variations have been searched)	968
12	Lymphom* (Word variations have been searched)	6326
13	11 and 12	5
14	IPSID (Word variations have been searched)	1

ID	Kwerenda	Trafienia
15	Immunoproliferativ* (Word variations have been searched)	8
16	Intestinal* (Word variations have been searched)	9910
17	7 and 9 and 15 and 16	0
18	MALT (Word variations have been searched)	154
19	Mucosa (Word variations have been searched)	7634
20	Associated (Word variations have been searched)	128336
21	Lymphoid (Word variations have been searched)	786
22	Tissue* (Word variations have been searched)	36069
23	Marginal (Word variations have been searched)	3710
24	Zone (Word variations have been searched)	2485
25	Cell* (Word variations have been searched)	69633
26	12 and 23 and 24 and 25	50
27	12 and 20 and 21 and 22	70
28	SALT (Word variations have been searched)	5320
29	BALT (Word variations have been searched)	8
30	18 or 28 or 29	5471
31	12 and 30	89
32	1 or 2 or 3 or 8 or 10 or 13 or 14 or 17 or 26 or 27 or 31	5754
33	Bortezomib* (Word variations have been searched)	552
34	Velcade (Word variations have been searched)	55
35	Cytom b (Word variations have been searched)	0
36	33 or 34 or 35	564
37	32 and 36	16

ICD-10: E85.8 + bortezomib

MEDLINE 15.09.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
21	Search (((((Bortezomib[Text Word]) OR Bortezom b*) OR Velcade) OR Cytomib)) AND (((Amyloidoses) OR Amyloidosis) OR Amyloidosis[MeSH Terms])	161
20	Search ((Amyloidoses) OR Amyloidosis) OR Amyloidosis[MeSH Terms]	25159
19	Search Amyloidoses	25159
18	Search Amyloidosis	24946
17	Search Amyloidosis[MeSH Terms]	20424
13	Search (((Bortezomib[Text Word]) OR Bortezomib*) OR Velcade) OR Cytomib	5814
12	Search Cytomib	0
11	Search Velcade	5813
10	Search Bortezomib*	5773
9	Search Bortezomib[Text Word]	5772

EMBASE 15.09.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp bortezomib/	18975
2	"Bortezom b**".af.	19535
3	Velcade.af.	3052
4	Cytom b.af.	1
5	1 or 2 or 3 or 4	19562
6	exp amyloidosis/	27708
7	Amyloidosis.af.	26035
8	Amyloidoses.af.	1196
9	6 or 7 or 8	30271
10	5 and 9	768

ID	Kwerenda	Trafienia
11	limit 10 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	260
12	10 not 11	508

COCHRANE 15.09.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
1	Bortezomib* (Word variations have been searched)	552
2	Velcade (Word variations have been searched)	55
3	Cytom b (Word variations have been searched)	0
4	1 or 2 or 3	564
5	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees	68
6	Amyloidosis (Word variations have been searched)	172
7	Amyloidoses (Word variations have been searched)	1
8	5 or 6 or 7	184
9	4 and 8	4

