



**Instytut Arcana**

ul. Płk S. Dąbka 8, 30-732 Kraków

Kraków 2011



# Instytut Arcana

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

[Redacted text block containing a single line of blacked-out content]



**Instytut Arcana**

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

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

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



## Spis treści

Spis treści.....	4
1 Raport HTA – lista osób zaangażowanych w tworzenie pierwotnej wersji raportu.....	10
2 Raport HTA – lista osób zaangażowanych w tworzenie I aktualizacji raportu (2010).....	11
3 Raport HTA – lista osób zaangażowanych w tworzenie II aktualizacji raportu (2011).....	12
4 Streszczenie .....	13
5 Indeks skrótów .....	19
6 Problem decyzyjny .....	24
6.1 Definiowanie problemu decyzyjnego.....	24
6.1.1 Problem zdrowotny .....	24
6.1.1.1 Aktualne wytyczne postępowania klinicznego.....	32
6.1.3 Interwencja [1, 2].....	41
6.1.5 Wyniki zdrowotne .....	54
7 Metodyka .....	55
7.1 Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej .....	55
7.2 Pytanie kliniczne .....	57
7.3 Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy.....	58
7.4 Metody identyfikacji badań .....	59
7.4.1 Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	59
7.4.2 Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych .....	61
7.4.3 Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	63
7.5 Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	63
7.6 Ocena jakości informacji.....	64
7.6.1 Wiarygodność wewnętrzna .....	64
7.6.2 Wiarygodność zewnętrzna.....	66
7.7 Analiza ilościowa .....	67
7.7.1 Parametry efektywności klinicznej .....	67
7.7.1.1 Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych .....	67
7.7.1.2 Analiza wyników dla zdarzeń rzadkich/częstych .....	68
7.7.1.3 Wyniki typu „czas do wystąpienia” ( <i>time-to-event</i> ) .....	69
8 Analiza porównawcza efektywności klinicznej bortezomibu podawanego w	





skojarzeniu z melfalanem i prednizonem vs melfalan i prednizon w terapii I rzutu szpiczaka mnogiego ( <i>initial analysis</i> ).....	70
8.1 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	70
8.2 Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	71
8.3 Charakterystyka interwencji.....	75
8.4 Skuteczność kliniczna .....	76
8.4.1 Czas do progresji choroby (TTP, <i>time to progression</i> ) .....	79
8.4.1.1 Analiza w podgrupach .....	80
8.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, <i>progression-free survival</i> ).....	82
8.4.3 Całkowity czas przeżycia (OS, <i>overall survival</i> ).....	83
8.4.3.1 Wskaźnik 1-letni .....	84
8.4.3.2 Wskaźnik 2-letni .....	84
8.4.4 Odpowiedź na leczenie ogółem (OR, <i>overall response</i> ) .....	85
8.4.5 Całkowita odpowiedź (CR, <i>complete response</i> ).....	87
8.4.6 Częściowa odpowiedź (PR, <i>partial response</i> ) .....	89
8.4.7 Choroba stabilna (StD, <i>stable disease</i> ) .....	90
8.4.8 Progresja choroby (PD, <i>progressive disease</i> ).....	92
8.4.9 Minimalna odpowiedź (MR, <i>minimal response</i> ).....	93
8.4.10 Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR, <i>very good partial response</i> ).....	94
8.4.11 Czas do wystąpienia odpowiedzi .....	96
8.4.11.1 Czas do wystąpienia odpowiedzi pierwszej .....	96
8.4.11.2 Czas do wystąpienia odpowiedzi najlepszej .....	97
8.4.11.3 Czas do wystąpienia całkowitej odpowiedzi .....	97
8.4.12 Czas trwania odpowiedzi na leczenie ( <i>duration of response</i> ).....	98
8.4.13 Czas do wystąpienia kolejnej terapii ( <i>time to subsequent myeloma therapy</i> ).....	99
8.4.14 Jakość życia .....	100
8.4.14.1 EORTC-QLQ-C30 .....	101
8.4.14.2 FACIT.....	103
8.4.14.3 EQ5D.....	103
8.5 Bezpieczeństwo .....	104
8.5.1 Zgony ogółem .....	105
8.5.2 Zgony w czasie leczenia ( <i>death during treatment</i> ).....	106
8.5.3 Zgony związane z zastosowanym leczeniem ( <i>treatment-related death</i> ).....	107
8.5.4 Rezygnacja z badania ogółem .....	108
8.5.5 Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych .....	109
8.5.6 Poważne działania niepożądane .....	110
8.5.7 Poważne działania niepożądane związane z leczeniem .....	111
8.5.8 Działania niepożądane ogółem .....	112
8.5.9 Hematologiczne działania niepożądane .....	114
8.5.10 Żołądkowo – jelitowe działania niepożądane .....	116
8.5.11 Infekcje.....	118
8.5.12 Działania niepożądane związane z zaburzeniami układu nerwowego .....	120
8.5.13 Pozostałe działania niepożądane .....	122



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



12	Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej schematu VMP.....	185
12.1	<i>Delforge 2011 [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]</i> .....	185
12.2	<i>Dimopoulos 2011 [2]</i> .....	187
12.3	<i>Richardson 2011 [3]</i> .....	191
13	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	197
13.1	Cel	197
13.2	Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy.....	197
13.3	Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie działań niepożądanych....	198
13.4	Okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa PSUR.....	202
13.4.1	PSUR 9 ( <i>Periodic Safety Update Report</i> ) [5] .....	202
13.4.2	PSUR 12 ( <i>Periodic Safety Update Report</i> ) [6].....	208
13.4.3	PSUR 13 i PSUR 14 ( <i>Periodic Safety Update Report</i> ) [7, 8].....	215
13.5	Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań RCT .....	229
13.5.1	<i>GIMEMA</i> [13, 14, 15] .....	229
13.5.2	<i>GEM05 study</i> [16].....	238
13.5.3	<i>Richardson 2009</i> [17].....	241
13.5.4	<i>UPFRONT</i> [18, 19, 20, 21, 22].....	244
13.6	Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań innych niż RCT .....	250
13.6.1	<i>PETHEMA</i> [23, 24, 25].....	250
13.6.2	<i>Gasparetto 2010</i> [26].....	252
13.6.3	<i>Garcia Sanchez 2010</i> [27] .....	256
13.7	Opis przypadków ( <i>case reports</i> ) .....	259
14	Podsumowanie.....	262
15	Ocena jakości danych zgodnie z GRADE.....	289



[Redacted text]



[Large redacted text block]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li></ul>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li></ul>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li></ul>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li></ul>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>[Redacted]</li></ul>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>[Redacted]</li></ul>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>[Redacted]</li></ul>

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li></ul>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li></ul>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>[Redacted]</li></ul>

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li></ul>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li><li>[Redacted]</li></ul>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>[Redacted]</li></ul>





## 4 STRESZCZENIE

### Cel

Celem raportu jest ocena porównawcza efektywności klinicznej bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w porównaniu z samym melfalanem i prednizonem w terapii I rzutu szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków

w połączeniu z przeszczepem szpiku kostnego ze szczególnie

### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Manual)* oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, zo-

stała określona za pomocą skali Jadad. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (*Evidence Based Medicine*). Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect® 2.6.8.

### Analiza efektywności klinicznej

#### **Analiza porównawcza efektywności klinicznej bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem vs melfalan i prednizon w terapii I rzutu szpiczaka mnogiego (initial analysis)**

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 1 pierwotne badanie kliniczne (podtyp II A), w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo kliniczne bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem vs melfalan i prednizon w terapii I rzutu szpiczaka mnogiego u pacjentów niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii wraz z przeszczepem szpiku kostnego.

Wyniki z badania VISTA (initial analysis) wskazują, że zastosowanie bortezomibu prowadzi do opóźnienia w czasie wystąpienia u pacjentów progresji choroby oraz redukuje prawdopodobieństwo jej wystąpienia. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby była istotnie większa dla grupy leczonej bortezomibem (24 msc.) w porównaniu do grupy otrzymującej sam melfalan i prednizon (16,6 msc.). Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie bortezomibu (VMP) stanowi 48% tego prawdopodobieństwa wśród pacjentów leczonych melfalanem i prednizonem (MP). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Podobną tendencję obserwujemy w podgrupach pacjentów w oparciu o parametry charakterystyki wyjścio-

wej takie jak: stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny, stężenie albumin czy stadia zaawansowania choroby wg ISS.

Znamienne statystycznie wyniki na korzyść bortezomibu otrzymano również w ocenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, a także w ocenie całkowitego czasu przeżycia, czasu do wystąpienia odpowiedzi pierwszej, najlepszej, czy całkowitej. Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie oraz czas niezbędny do wystąpienia całkowitej odpowiedzi był krótszy w grupie bortezomibu w porównaniu do grupy kontrolnej. Natomiast czas trwania odpowiedzi na leczenie zarówno całkowitej, jak i całkowitej lub częściowej po wprowadzeniu bortezomibu był dłuższy w grupie VMP w porównaniu z MP, jednak otrzymane różnice nie wykazały znamienności statystycznej. W ramieniu leczonym VMP nie osiągnięto mediany czasu do wystąpienia kolejnej terapii szpiczaka mnogiego (wykazano różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami) jak również mediany czasu wolnego od leczenia (brak różnic istotnych statystycznie).

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż stosowanie bortezomibu podawanego w skojarzeniu z mel-



falanem i prednizonem przez okres 54 tyg. przynosi korzystny efekt w szansie wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem (OR) oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) zarówno dla kryteriów EBMT, jak i IURC. Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Także szanse wystąpienia częściowej odpowiedzi (wg kryteriów EBMT) oraz bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie wykazały znamienność statystyczną na korzyść bortezomibu. Jedynie w przypadku stabilizacji choroby zarówno dla kryteriów EBMT i IURC oraz minimalnej odpowiedzi na leczenie wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Nie uzyskano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla punktu końcowego, jaki jest progresja choroby.

W ocenie jakości życia nie dowiedziono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapii w żadnej z analizowanych składowych skali EORTC-QLQ-C30. W skali FACIT *Fatigue Subscale* odnotowano natomiast mniejsze średnie pogorszenie w stosunku do wartości wyjściowej w grupie pacjentów, którzy przyjmowali terapię skojarzoną z bortezomibem, a różnica średnich zmian potwierdziła statystycznie znamiennej różnicę na korzyść terapii bortezomibem dla objawu zmęczenia. W przypadku skali EQ5D znamiennej statystycznie różnicę średnich zmian, pomiędzy analizowanymi ramionami terapii odnotowano dla składowej – ruch, wskazując na większą poprawę stanu zdrowia u chorych przyjmujących bortezomib.

Na podstawie dokonanych obliczeń analizy bezpie-

czeństwa wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w szansie wystąpienia zgonów ogółem, rezygnacji z badania ogółem oraz anemii. Szanse wystąpienia analizowanych punktów końcowych w grupie VMP stanowią odpowiednio 52%, 70% oraz 61% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Natomiast w przypadku poważnych działań niepożądanych zarówno ogółem, jak i związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych ogółem (również w stopniu 3) uzyskano wyniki znamienne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej.

Zaobserwowano także, iż zastosowanie bortezomibu przynosi negatywne efekty w postaci wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych (limfopenii), działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, bóle brzucha), działań niepożądanych związanych z układem nerwowym (neuropatia czuciowa, nerwoból, zawroty głowy, parestezje), infekcji (zapalenie płuc oraz półpasiec) czy pozostałych działań niepożądanych (gorączki, jadłowstrętu, kaszlu, bezsenności, obrzęków obwodowych oraz hipokaliemii). Istotnym wydaje się także fakt potrzeby stosowania profilaktyki antywirusowej, celem uniknięcia wystąpienia u pacjentów leczonych bortezomibem półpaśca. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie otrzymano wyników znamienych statystycznie.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[REDACTED]

### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

[REDACTED]

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL preparatu VELCADE® do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczono zaburzenia hematologiczne tj.: trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie oraz limfopenie. Bardzo często obserwowano również zaburzenia ze strony układu żołądkowo-jelitowego (nudności, biegunki, spadek apetytu i zaparcia), zaburzenia neuro-

[REDACTED]

logiczne (czuciowa neuropatia obwodowa, parestezje), a także zmęczenie, złe samopoczucie, osłabienie. Do innych istotnych z punktu widzenia pacjenta działań niepożądanych zaliczono: okazjonalnie występującą wysoką temperaturę, zapalenie płuc, odwodnienie czy zawroty głowy.

Należy podkreślić, iż dodatkowe dane zawarte w próbach klinicznych: *PETHEMA*, *GIMEMA*, *GEM05 study*, *UPFRONT*, *Gasparetto 2010* oraz *Richardson 2009* są zbieżne z wynikami analizy głównej w oparciu o randomizowaną próbę kliniczną *VISTA*. Bortezomib jest terapią dobrze tolerowaną przez pacjentów ze szpiczakiem mnogim, a do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczono działania niepożądane związane z toksycznym działaniem na krew oraz czuciowe neuropatie obwodowe. Ponadto, leczenie preparatem VELCADE® nie wywiera negatywnego wpływu na toksyczność leczenia u pacjentów z grup wysokiego ryzyka.

Leczenie bortezomibem wiąże się z większą podatno-



ścią na zakażenia, częste są infekcje wirusowe tkanki łącznej w szczególności półpasiec. Wskazane jest, zatem profilaktyczne stosowanie preparatów antywirusowych w celu uniknięcia wystąpienia u pacjentów zakażenia wirusem półpaśca. Bardzo często leczenie bortezomibem wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, a w szczególności czuciowej neuropatii obwodowej. Przy wczesnym wykryciu neuropatii obwodowej i stosowaniu algorytmu zmniejszania dawki lub przerywania podawania leku, u większości chorych występuje poprawa w zakresie objawów neurologicznych. Istotnym jest także fakt, iż w trakcie leczenia bortezomibem w długim okresie obserwacji nie odnotowano wystąpienia ani nasilenia się skrobiawicy.

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono także o dodatkowe źródła informacji, uzyskane po wprowadzeniu leku na rynek (okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa – PSUR). Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować

w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika. Najbardziej aktualne dane z PSUR dla preparatu VELCADE® obejmowały okres od 26 października 2010 do 25 kwietnia 2011 roku

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat VELCADE® można uznać za bezpieczną, dobrze tolerowaną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się działań niepożądanych za akceptowalną.

## Wnioski

Przeprowadzona analiza statystyczna w oparciu o badanie VISTA (*initial analysis* oraz *updated analysis*) wykazała, że zastosowanie bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I rzucie terapii szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytotasyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego jest terapią skuteczniejszą oraz o porównywalnym profilu bezpieczeństwa względem samego melfalanu i prednizonu.

Preparat Velcade® to pierwszy dostępny lek należący do grupy inhibitorów proteasomów, który działa w odmienny sposób w porównaniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Preparat Velcade® działa w sposób selektywny i odwracalny, blokując strukturę komórkową nazywaną proteasomem.

Inhibitor proteasomu – bortezomib, wykazuje znacznie większą skuteczność nad grupą kontrolną w ocenie czasu do wystąpienia progresji choroby, przeżycia wolnego od progresji choroby czy całkowitego przeżycia.

Wyniki z badania VISTA-*updated* potwierdzają, że zastosowanie schematu VMP istotnie wydłuża czas całkowitego przeżycia (VMP: nie osiągnięto vs MP: 43,1 msc.). Odsetki pacjentów dla 3-letniego wskaźnika OS są znacząco wyższe w grupie VMP (68,5%) w porównaniu do grupy MP. Istotnym jest fakt, iż schemat VMP zapewnia znaczące dla pacjentów korzyści kliniczne: dłuższy czas do zastosowania alternatywnej metody leczenia szpiczaka mnogiego (VMP: 28,1 msc. vs MP: 19,2 msc.) oraz wydłużony czas wolny od leczenia (VMP: 17,6 msc. vs MP: 8,4 msc.).

[Redacted text]



W oparciu o przeprowadzoną analizę bezpieczeństwa wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść bortezomibu w ocenie takich punktów końcowych jak: zgony ogółem, anemia, rezygnacje z leczenia ogółem czy z powodu progresji choroby. Natomiast zaobserwowano, iż zastosowanie bortezomibu przynosi negatywne efekty w postaci wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym oraz działań niepożądanych związanych z układem nerwowym. Należy jednak pamiętać, że w chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią nieodzowny

element terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia pacjenta oraz opóźnienie postępu choroby.

[Redacted text]



## 5 INDEKS SKRÓTÓW

<b>ABI</b>	bezwzględne zwiększenie korzyści ( <i>absolute benefit increase</i> )
<b>ABR</b>	bezwzględne zmniejszenie korzyści ( <i>absolute benefit reduction</i> )
<b>AE</b>	działania niepożądane ( <i>adverse events</i> )
<b>alo-HCT</b>	alogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>allogenic haematopoietic cell transplantation</i> )
<b>ALT</b>	transferaza alaninowa ( <i>alanine transferase</i> )
<b>ANC</b>	bezwzględna liczba neutrofilii ( <i>absolute neutrophil count</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AST</b>	transferaza asparaginianowa ( <i>asparagine transferase</i> )
<b>auto-PBSCT</b>	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych z krwi obwodowej ( <i>autologic peripheral blood stem cell transplantation</i> )
<b>Białko M</b>	białko monoklonalne
<b>BIL</b>	Baza Informacji o Lekach Refundowanych Ministerstwa Zdrowia
<b>bd</b>	brak danych
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CCDS</b>	<i>Company Core Data Sheet</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności ( <i>confidence interval</i> )
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź ( <i>complete response</i> )
<b>CrCl</b>	klirens kreatyniny ( <i>creatinine clearance</i> )
<b>CRD</b>	<i>Centre for Review and Dissemination</i>
<b>DARE</b>	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
<b>DKK-1</b>	białko hamujące drogę przekazu sygnału Wnt ( <i>dickkopf 1 protein</i> )
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi ( <i>duration of response</i> )
<b>EBM</b>	medycyna oparta na dowodach naukowych ( <i>evidence based medicine</i> )
<b>EBMT</b>	<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>



<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Oceny Produktów Leczniczych ( <i>The European Medicines Agency</i> )
<b>EMTREE</b>	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
<b>ESA</b>	środki stymulujące erytropoezę ( <i>erythropoiesis stimulating agents</i> )
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>EORTC</b>	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
<b>EQ5D</b>	5-wymiarowy kwestionariusz oceny jakości życia grupy EuroQol
<b>FACIT</b>	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
<b>FISH</b>	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>In situ</i> ( <i>fluorescent in situ hybridization</i> )
<b>FLC</b>	wolne łańcuchy lekkie ( <i>free light chain</i> )
<b>G-CSF</b>	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów ( <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i> )
<b>HDCT</b>	wysokodawkowa chemioterapia ( <i>high-dose chemotherapy</i> )
<b>HAS</b>	<i>Commission de la Transparence</i>
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>HR</b>	hazard względny ( <i>hazard ratio</i> )
<b>IBD</b>	<i>International Birth Date</i>
<b>IF</b>	immunofiksacja
<b>IgA</b>	immunoglobulina A
<b>IgE</b>	immunoglobulina E
<b>IgG</b>	immunoglobulina G
<b>INAHTA</b>	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
<b>IM</b>	poprawa stanu zdrowia ( <i>improved</i> )
<b>IS</b>	istotne statystycznie
<b>ISS</b>	<i>International Staging System</i>
<b>ITT</b>	<i>intention-to-treat</i>
<b>IURC</b>	<i>International Uniform Response Criteria</i>
<b>KPS</b>	skala Karnosky'iego ( <i>Karnosky Performance Status</i> )
<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>