Załącznik 2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Adam, Z., M. Stork, L. Pour, M. Krejci, L. Zahradova, V. Sandecka, R. Hajek, Z. Cermakova, Y. Pospisilova, M. Navratil, Z. Kral, and J. Mayer. 2012. [Outcomes of AL-amyloidosis treatment with bortezomib, dexamethasone and cyclophosphamide or doxorubicin-containing regimens]. Vnitr. Lek. 58:896-903.	Język obcy inny niż angielski, niemiecki lub francuski
Adam, Z., V. Scudla, M. Krejci, Z. Cermakova, L. Pour, and Z. Kral. 2013. [Treatment of AL amyloidosis in 2012; the benefit of new drugs (bortezomib, thalidomide, and lenalidomide). Summary of published clinical trials]. Vnitr. Lek. 59:37-58.	Język obcy inny niż angielski, niemiecki lub francuski
Agathocleous, A., S. Rule, P. Johnson, J. A. Radford, N. Lafon, H. Hunter, J. P. Kerr, S. M. Neeson, J. Matthews, S. Strauss, S. Montoto, A. Z. S. Rohatiner, and T. A. Lister. 2007. Preliminary results of a phase I/II study of weekly or twice weekly bortezomib in combination with rituximab, in patients with follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenstrom's macroglobulinaemia. Blood 110.	Publikacja dostępna wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego
Bochtler, T., U. Hegenbart, C. Kunz, M. Granzow, A. Benner, A. Seckinger, C. Kimmich, H. Goldschmidt, A. D. Ho, D. Hose, A. Jauch, and S. O. Schonland. 2015. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. J. Clin. Oncol. 33:1371-1378.	Brak wyników dla istotnych klinicznie punktów końcowych.
Charlinski, G., E. Wiater, and W. W. Jedrzejczak. 2012. [Immunomodulatory drugs in the treatment of primary systemic light chain amyloidosis]. Pol. Merkur Lekarski. 32:217-220.	Niesystematyczny przegląd literatury
Dimopoulos, M. A., C. Chen, E. Kastritis, M. Gavriatopoulou, and S. P. Treon. 2010. Bortezomib as a treatment option in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 10:110-117.	Niesystematyczny przegląd literatury
Ekeblad, S., A. Sundin, E. T. Janson, S. Welin, D. Granberg, H. Kindmark, K. Dunder, G. Kozlovacki, H. Orlefors, M. Sigurd, K. Oberg, B. Eriksson, and B. Skogseid. 2007. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. Clin. Cancer Res. 13:2986-2991.	1/36 pacjentów ze wskazaniem zgodnym z wnioskiem. Nie przedstawiono wyników oddzielnie dla tego pacjenta.
Ghobrial, I. M. R. 2010. Bortezomib in Waldenstrom's macroglobulinemia. Drugs for HER-2-positive Breast Cancer Milestones in Drug Therapy.:2010.	Niesystematyczny przegląd literatury
Ghobrial, I. M. R. 2011. Preface (v-vi). Bortezomib in the Treatment of Multiple Myeloma Milestones in Drug Therapy. 37:2011.	Niesystematyczny przegląd literatury
Hirohata, T., Y. Ishii, and A. Matsuno. 2014. Treatment of pituitary carcinomas and atypical pituitary adenomas: a review. Neurol. Med. Chir (Tokyo) 54:966-973.	Niesystematyczny przegląd literatury
Hu, Y. C. 2009. Clinical analysis of 15 patients with Waldenstrom macroglobulinemia. Zhonghua nei ke za zhi [Chinese journal of internal medicine] 48:193-195.	Język obcy inny niż angielski, niemiecki lub francuski
Hussain, A. S., P. Hari, R. Brazauskas, C. rce-Lara, M. Pasquini, M. Hamadani, and A. D'Souza. 2015. Changes in cardiac biomarkers with bortezomib treatment in patients with advanced cardiac amyloidosis. Am. J. Hematol.	Brak wyników dla istotnych klinicznie punktów końcowych.
Hutchison, C. A., M. Cook, N. Heyne, K. Weisel, L. Billingham, A. Bradwell, and P. Cockwell. 2008. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): a randomised control trial. Trials 9:55TN.	Wskazanie inne niż w zleceniu MZ
Koumariou, A. K. 2015. Temozolomide in Advanced Neuroendocrine Neoplasms: Pharmacological and Clinical Aspects. Neuroendocrinology 101:274-288	Niesystematyczny przegląd literatury