<b>MGUS</b>	gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu ( <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i> )
<b>mITT</b>	zmodyfikowana intention-to-treat ( <i>modified ITT</i> )
<b>MM</b>	szpiczak mnogi ( <i>multiple myeloma</i> )
<b>MP</b>	melfalan/prednizon
<b>MPT</b>	melfalan/prednizon/talidomid
<b>MR</b>	minimalna odpowiedź ( <i>minimal response</i> )
<b>msc</b>	miesiąc
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NCI</b>	<i>National Cancer Institute</i>
<b>NCI-CTC</b>	skala toksyczności NCI ( <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i> )
<b>ND</b>	brak różnic znamienych statystycznie ( <i>no difference</i> )
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
<b>NHS EED</b>	<i>NHS Economic Evaluation Database</i>
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego ( <i>number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu ( <i>number needed to treat</i> )
<b>NR</b>	brak odpowiedzi na leczenie ( <i>no response</i> )
<b>NYHA</b>	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne ( <i>New York Heart Association</i> )
<b>LDH</b>	dehydrogenaza mleczanowa
<b>OB</b>	odczyn Biernackiego (wskaźnik opadania erytrocytów)
<b>OR</b>	iloraz szans ( <i>odds ratio</i> )
<b>OR</b>	odpowiedź na leczenie ogółem ( <i>overall response</i> )
<b>OS</b>	całkowity czas przeżycia ( <i>overall survival</i> )
<b>p</b>	poziom istotności
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>



<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>progression-free survival</i> )
<b>PN</b>	Neuropatia obwodowa ( <i>peripheral neuropaty</i> )
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź na ( <i>partial response</i> )
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych ( <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology &amp; Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>pts</b>	pacjenci ( <i>patients</i> )
<b>RB</b>	korzyść względna ( <i>relative benefit</i> )
<b>RBC</b>	krwinki czerwone, erytrocyty ( <i>red blood cells</i> )
<b>RBI</b>	względne zwiększenie korzyści ( <i>relative benefit increase</i> )
<b>RBR</b>	względne zmniejszenie korzyści ( <i>relative benefit reduction</i> )
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją ( <i>randomized controlled trial</i> )
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>SBU</b>	<i>Statens Beredning för medicinsk Utvärdering</i>
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SD</b>	odchylenie standardowe ( <i>standard deviation</i> )
<b>SOC</b>	<i>System Organ Class</i>
<b>StD</b>	stabilna choroba ( <i>stable disease</i> )
<b>TEAE</b>	<i>działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (Treatment Emergent Adverse Events)</i>
<b>TFI</b>	czas wolny od leczenia ( <i>time to treatment-free interval</i> )
<b>TNT</b>	czas do wystąpienia kolejnej terapii ( <i>time to next therapy</i> )
<b>TTF</b>	czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia ( <i>time to treatment failure</i> )
<b>TTP</b>	czas do progresji choroby ( <i>time to progression</i> )
<b>ULN</b>	górną granicą normy ( <i>upper limit of normal</i> )
<b>VAD</b>	winkrystyna/doksorubicyna/deksametazon
<b>VB MCP</b>	winkrystyna/karmustyna/melfalan/cyklofosfamid/prednizon
<b>VGPR</b>	bardzo dobra częściowa odpowiedź ( <i>very good partial response</i> )
<b>VMP</b>	bortezomib (VELCADE®)/melfalan/prednizon



w/w wyżej wymienione



## 6 PROBLEM DECYZYJNY

### 6.1 Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (VMP) w terapii I rzutu szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego [redacted]

Analiza problemu decyzyjnego oparta została o schemat PICOS. Ekspertyza została przygotowana na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

#### 6.1.1 Problem zdrowotny

##### **Definicja**

Szpiczak mnogi (łac. *myeloma multiplex*, ang. *multiple myeloma*), inaczej nazywany plazmocytowym jest złośliwym nowotworem, w którym atypowe plazmocyty ulegają proliferacji, produkując monoklonalną immunoglobulinę. Wraz z innymi chorobami tworzy grupę gammopatii monoklonalnych. Do proliferacji dochodzi głównie w kościach długich oraz płaskich. Atypowe komórki plazmatyczne nazywa się komórkami szpiczakowymi [1, 2].

##### **Etiologia**

Etiologia choroby nie jest znana, prawdopodobnie czynnikami wpływającymi na jej rozwój są:

- Promieniowanie jonizujące;
- Narażenie np. zawodowe na niektóre substancje chemiczne (azbest, benzen).

Choroba rozwija się kilkietapowo. Pierwszy etap - MGUS (gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu) będąca skutkiem translokacji chromosomowych prowadzi do unieśmiertelnienia komórki oraz powstania ograniczonej liczby plazmocytoów monoklonalnych. Prawdopodobnie do zmian nowotworowych dochodzi w limfocycie B pamięci immunologicznej.

Odmiany szpiczaka plazmocytoowego:



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

### **Objawy podmiotowe i przedmiotowe**

Pojawienie się pełnych objawów choroby następuje mniej więcej po 20 - 30 latach od wystąpienia pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnienia komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej. U ok. 10% choroba przebiega w sposób łagodny pod tzw. postacią tłącą (z ang. *smouldering/indolent myeloma*). Czas przeżycia wynosi ok. 3 - 4 lata u osób dotkniętych nowotworem z objawową postępującą postacią choroby [3].

Do typowych objawów szpiczaka mnogiego należą:

- Ból kostny - jest najczęściej występującym objawem. Obejmuje przede wszystkim odcinek lędźwiowy kręgosłupa, miednicę, żebra, rzadziej czaszkę i kości długie;
- Objawy neurologiczne - powodowane są przez ucisk lub uszkodzenie rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych przez złamania patologiczne lub bezpośrednio przez guz nowotworowy; symptomami mogą być niedowład i porażenia kończyn;
- Objawy hiperkalcemii i jej następstwa - zespół hiperkalcemiczny, przełom hiperkalcemiczny oraz tężyczka;
- Nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego - pojawiają się w wyniku zmniejszonego stężenia prawidłowych immunoglobulin;
- Objawy niewydolności nerek - następują w wyniku utraty zdolności absorpcji łańcuchów lekkich immunoglobulin w cewkach, co prowadzi do śródmiąższowego zapalenia nerek z obecnością złogów łańcuchów lekkich, hiperkalcemii i hiperkalciurii, skrobiawicy oraz hiperurykemii;
- Objawy neuropatii obwodowej (u niektórych chorych) - przeważnie mają charakter ruchowo - czuciowy; są skutkiem demielinizacji i zwyrodnienia włókien nerwowych, a także naciekania ich przez komórki nowotworowe;



- Objawy zespołu nadmiernej lepkości - objawy neurologiczne, upośledzenie czynności nerek, niewydolność serca, krwawienia z powodu zaburzeń krzepnięcia. Objawy pojawiają się przy dużym stężeniu białka M;
- Powiększenie wątroby, rzadziej obwodowych węzłów chłonnych i śledziony.

### Rozpoznanie

W celu postawienia rozpoznania przeprowadza się również badania morfologiczne.

- Krew obwodowa:
  - niedokrwistość normocytowa, normochromiczna (~70% chorych w chwili rozpoznania nowotworu > 90% w trakcie przebiegu choroby, makrocytoza u ~9%);
  - rulonizacja erytrocytów (u ~50%);
  - w białaczkę plazmocytovej zwiększona liczba plazmocytów > 500/ $\mu$ l (u 1,5 %);
  - leukopenia (u ~20%);
  - małopłytkowość (u ~5%).
- Szpik (biopsja aspiracyjna) - zwiększony odsetek plazmocytów.

Badania cytogenetyczne oraz molekularne stosowane w diagnostyce szpiczaka mnogiego to:

- Analiza prążkowa - pozwala wykryć zaburzenia chromosomowe u 20-30% osób;
- Technika FISH - pozwala wykryć zaburzenia chromosomowe w 50-70% przypadków.

Diagnostując szpiczaka mnogiego należy również wykonać następujące badania:

- OB > 40 mm po 1h (u 84%);
- Hiperproteinemia - stężenie białka całkowitego w surowicy zwykle 90-120 g/l;
- Hipergamma globulinemia -  $\gamma$ -globuliny stanowią zwykle > 30% białka całkowitego;
- Zmniejszone stężenie prawidłowych immunoglobulin;
- Białko M - IgG (u ~60%), IgA (u 20%);
- Krioglobulinemia (u ~5%) typu I lub II;
- Łańcuchy lekkie we krwi lub moczu;
- Hiperkalcemia (u 30% chorych w chwili rozpoznania);
- Zwiększone stężenia kwasu moczowego (u ~50%) i kreatyniny (u ~35%) w surowicy;



- Zwiększone stężenie  $\beta_2$ - makroglobuliny w surowicy;
- Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego i IL-6, odpowiadającej m.in. za powstanie hipalbuminemii, niedokrwistości i osteolizy;
- Zwiększona aktywność LDH w surowicy (niekorzystny czynnik rokowniczy).

Dodatkowo wykonuje się badanie RTG kości, które u 60-80% chorych w chwili rozpoznania ukazuje zmiany: ogniska osteolityczne (przede wszystkim w kościach płaskich i długich), osteoporozę, złamania patologiczne.

Do rozpoznania szpiczaka mnogiego wg *International Myeloma Working Group* potrzebna jest obecność 1 dużego kryterium i 1 małego kryterium lub 3 kryteriów małych (w tym pkt 1. i 2.) [4]. Najczęstszymi objawami pozwalającymi rozpoznać chorobę jest zwiększony odsetek plazmocytów w szpiku, występowanie białka M w surowicy lub moczu oraz zmiany osteolityczne w kościach. Szpiczak mnogi może również przybierać postać niewydzielającą (*non-secretory myeloma*), bez obecności białka M w surowicy i moczu.

Kryteria rozpoznania szpiczaka mnogiego:

Kryteria duże:

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

Kryteria małe:

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

W stawianiu rozpoznania należy wziąć także pod uwagę:

- Inne gammopatie monoklonalne, głównie MGUS;
- Reaktywna plazmocytoza poliklonalna w przebiegu zakażeń (np. różyczka);



- Hipergammaglobulinemia;
- Skrobiawica pierwotna;
- Nowotwory dające przerzuty do kości (np. rak nerki, rak stercza, rak piersi czy niedrobnokomórkowy rak płuca).

## Rokowanie

Rokowanie w szpiczaku mnogim określają zarówno liczba, jak i swoiste właściwości komórek szpiczakowych u danego chorego. Przy ustalaniu najlepszego schematu terapii pacjenci przypisywani są do jednej z dwóch grup: osób bez objawów choroby albo do grupy z chorobą aktywną. Choroba aktywna różniana jest w dwojaki sposób, pierwszy obejmujący klasyfikację Duriego i Salmona, a drugi klasyfikację *International Staging System (ISS)* [3, 4].

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego wg Duriego i Salmona [4]**

Stopień zaawansowania	Kryteria
<b>I stopień (mała masa komórek nowotworowych)</b>	<p>Konieczność spełnienia wszystkich kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ stężenie hemoglobiny &gt; 10 g/dl;</li> <li>➤ stężenie wapnia w surowicy prawidłowe lub ≤ 12 mg/dl (&lt; 3 mmol/l);</li> <li>➤ prawidłowa struktura kości w RTG lub obecność tylko jednego izolowanego ogniska osteolitycznego;</li> <li>➤ niskie stężenie białka M: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG &lt; 5 g/dl;</li> <li>• IgA &lt; 3 g/dl;</li> <li>• wydalanie białka Bence'a i Jonesa z moczem &gt; 12 g/d.</li> </ul> </li> </ul>
<b>II stopień (pośrednia masa komórek nowotworowych)</b>	Niespełnienie kryteriów rozpoznania I i III stopnia zaawansowania
<b>III stopień (duża masa komórek nowotworowych)</b>	<p>Konieczność spełnienia, co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ stężenie hemoglobiny &lt; 8,5 g/dl;</li> <li>➤ stężenie wapnia w surowicy &gt; 12 mg/dl (&gt; 3 mmol/l);</li> <li>➤ zaawansowane zmiany lityczne w kośćcu;</li> <li>➤ zwiększona produkcja białka M: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG &gt; 7 g/dl;</li> <li>• IgA &gt; 5 g/dl;</li> </ul> </li> </ul>





- Wydalanie białka Bence'a i Jonesa z moczem > 12 g/d;

W poniższej tabeli przedstawiona została klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby według *International Staging System (ISS)*.

**Tabela 2.**  
**Klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby według *International Staging System (ISS)* [4]**

Stopień zaawansowania	Wartości:
<b>I stopień</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie beta<sub>2</sub>-mikroglobuliny w osoczu &lt; 3,5 mg/l</li> <li>• Stężenie albumin w osoczu ≥ 3,5 g/dl</li> </ul>
<b>II stopień</b>	Niespełnienie kryteriów rozpoznania I i III stopnia zaawansowania
<b>III stopień</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie beta<sub>2</sub>-mikroglobuliny w osoczu ≥ 5,5 mg/l</li> </ul>

### Leczenie

Szpiczak mnogi jest nieuleczalną chorobą. Próba leczenia i kontroli zależna jest od stopnia zaawansowania choroby. Chorzy dotknięci guzem plazmocytowym mogą być leczeni operacyjnie lub poprzez napromieniowanie. Pacjenci poniżej 65. roku życia mogą być kwalifikowani do HDCT wspomaganą autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych z krwi obwodowej (auto-PBSCT).

U chorych powyżej 65 rż. lub młodszych pacjentów nie kwalifikujących się do auto-PBSCT, a także pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (m.in. duża masa guza, niewydolność nerek, wysokie stężenie β<sub>2</sub>-mikroglobuliny, niskie stężenie albumin, niekorzystne zmiany cytogenetyczne), którzy niekwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą przeszczepieniem szpiku kostnego w standardowym leczeniu otrzymują chemioterapię opartą na schematach zawierających MP (melfalan i prednizon). Melfalan stosuje się także w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami takimi jak: cyklofosfamidem, doksorubicyną, karmustyną, winkrystyną, cisolatyną, wepezidem. W przypadku chorych z niewydolnością szpiku (małopłytkowość, neutropenia) lub w złym stanie ogólnym czy w bardzo zaawansowanym wieku stosuje się monoterapię prednizonem, a po ewentualnej stabilizacji stanu ogólnego program MP [3, 4].



W leczeniu szpiczaka mnogiego stosuje się również niestandardową metodę leczniczą, jaką jest alogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (alo-HCT). Jest ona jednak obarczona dużym ryzykiem śmiertelności okołoprzeszczepowej (28-40%) [3]. W ostatnim czasie poszerzono grupę dostępnych leków, wprowadzając nowe preparaty: VELCADE® (bortezomib), *Thalidomide Pharmion*® (talidomid) i REVLIMID® (lenalidomid).

W leczeniu szpiczaka mnogiego na chwilę obecną najczęściej stosowane są następujące schematy chemioterapii (wg informacji Ministerstwa Zdrowia z 02.2010 [6]):

1. winkrystyna/doksorubicyna/deksametazon (VAD);
2. talidomid/deksametazon (TD);
3. doksorubicyna (postać liposomalna) /winkrystyna/deksametazon (DVT);
4. bortezomib/deksametazon;
5. bortezomib/doksorubicyna/deksametazon (PAD);
6. melfalan/predizon (MP);
7. melfalan/predizon/talidomid (MPT);
8. melfalan/predizon/bortezomib (VMP);
9. leczenie mieloablacyjne wspomagane autologicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych (auto-SCT).

Zastosowanie leku zawierającego bortezomib jest możliwe w ramach programu terapeutycznego. W ramach terapii niestandardowej od 2009 roku możliwe jest przyjmowanie leku lenalidomid. Oprócz chemioterapii w terapii szpiczaka stosuje się radioterapię, leczenie podtrzymujące i wspomagające [7, 8].

1. Leczenie podtrzymujące:
  - interferon alfa;
  - prednizon jako leczenie podtrzymujące;
  - talidomid;
2. Leczenie wspomagające:
  - erytropoetyna;



- bisfosfoniany;
- antybiotyki;
- dieta;
- nagła pomoc (np. dializa, plazmafereza, chirurgia);
- leczenie bólu;
- czynniki wzrostu;
- aparat ortodontyczny/gorset.

Sposoby leczenia indukcyjnego szpiczaka mnogiego wg zaleceń ekspertów NCCN u pacjentów niezakwalifikowanych do przeszczepienia szpiku kostnego są następujące:

- melfalan/prednizon (MP);
- melfalan/prednizon/talidomid (MPT);
- melfalan/prednizon/bortezomib (VMP);
- winkrystyna/doksorubicyna/deksametazon (VAD);
- deksametazon;
- talidomid/deksametazon.

W leczeniu indukcyjnym chorym niezakwalifikowanym do przeszczepienia można podawać wszystkie leki przeznaczone dla pacjentów oczekujących na ten zabieg. Ponadto można zastosować także melfalan i prednizon, talidomid lub bortezomib. Należy jednak brać pod uwagę ryzyko uszkodzenia rezerwowych komórek macierzystych [4].

Aby ocenić skuteczność leczenia można wykorzystać kryteria proponowane przez *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT):

- Odpowiedź całkowita (CR), gdy:
  1. Brak jest białka M w surowicy i w moczu przez  $\geq 6$  tygodni.
  2. Obecnych jest  $< 5\%$  plazmocytów w biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku.
- Odpowiedź częściowa (PR) – zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o  $\geq 50\%$  albo zmniejszenie dobowego wydalania łańcuchów lekkich w moczu o  $\geq 90\%$  lub do  $< 200$  mg/d, które utrzymuje się  $\geq 6$  tygodni.



- Odpowiedź minimalna (MR) - zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o 25 - 49% bądź zmniejszenie dobowego wydalania łańcuchów lekkich w moczu, ale > 200 mg/d, utrzymujące się przez  $\geq 6$  tygodni.
- Bez zmian - niespełnione kryteria odpowiedzi minimalnej ani progresji choroby.
- Choroba stabilna (StD) - brak cech uszkodzenia narządów oraz tkanek przez szpiczaka mnogiego, wahania stężenia białka M i wydalania łańcuchów lekkich w moczu < 25% w ciągu 3 miesięcy.
- Progresja choroby (PD) - pomimo leczenia utrzymujące się cechy uszkodzenia narządów i tkanek lub pojawiające się podczas fazy choroby stabilnej.
- Nawrót choroby - wystąpienie u pacjenta pozostającego w remisji całkowitej cech choroby nowotworowej; także wykrycie białka M w badaniu metodą immunofiksacji [3].

Pierwsze badania kontrolne oceniające skuteczność leczenia należy wykonać po trzech pierwszych cyklach chemioterapii. W trakcie leczenia indukcyjnego, co miesiąc powinno się badać stężenie białka M w surowicy, a w czasie leczenia podtrzymującego, co trzy miesiące. Podczas leczenia indukcyjnego, co dwa miesiące zaleca się wykonanie mielogramu oraz ocenę dobowego wydalania wapnia z moczem. Mielogram w leczeniu podtrzymującym wykonuje się co pół roku, a dobowe wydalanie wapnia z moczem sprawdza się w zależności od potrzeb. RTG kości wykonuje się odpowiednio: co pół roku w leczeniu indukcyjnym i co rok w trakcie leczenia podtrzymującego. W czasie każdego intensywnego leczenia indukcyjnego konieczne jest zbadanie stężenia kwasu moczowego w surowicy, a w leczeniu podtrzymującym badanie to wykonuje się w zależności od potrzeb [3].