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Kristinsson, S. Y., S. Eloranta, P. W. Dickman, T. M. Andersson, I. Turesson, O. Landgren, and M. Bjorkholm. 2013. Patterns of survival in lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia: a population-based study of 1,555 patients diagnosed in Sweden from 1980 to 2005. <i>Am. J. Hematol.</i> 88:60-65.	Badanie populacyjne, bez wyszczególnienia wyników dla ocenianych leków
Lang, V. R., D. Mielenz, K. Neubert, C. Bohm, G. Schett, H. M. Jack, R. E. Voll, and S. Meister. 2010. The early marginal zone B cell-initiated T-independent type 2 response resists the proteasome inhibitor bortezomib. <i>J. Immunol.</i> 185:5637-5647.	Badanie przeprowadzone na zwierzętach.
Leblebjian, H., K. Noonan, C. Paba-Prada, S. P. Treon, J. J. Castillo, and I. M. Ghobrial. 2015. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone combination in Waldenstrom macroglobulinemia. <i>Am. J. Hematol.</i> 90:E122-E123.	Niesystematyczny przegląd literatury
Li, J. Z. 2009. The effects and safety of bortezomib combined with dexamethasone in the treatment of primary systemic amyloidosis. <i>Zhonghua nei ke za zhi [Chinese journal of internal medicine]</i> 48:741-744.	Język obcy inny niż angielski, niemiecki lub francuski
Lu, J., H. Wang, and X. J. Huang. 2013. [Curative effect observation of patients with primary systemic amyloidosis treated by the combination of bortezomib with dexamethasone and cyclophosphamide]. <i>Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi</i> 34:345-348.	Język obcy inny niż angielski, niemiecki lub francuski
Mahmood, S., C. P. Venner, S. Sachchithanantham, T. Lane, L. Rannigan, D. Foard, J. H. Pinney, S. D. Gibbs, C. J. Whelan, H. J. Lachmann, J. D. Gillmore, P. N. Hawkins, and A. D. Wechalekar. 2014. Lenalidomide and dexamethasone for systemic AL amyloidosis following prior treatment with thalidomide or bortezomib regimens. <i>Br. J. Haematol.</i> 166:842-848.	Interwencja inna niż w zleceniu MZ
Matsuno, A., M. Murakami, K. Hoya, S. M. Yamada, S. Miyamoto, S. Yamada, J. H. Son, H. Nishido, F. Ide, H. Nagashima, M. Sugaya, T. Hirohata, A. Mizutani, H. Okinaga, Y. Ishii, S. Tahara, A. Teramoto, and R. Y. Osamura. 2014. Molecular status of pituitary carcinoma and atypical adenoma that contributes the effectiveness of temozolomide. <i>Med. Mol. Morphol.</i> 47:1-7	Brak wyników dla istotnych klinicznie punktów końcowych.
Neff, L. M., M. Weil, A. Cole, T. R. Hedges, W. Shucart, D. Lawrence, J. J. Zhu, A. S. Tischler, and R. M. Lechan. 2007. Temozolomide in the treatment of an invasive prolactinoma resistant to dopamine agonists. <i>Pituitary</i> 10:81-86.	Niesystematyczny przegląd literatury
Palladini, G., P. Russo, A. Foli, P. Milani, F. Lavatelli, L. Obici, M. Nuvolone, S. Brugnattelli, R. Invernizzi, and G. Merlini. 2012. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. <i>Ann. Hematol.</i> 91:89-92.	Interwencja inna niż w zleceniu MZ
Pascal, L., J. Gay, C. Willekens, M. Wemeau, S. Balkaran, D. Robu, A. Roccaro, P. Morel, I. Ghobrial, and X. Leleu. 2009. Bortezomib and Waldenstrom's macroglobulinemia. <i>Expert Opin. Pharmacother.</i> 10:909-916.	Niesystematyczny przegląd literatury
Raverot, G., F. Castinetti, E. Jouanneau, I. Morange, D. Figarella-Branger, H. Dufour, J. Trouillas, and T. Brue. 2012. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. <i>Clin. Endocrinol. (Oxf)</i> 76:769-775.	Niesystematyczny przegląd literatury
Reece, D., K. Imrie, A. Stevens, and C. A. Smith. 2006. Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma: a systematic review and clinical practice guideline. <i>Curr. Oncol.</i> 13:160-172.	Wskazanie inne niż w zleceniu MZ
Sheehan, J., J. Rainey, J. Nguyen, R. Grimsdale, and S. Han. 2011. Temozolomide-induced inhibition of pituitary adenoma cells. <i>J. Neurosurg.</i> 114:354-358.	Badanie prowadzone w warunkach in vitro
Souchet-Compain, L., S. Nguyen, S. Choquet, and V. Leblond. 2013. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with nucleoside analogue-based therapy. <i>Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 13:227-230.	Niesystematyczny przegląd literatury
Syro, L. V., L. D. Ortiz, B. W. Scheithauer, R. Lloyd, Q. Lau, R. Gonzalez, H. Uribe, M. Cusimano, K. Kovacs, and E. Horvath. 2011. Treatment of pituitary neoplasms with temozolomide: a review. <i>Cancer</i> 117:454-462.	Niesystematyczny przegląd literatury
Yun, H. Z. 2014. Rituximab and bortezomib (RB): a new effective regimen for refractory or relapsed indolent lymphomas. <i>Medical Oncology</i> 32:1-8.	Wskazanie inne niż w zleceniu MZ
Zeng, K. Y. 2013. Effective induction therapy with subcutaneous administration of bortezomib for newly diagnosed POEMS syndrome: A case report and a review of the literature. <i>Acta Haematologica</i> 129:101-105.	Wskazanie inne niż w zleceniu MZ
Zhai, Y. P., H. N. Liu, Y. P. Yu, X. G. Zhou, P. Song, F. Li, and X. W. Wang. 2010. [Treatment of primary systemic amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone]. <i>Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi</i> 31:319-322.	Język obcy inny niż angielski, niemiecki lub francuski