Skuteczność wykorzystania chemioterapii w leczeniu szpiczaka mnogiego bywa różna w zależności od jej rodzaju. Wśród nich najczęściej praktykuje się chemioterapię VAD (vinkrystyna, adriamycyna, deksametazon), która w wielu przypadkach jest alternatywą dla MP. Schemat VAD na ogół stanowi początkowy etap leczenia z wykorzystaniem przeszczepu szpiku, zaś kombinacja MP (melfalan, prednizon) jest standardowym połączeniem dla terapii wstępnej. Połączenie VBMCP wyróżnia lepszą odpowiedź i czas przeżycia w stosunku do wymienionych schematów, jednak może skutkować gorszym profilem efektów ubocznych. Natomiast wśród pacjentów poniżej 65 roku życia wykorzystuje się wysokodawkowaną chemioterapię z auto-PBSCT [9, 10].

#### **6.1.1.1 Aktualne wytyczne postępowania klinicznego**



W celu zidentyfikowania najlepszych oraz aktualnie obowiązujących standardów postępowania autorzy poniższego raportu dokonali przeszukania dostępnych w literaturze najnowszych wytycznych postępowania klinicznego, zarówno polskich jak i zagranicznych. Odnaleziono pięć dokumentów: *Palumbo 2009* [11], *Morabito 2010* [12], *Niesvizky 2010* [13], *Heinz 2010* [14] oraz *Engelhardt 2010* [15]. Znalaziono także najnowsze wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2009 r. [16]. W związku z aktualizacją danych przeprowadzoną w 2011 roku odnaleziono wytyczne postępowania zaproponowane przez NCCN (*Anderson 2011* [17]) oraz przez EMN (*Palumbo 2011* [18]). Na tej podstawie w poniższym raporcie przedstawiono przegląd wytycznych na temat diagnozowania oraz leczenia nowo zdiagnozowanych chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych szpiku. Wytyczne te są pomocne w codziennej praktyce klinicznej i zapewniają optymalny poziom opieki nad chorym.

W dokumencie *Palumbo 2009* przedstawiono wytyczne *International Myeloma Working Group*, które w sposób szczególny koncentrowały się na ocenie postępowania klinicznego w populacji pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do leczenia wysokodawkową chemioterapią wraz z przeszczepem szpiku kostnego. Sformułowane zalecenia bazowały na dowodach naukowych, określono również siłę zaleceń, a zatem posłużono się także istotną klasyfikacją wiarygodności dowodów naukowych. Z uwagi na fakt, iż w poniżej analizowanych dokumentach informacje dotyczące sposobów leczenia się powielają nie przedstawiono szczegółowo treści powyższych wytycznych [11].

W przeglądzie *Morabito 2010* [12] możemy odnaleźć wytyczne dotyczące zalecanych sposobów leczenia u starszych pacjentów ze szpiczakiem mnogim zależne od takich czynników jak: choroby współistniejące oraz stan zaawansowania szpiczaka. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 3.**  
**Proponowane schematy leczenia w przebiegu szpiczaka mnogiego (*Morabito 2010*) [12]**

Czynnik	Proponowany schemat leczenia
<b>Niewydolność nerek</b>	melfalan + prednizon + bortezomib
<b>Ryzyko zakrzepicy żył głębokich</b>	melfalan + prednizon + bortezomib
<b>Ryzyko neuropatii obwodowej</b>	melfalan + prednizon + lenalidomid
<b>Inne</b>	melfalan + prednizon + talidomid lub melfalan + prednizon + lenalidomid
<b>Obciążenie cytogenetyczne</b>	melfalan + prednizon + bortezomib

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

<sup>1</sup> Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, Niesvizky R, Giralt S, Fermand JP, Blade J, Comenzo RL, Sezer O, Palumbo A, Harousseau JL, Richardson PG, Barlogie B, Anderson KC, Sonneveld P, Tosi P, Cavo M, Rajkumar SV, Durie BGM and San Miguel J. Renal impairment in patients with multiple myeloma: A consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 28: 4976-4984, 2010.



Tabela 4.

Standardy postępowania w leczeniu pierwszego rzutu MM, u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych (Niesvizky 2010) [13]

Schemat leczenia	Klasyfikacja wiarygodności dowodów naukowych (siła i poziom dowodów naukowych)&	
	NCCN*	IMWG**
<b>Deksametazon</b>	2B	nie omawiane <sup>^</sup>
<b>Lenalomid / niskie dawki deksametazonu</b>	1	A-Ia
<b>Liposomalna doksorubicyna / winkrystyna / deksametazon</b>	2B	nie omawiane <sup>^</sup>
<b>Melfalan / prednizon</b>	2A	nie omawiane <sup>^</sup>
<b>Melfalan / prednizon / bortezomib</b>	1	A-Ia
<b>Melfalan / prednizon / lenalomid</b>	nie wymienione	B-IIa
<b>Melfalan / prednizon / talidomid***</b>	1	A-Ia
<b>Talidomid / deksametazon</b>	2B	szczególnie w większych dawkach, nie zalecane jako standardowe leczenie pacjentów w podeszłym wieku nie kwalifikujących się do chemioterapii wysokimi dawkami cytostatyków z przeszczepem komórek macierzystych szpiku. Poziom dowodów-Ia
<b>Winkrystyna / doksorubicyna / deksametazon</b>	2B	nie omawiane <sup>^</sup>

&Klasyfikacja siły i poziomu dowodów naukowych przedstawiona w załączniku niniejszego raportu (17.5)

\*Wymienione w NCCN wytyczne leczenia szpiczaka mnogiego:

Kategoria 1: zalecenie na podstawie dowodów wysoce wiarygodnych (np. randomizowanych badań klinicznych) bez jednolitego konsensusu NCCN;

Kategoria 2A: zalecenie opiera się na dowodach o niższej wiarygodności i brak jest jednolitego konsensusu NCCN.

Kategoria 2B: zalecenie opiera się na dowodach o najniższej wiarygodności i brak jednolitego konsensusu NCCN (ale bez większych sporów);

\*\*Najnowsze wytyczne IMWG w sprawie leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim nie kwalifikują się do chemioterapii wysokimi dawkami cytostatyków z przeszczepem komórek macierzystych szpiku.

Kategoria A-Ia: dowody z przynajmniej jednej randomizowanej dobrej jakości i spójności próby oraz metaanalizy badań z randomizacją;

Kategoria B-IIa: dowody z przynajmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania bez randomizacji.

\*\*\*Schemat nie został zatwierdzony przez *US Food and Drug Administration* w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego;

<sup>^</sup>IMWG zaleca pełne dawki konwencjonalnej terapii dla pacjentów w wieku od 65 do 75 lat oraz zmniejszenie dawek konwencjonalnej terapii dla chorych w wieku  $\geq 75$  lat;

<sup>^</sup> Szczególnie w większych dawkach, niezalecane, jako standardowe leczenie pacjentów w podeszłym wieku nie kwalifikujących się do chemioterapii wysokimi dawkami cytostatyków z przeszczepem komórek macierzystych szpiku. Poziom dowodów-Ia.

Przedstawione powyżej wytyczne postępowania klinicznego są zgodne opinią panelu ekspertów europejskich, która została zaprezentowana w publikacji *Engelhardt 2010* [15]. Leczenie szpiczaka mnogiego zmieniło się nie do poznania w ciągu ostatnich dwóch dekad. W 1980 roku choroba ta nieuchronnie doprowadzała do powolnego spadku jakości życia



pacjentów oraz do śmierci po około 2 latach. Na międzynarodowym spotkaniu biegłych ekspertów (w tym członków GIMEMA i grupy badaczy DSMM) w 2009 roku wypracowano konsensus optymalnej współczesnej praktyki klinicznej w leczeniu MM. Ponadto, lepsze zrozumienie biologii MM doprowadziło do opracowania nowych substancji leczniczych, takich jak talidomid, lenalidomid, bortezomib, które działają na konkretne wewnątrzkomórkowe mechanizmy, np. w mikrośrodowiska szpiku kostnego, i zostały włączone do leczenia grup szczególnego ryzyka w przebiegu szpiczaka mnogiego.

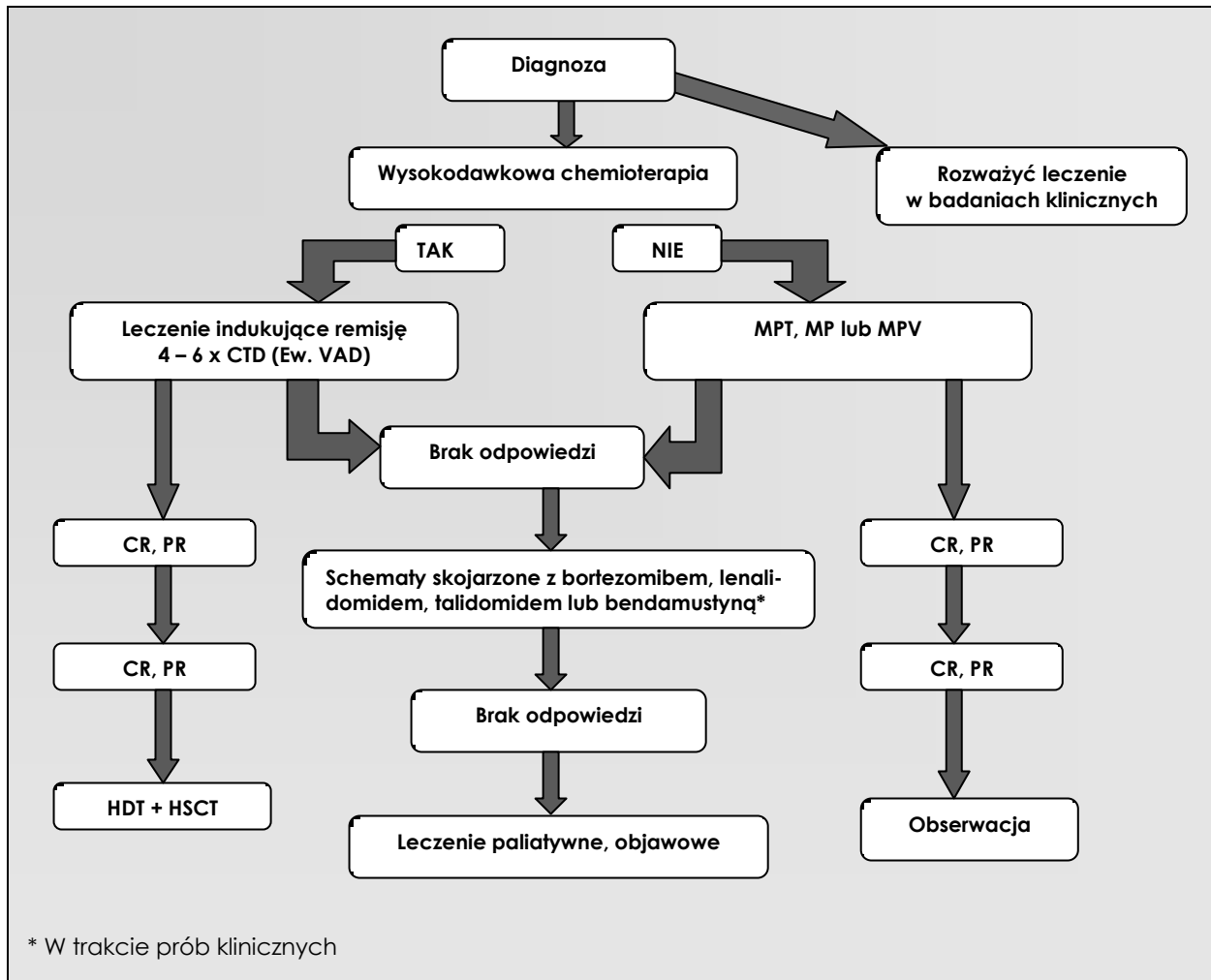
Aktualne polskie wytyczne postępowania klinicznego bazują na zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2009 r. Szczegółowe informacje dotycząca leczenia pierwszoliniowego dla chorych niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii wraz z przeszczepem szpiku kostnego przedstawiono w tabeli poniżej [16].

**Tabela 5.**  
**Wytyczne 2009 postępowania klinicznego Polskiej Grupy Szpiczakowej [16]**

Postać choroby	Polecany schemat leczniczy
<b>Brak niekorzystnych czynników genetycznych (~70% chorych)</b>	MPT, MP
<b>Niekorzystna genetycznie (~25% chorych)</b>	VMP w próbach klinicznych
<b>Z niewydolnością nerek (20% chorych)</b>	bortezomib + deksametazon w próbach klinicznych
<b>melfalan + prednizon + talidomid</b>	
<b>melfalan + prednizon + bortezomib (Velcade®)</b>	
<b>bortezomib + deksametazon</b>	

Z uwagi na fakt, iż farmakokinetyka bortezomibu nie zależy od klirensu kreatyniny i może być stosowany nawet u chorych dializowanych, w standardowej dawce podawanej po hemodializie. W przypadku lenalidomidu dostosowuje się dawkę leku do klirensu kreatyniny. Talidomid może być stosowany w tej grupie chorych z zachowaniem dużej ostrożności. Algorytm leczenia proponowany przez Polską Grupę SzpiczakowI zamieszczono poniżej [16].





Według najnowszych wytycznych NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) z 2011 roku odnośnie postępowania klinicznego terapii pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych preferowane są następujące schematy leczenia:

- Bortezomib/deksametazon (kategoria 2A);
- Lenalidomid / niskie dawki deksametazonu (kategoria 1);
- Melfalan / prednizon / bortezomib (VMP) (kategoria 1);
- Melfalan / prednizon / lenalidomid (MPL) (kategoria 1);
- Melfalan / prednizon / talidomid (MPT) (kategoria 1).

Dodatkowo autorzy wskazują inne metody leczenia:

- Deksametazon (kategoria 2B);



- Liposomalna doksorubicyna / winkrystyna / deksametazon (DVD) (kategoria 2B);
- Melfalan/prednizon (MP);
- Talidomid/deksametazon (kategoria 2B);
- Winkrystyna/doksorubicyna/deksametazon (VAD) (kategoria 2B).

Terapia MPT jest wysoce rekomendowana ze względu na znacząco wyższy wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z MP. Również z uwagi na znaczące ryzyko zakrzepicy żył głębokich związane z terapią talidomidem, profilaktyka MPT jest wskazana.

Dodanie bortezomibu do schematu leczenia MP (VMP) w sposób znaczący wpłynęło na zwiększenie czasu do wystąpienia progresji, PFS, OS, czasu do kolejnego leczenia oraz odpowiedzi całkowitej.

Zatem strategia VMP jako leczenie pierwszej linii jest rekomendowanym leczeniem u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek. Dodatkową przewagą MPB nad MPT jest szybsza odpowiedź i wyższe wskaźniki CR, co związane jest z poprawą przeżycia tych pacjentów. Porównanie metod MP, MPT i VMP wykazało największą skuteczność VMP względem wskaźnika całkowitej odpowiedzi (81% prawdopodobieństwo) oraz względem CR (99% prawdopodobieństwo). Nie odnotowano różnic pomiędzy MPT i MPB w ocenie całkowitego przeżycia oraz PFS.

Zaktualizowane wyniki badań z użyciem terapii MPL z utrzymywaniem lenalidomidem wykazały zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 58% w porównaniu z MP z wyższym 2-letnim wskaźnikiem PFS (55% vs 16%). Wg wytycznych schemat MPL jest rekomendowaną opcją dla pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji.

W badaniach klinicznych wykazano, iż leczenie z użyciem lenalidomidu w połączeniu z niskimi dawkami deksametazonu jest dobrze tolerowaną i skuteczną terapią u pacjentów w podeszłym wieku. Ze względu na wskaźnik przeżycia całkowitego wynoszący 91% u pacjentów nie poddanych przeszczepowi w ciągu 2 lat opcja ta jest rekomendowana przez panel, który wskazuje również zastosowanie odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów stosujących lenalidomid/niskie dawki deksametazonu.

[Redacted text]



[Redacted text]

- [Redacted text]

- [Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



### 6.1.2 Populacja

Szpiczak mnogi jest drugą pod względem częstości występowania chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych. Wg danych projektu *Surveillance of Rare Cancers In Europe* zachorowalność na tę jednostkę chorobową w Europie wynosi 5,8/100 000 [1].

W 2006 r w Polsce zarejestrowano 1135 nowych zachorowań. Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej (2009 r.) szacunkowe dane wskazują, iż w 2009 roku w Polsce było około 1500 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego. Zachorowania na szpiczaka mają charakter sporadyczny, jednak ryzyko zachorowania jest 3,7-krotnie większe u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi [2].

Istotną informacją jest fakt, iż w Polsce, w latach 2004-2006 średnia roczna liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego zgodnie z raportami opracowanymi przez Centrum Onkologii–Instytut w Warszawie wyniosła 1154 przypadki [3]. Obserwujemy, zatem ciągły wzrost zachorowań na MM.



Każdego roku w USA występuje w przybliżeniu 15 000 nowych przypadków MM. Zapadalność na MM różni się w zależności od kraju – od niskiej, poniżej 1/100 000 w Chinach, do blisko 4/100 000 w większości uprzemysłowionych krajów zachodnich. Stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 3:2 [4].

Przyjmuje się, że w Polsce rocznie zapada na tę chorobę około 1800-2000 osób, choć oficjalne statystyki podają liczbę 1500 zachorowań. Istnieje pewne niedoszacowanie osób chorych na szpiczaka, które wynika z trudności rozpoznania choroby przez lekarzy pierwszego kontaktu lub z długiego okresu rozwoju choroby. Średni wiek zachorowalności wynosi około 70 lat. W ostatnich latach zauważa się jednak przesuwanie granicy wieku zachorowalności. Pacjenci poniżej 60 roku życia stanowią 2-3% wszystkich chorych. Choroba ta nie występuje u dzieci [5].

Szpiczak mnogi należy do nowotworów o złej prognozie, w których zaledwie 20-39% chorych uzyskuje 5-letnie przeżycie (średnio przeżycie u chorych na w/w jednostkę chorobową wynosi 3 lata).

### 6.1.3 Interwencja [1, 2]

Bortezomib jest wybiórczym, odwracalnym inhibitorem proteasomu. Jest lekiem przeciwnowotworowym, który hamuje czynność 26S proteasomu, czyli dużego kompleksu białkowego



powodującego degradację białka z przyłączoną do nich ubikwityną. Stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego oddziałuje na zdolność komórek nowotworowych do wzajemnego wpływu na mikrośrodowisko szpiku kostnego. Lek ma działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe, a także powoduje uwrażliwienie komórek na działania prowadzące do apoptozy. Leczenie analizowanym preparatem musi odbywać się pod nadzorem doświadczonego w chemioterapii lekarza.

Bortezomib zaleca się wstrzykiwać dożylnie w bolusie i.v., w czasie 3 do 5 sekund. Lek stosuje się w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem podawanym doustnie. Preparat powinno podawać się przez okres dziewięciu 6-tygodniowych cykli terapeutycznych. W trakcie trwania cykli 1-4 lek stosuje się dwa razy w ciągu tygodnia, natomiast podczas cykli 5-9 podaje się go raz na tydzień.

W terapii skojarzonej przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego:

- Liczba trombocytów powinna wynosić  $\geq 70 \times 10^9/l$ , a bezwzględna liczba neutrofilów  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ;
- Toksyczność niehematologiczna nie powinna przekraczać stopnia 1 lub powinna być całkowicie wyeliminowana.

Bortezomib podawany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu szpiczaka mnogiego, u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego oraz u których nowotwór ten nie był wcześniej leczony. Natomiast w monoterapii lek wskazany jest do leczenia chorych z progresją szpiczaka mnogiego, u których zastosowano co najmniej jeden program leczenia oraz u których przeszczepiono szpik kostny lub takich którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Jedną ze szczególnych cech własności leku jest brak konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku. Dodatkowo bortezomib można stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ u osób z niewydolnością nerek ( $CrCl > 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) farmakokinetyka produktu jest niezmieniona. Zatem nie ma potrzeby zmiany dawkowania analizowanego preparatu.

Do przeciwwskazań do stosowania preparatu należą: nadwrażliwość na bortezomib, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; ciężkie zaburzenia czynności wątroby oraz ostra rozlana choroba naciekowa płuc lub osierdzia. Wystąpienie nowych objawów neuropatii lub pogorszenie już istniejących może stanowić konieczność zmiany dawki oraz schematu stosowanego leczenia. Dlatego podczas leczenia ważny jest monitoring pod kątem pojawienia się



objawów charakterystycznych dla neuropatii. Konieczne jest zwrócenie uwagi oraz zachowanie ostrożności wobec chorych: z czynnikami ryzyka wystąpienia drgawek, z omdleniami w wywiadzie, przyjmujących leki, które mogą przyczynić się do niedociśnienia tętniczego, wymiotów lub biegunki, u których rozwija się lub zaostrzeniu ulega zastoinowa niewydolność serca, z zaburzeniami czynności nerek, z zaburzeniami czynności wątroby, z dużą masą nowotworu (może wystąpić ryzyko zespołu rozpadu guza), cierpiących na amyloidozę, leczonych z powodu nawrotu białaczki szpikowej bortezomibem, daunorubicyną i cytarabiną w dużej dawce. Preparat należy odstawić w przypadku wystąpienia potencjalnych reakcji związanych z tworzeniem lub odkładaniem kompleksów immunologicznych.

Pacjenci powinni znaleźć się pod stałą obserwacją w przypadku leczenia bortezomibem łączonym np. z ketokonazolem czy rytonawirem (silnym inhibitorem CYP3A4). Nie zauważono istotnego wpływu inhibitora CYP2C19 na farmakokinetykę bortezomibu. Chorzy otrzymujący bortezomib w połączeniu z fluoksetyną (inhibitor CYP2C19) oraz z ryfampicyną (induktor CYP3A4) powinni znaleźć się pod ścisłą obserwacją. U chorych, którzy zażywają doustne leki przeciwcukrzycowe, a są leczeni z wykorzystaniem bortezomibu, może być konieczne przeprowadzenie monitoringu stężenia glukozy w surowicy krwi. W tym przypadku należy również dostosować odpowiednie dawki leków przeciwcukrzycowych [1, 2].

W Polsce lek zarejestrowany jest jako preparat o nazwie handlowej VELCADE<sup>®</sup>. Podmiotem odpowiedzialnym za produkcję leku jest *JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV*. W dniu 26 kwietnia 2004 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie preparatu VELCADE do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]









[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



### 6.1.5 Wyniki zdrowotne

Zgodnie z zaleceniami opracowanymi podczas *International Myeloma Workshop* w 2008 i zawartymi w dokumencie „*Guidelines for the Uniform Reporting of Clinical Trials*” efektywność danej interwencji w szpiczaku mnogim powinna być oceniana w oparciu o następujące punkty końcowe: całkowite przeżycie (OS), czas do progresji (TTP), przeżycie wolne od progresji (PFS), czas trwania odpowiedzi (DOR) i jeśli to możliwe: czas do następnego leczenia (TNT), pięcioletnie przeżycie całkowite i dziesięcioletnie przeżycie całkowite. Szczególnie ważne jest, aby były analizowane dwie zmienne: TTP i PFS [1].

Autorzy niniejszego opracowania uwzględnili powyższe wytyczne i zdecydowali się na ocenę następujących punktów końcowych:

- czas do progresji (TTP);
- przeżycie wolne od progresji (PFS);
- całkowite przeżycie (OS)
- czas trwania odpowiedzi (DOR);
- odpowiedź na leczenie, w tym: odpowiedź całkowita, częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby, minimalna odpowiedź;
- czas do wystąpienia odpowiedzi;
- czas do następnego leczenia (TNT);
- jakość życia (QoL);
- bezpieczeństwo (zgony, rezygnacje z leczenia, poważne działania niepożądane, hematologiczne działania niepożądane).



## 7 METODYKA

### 7.1 Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. *Raportom HTA* – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [3];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;
3. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa, z uwzględnieniem treści aktualnego Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR – z ang. *Periodic Safety Update Report*) produktu leczniczego.

Wnioski odnośnie efektywności klinicznej interwencji wyprowadzane są na podstawie odpowiedzi na następujące pytania [3]:

- jaki jest kierunek efektu proponowanej interwencji, w porównaniu z aktualnie stosowanym leczeniem (poprawa/pogorszenie/brak zmiany)?
- jakiej wielkości efektu leczniczego można się spodziewać stosując ocenianą interwencję (w stosunku do aktualnej praktyki)?
- jaka jest siła dowodów naukowych świadczących o działaniu leczniczym ocenianej interwencji?

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:



1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  - (S – *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).
2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.

4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
7. Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
  - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [4].
9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [5].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

[Redacted]

[Redacted]



### 7.3 Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy

Na podstawie zamieszczonych powyżej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 2899 publikacje, analizowane w pierwszym etapie na podstawie tytułów i streszczeń (niezależnie przez 2 osoby, które w przypadku wystąpienia niezgodności wyników selekcji ustalały wspólne stanowisko; w przypadku braku porozumienia korzystano z pomocy osoby trzeciej). Publikacje uwzględnione w niniejszym raporcie spełniały następujące kryteria włączenia:

- **interwencja:** bortezomib wstrzykiwany w bolusie dożylnym (i.v.) przez 3-5 sekund w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>. W cyklach od 1 do 4 oceniany lek podawany jest dwa razy w tygodniu (w dniach: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32), natomiast w cyklach od 5 do 9 już tylko raz w tygodniu. Lek podawany w skojarzeniu z: melfalanem (w dawce 9 mg/m<sup>2</sup>; doustnie) i prednizonem (w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>; doustnie) przez okres 6-tygodni w dniach: 1, 2, 3, 4;

- [Redacted]

- [Redacted]

- **punkty końcowe:** czas do progresji (TTP), przeżycie wolne od progresji (PFS), całkowite przeżycie (OS), odpowiedź na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi, czas do następnego leczenia (TNT), jakość życia (QoL), zgony, rezygnacje z leczenia, poważne działania niepożądane, hematologiczne działania niepożądane;

- [Redacted]

- [Redacted]

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: dawka lub sposób podawania leku (bortezomib) niezgodny z wskazaniem;
- brak RCT;
- nieadekwatna populacja: np.: pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczeniem szpiczakiem mnogim; pacjenci kwalifikujący się do leczenia wysokodawkową chemioterapią wraz z przeszczepem szpiku kostnego i inne;
- brak adekwatnej grupy kontrolnej lub brak grupy kontrolnej;



- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki oraz nieadekwatny sposób przedstawienia danych np.: wyniki podawane w postaci współczynników korelacji, łącznie dla różnych dawek omawianego leku;
- publikacje dostępne w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej w tym doniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentami leku.

Do analizy włączono tylko publikacje w pełnej wersji tekstowej lub w postaci protokołu z badania.

## 7.4 Metody identyfikacji badań

### 7.4.1 Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [2] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano bortezomib w leczeniu I rzutu szpiczaka mnogiego.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Cochrane Library – wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:
    - przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
    - inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).
  - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:



- o DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
- o NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*);
- o *Health Technology Assessment (HTA) Database*.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach *Medline* (przez *PubMed*), *EMBASE* oraz *Cochrane* zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach danych do dnia wyszukiwania („*present*”). W przypadku przeszukiwania bazy CRD nie zastosowano limitu czasowego.

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W wyniku pierwotnego przeszukiwania bazy CRD oraz *Cochrane* (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 1 przegląd systematyczny: *Picot 2010 (NICE Technology Assessment Report)* analizowany w dyskusji niniejszego raportu. W wyniku wyszukiwania w ramach aktualizacji bazy CRD odnaleziono dodatkowo 1 przegląd *Kumar 2011*.

W celu odnalezienia informacji na temat badań pierwotnych przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Wnioski płynące z odszukanych przeglądów systematycznych przedstawiono w dyskusji. Dodatkowo dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych. Poprzez konsultacje z ekspertem klinicznym próbowano zidentyfikować dodatkowe badania, które nie zostały opublikowane.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (J.J, M.B), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W razie wystąpienia niezgodności, zostałyby rozwiązane z udziałem osoby trzeciej (I.C-O.) na drodze konsensusu. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).





## 7.4.2 Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - *Medline przez PubMed*;
  - *Cochrane Library* (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;
- serwisy internetowe:
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
  - NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
  - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
  - INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestry badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrial.gov>.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych.



Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (J.J. oraz M.B), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – I.C-O). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Pierwotne wyszukiwanie artykułów (aktualizacja I) w bazach medycznych przeprowadzono

W przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach danych do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”.

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 osoby, które w przypadku wystąpienia niezgodności wyników selekcji ustalały wspólne stanowisko (w przypadku braku porozumienia korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [4].

W wyniku wyszukiwania w ramach aktualizacji I

odnaleziono łącznie 5593 publikacji (Pubmed: 1408, Embase:



3564, Cochrane: 108, clinical trials 513-brak limitu czasowego), z których 5 spełniało kryteria włączenia do analizy głównej (1 badanie RCT: VISTA oraz cztery opisujące go publikacje: *San Miguel 2008, Mateos 2010, Dimopoulos 2009, Harousseau 2010*).

W wyniku wyszukiwania w ramach [redacted] odnaleziono łącznie 2072 publikacji (Pubmed: 336, Embase 1101, Cochrane 52, clinical-trials.gov 583-brak limitu czasowego), z których 3 spełniały kryteria włączenia do analizy głównej (*Delforge 2011, Dimopoulos 2011, Richardson 2011* – publikacje do badania VISTA) oraz uwzględnione w rozdziale 12: „Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej schematu VMP”.

Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

### 7.4.3 Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań klinicznych nieopublikowanych bądź jeszcze trwających, przeszukano rejestr badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Strategię wyszukiwania przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Wyszukiwania dokonano w oparciu o słowo kluczowe: „bortezomib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 583 badań. Następnie zdecydowano się na zawężenie strategii wyszukiwania zgodnie z interwencją ocenianą w powyższym raporcie, gdzie bortezomib podawany jest w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. Ostateczne wyszukiwanie oparto na słowach kluczowych: „bortezomib”, „melfalan” oraz „prednison”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 18 badań, z czego: 8 zakończonych prób klinicznych (*completed*), 3 aktywne eksperymenty z ukończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*), 6 badań będących na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*) oraz 1 przerwana przedwcześnie próba kliniczna (*terminated*).

W wyniku przeszukiwania bazy rejestrów klinicznych nieodnaleziono dodatkowych nieopublikowanych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy głównej.

### 7.5 Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane na temat szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. Następnie w publikacjach poszukiwano wyników prezentowanych jako:



- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, premedykacja, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy, dane dotyczące statystycznej istotności różnicy pomiędzy grupami;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia, mediana) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia, mediana) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych wykonane zostało przy pomocy ujednoczonych formularzy niezależnie przez dwie osoby. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

## 7.6 Ocena jakości informacji

### 7.6.1 Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, która jest rozumiana jako wiarygodność lub trafność wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników tj. przeszacowanie lub niedoszacowanie rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [3]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane poprzez zastosowanie odpowiednich procedur np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest dostarczenie informacji na temat stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań oraz wynikom metaanaliz, a także ograniczenie



wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano w oparciu o dane przedstawione w publikacjach oraz na podstawie innych dostępnych źródeł tj.: protokołów (opublikowanych lub otrzymanych od autora lub sponsora badania), informacji zawartych w rejestrach badań klinicznych, materiałach konferencyjnych i opracowaniach wtórnych.

Wiarygodność każdego badania była oceniana niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy (patrz: załącznik). W razie wątpliwości co do oceny korzystano z pomocy osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonywano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [3], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia oraz innych źródeł tendencyjnego postępowania;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników, a także obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia oraz innych potencjalnych źródeł zniekształceń;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych lub prezentacja wyników wyłącznie w wybranych *post-hoc* subpopulacjach);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych np. badań obserwacyjnych lub *cross-over*).

Ogólnym wynikiem oceny wiarygodności badania przeprowadzonej zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [3] jest określenie ryzyka obciążenia wyników badań wypaczeniami jako niskie (najwyższa wiarygodność wyników badania), niejasne (wiarygodność umiarkowana) lub wysokie (wiarygodność niska), odrębnie w ramach trzech kategorii: (1) interpretacji całościowej wyników badania, (2) ważnych punktów końcowych w badaniu oraz (3) ważnych punktów końcowych, biorąc pod uwagę wszystkie badania włączone



do przeglądu.

Co więcej, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych [2] badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości według Jadad [6]. Zagadnienia analizowane w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a wynik analizy jakości przedstawiany jest w postaci współczynnika liczbowego, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy, a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Podczas interpretacji wyników oceny wiarygodności należy wziąć pod uwagę, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Handbook* 2008, rozdz. 8) podstawę tej oceny stanowi wnikliwa analiza jakościowa pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, podczas gdy nie ma takiego znaczenia przy ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Zgodnie z wymogami wytycznych AOTM [2] każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego dodatkowo zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych.

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [5] i zamieszczono w podsumowaniu.

### **7.6.2 Wiarygodność zewnętrzna**

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem



możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);

- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. skuteczności i bezpieczeństwa obserwowanego w badaniach pragmatycznych (IV fazy) oraz okresowym raporcie bezpieczeństwa (PSUR).

## 7.7 Analiza ilościowa

### 7.7.1 Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [2].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

#### 7.7.1.1 Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [3], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również, jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – *relative benefit*) oraz względnego zmniejszenia ryzyka (RRR – *relative risk reduction*; lub, odpowiednio, RBI – *relative benefit increase*; RRI – *relative risk increase*), zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration (por. Cochrane Handbook 2008, rozdz. 9.4.4.4).



Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [3].

W związku z tym, dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci bezwzględnej redukcji ryzyka (ARR–z ang. *absolute risk reduction*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: ARI– *absolute risk increase*, ABI– *absolute benefit increase*) oraz parametru *number needed to treat* (NNT). W analizie bezpieczeństwa (tj. dla działań niepożądanych) dodatkowo obliczano tylko wartość NNT.

### 7.7.1.2 Analiza wyników dla zdarzeń rzadkich/częstych

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* (r. 16.9.5) w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [3]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszla.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszla (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszla z korektą pół zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).





W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił  $\leq 1\%$ , przy względnie małym efekcie interwencji, tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$ , to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszla (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

### 7.7.1.3 Wyniki typu „czas do wystąpienia” (*time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) podano wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test *logrank*) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajęcia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

Dodatkowo wyniki przedstawiono w postaci mediany „czasu do wystąpienia” analizowanego punktu końcowego.



## 8 ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BORTEZOMIBU PODAWANEGO W SKOJARZENIU Z MELFALANEM I PREDNIZONEM VS MELFALAN I PREDNIZON W TERAPII I RZUTU SZPICZAKA MNOGIEGO (INITIAL ANALYSIS)

### 8.1 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 1 pierwotne, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne (*podtyp II A*), spełniające kryteria włączenia VISTA (*San Miguel 2008*). Badanie jest analizą wstępną (*initial analysis*), w której bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem z samym melfalanem i prednizonem w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim nie kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

W eksperymencie typu *open-label* została przeprowadzona randomizacja ze stratyfikacją. Poniżej zamieszczono informacje na temat badania włączonego do analizy.

**Tabela 9.**  
Charakterystyka badania włączonego do analizy (VISTA)

Badanie	Publikacje	Liczba ośrodków	RCT	Maskowanie	Analiza ITT		Liczba punktów w skali JADAD
					Skuteczność	Bezpieczeństwo	
VISTA (II A)	<i>San Miguel 2008; Harousseau 2010 [data on file]*</i>	151	+	nie zastosowano ( <i>open-label</i> )	zachowana**	mITT <sup>^</sup>	3

\*Protokół do badania VISTA nadesłany przez firmę zlecającą [*data on file*]

\*\*Dla głównych punktów końcowych: czas do progresji choroby, przeżycie wolne od progresji choroby, czas do wystąpienia kolejnej terapii MM, całkowity czas przeżycia

<sup>^</sup> Analiza ITT zachowana dla zgonów ogółem oraz rezygnacji z leczenia

Próba kliniczna VISTA uzyskała 3 punkty w skali JADAD na 5 możliwych, co świadczy o średniej wiarygodności tego badania. Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć, zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być nieznacznie przeszacowane. Dodatkowo w publikacji VISTA (*initial analysis*) nie zastosowano zaślepienia, jednak ze względu na jednostkę chorobową, na którą ukierunkowane jest leczenie bortezomibem (tj. szpiczak mnogi I rzutu), brak zaślepienia jest uzasadniony. Randomizację przeprowadzono na podstawie stworzonej przez program komputerowy tabeli (wielkość bloku była równa 4), której powsta-



wanie nadzorował sponsor korzystając z automatycznego systemu odpowiedzi głosowych (*Interactive Voice Response System*). W omawianej próbie klinicznej została zastosowana randomizacja (1:1) ze stratyfikacją według początkowego poziomu  $\beta_2$ -mikroglobulin (< 2,5 mg/l vs 2,5 – 5,5 mg/l vs > 5,5 mg/l) oraz albumin w surowicy (< 3,5 g/dl vs  $\geq$  3,5 g/dl), a także regionu (Północna Ameryka vs Europa vs inny region).

W badaniu VISTA, z góry zaplanowano przeprowadzenie 3 analiz etapowych (*interim analysis*) przy użyciu metody *O'Brien-Fleming* (z datą odcięcia na 15 czerwca 2007 r.). Należy podkreślić, iż sposób przeprowadzenia analizy etapowej (*interim*) może wpływać na wiarygodność uzyskanych wyników. Istotnym jest jednak fakt, iż w rozdziale 10 niniejszego raportu zostały przedstawione dane dla *updated-analysis*. A zatem przedstawienie obu analiz daje pełny obraz efektywności klinicznej ocenianej interwencji.

Oceniona przez autorów publikacji wielkość próby wykazała, że badanie zostało przeprowadzone poprawnie. Badanie zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ( $p = 0,05$ ) z mocą statystyczną 80% wykryć co najmniej 33% poprawę w czasie do wystąpienia progresji w grupie bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w porównaniu do grupy otrzymującej sam melfalan i prednizon. Wielkość próby dla zagwarantowania mocy statystycznej badania wynosiła 340 pacjentów na grupę i została osiągnięta.

W obserwacji klinicznej VISTA wzięło udział łącznie 682 osoby, z czego 344 przypisano do grupy stosującej VMP natomiast 338 stosowało samo MP. Wyniki dla głównych punktów końcowych analizy skuteczności: czasu do wystąpienia progresji choroby, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do zastosowania następnego leczenia oraz całkowitego czasu przeżycia zostały przedstawione dla populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów biorących udział w badaniu. W przypadku pozostałych punktów końcowych analizy skuteczności zachowano analizę PPA (*per protocol*), definiowaną jako wszyscy pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia i wyłączenia do badania oraz przyjęli prawidłowe dawki leków wyodrębnione zgodnie z wynikiem randomizacji.

W przypadku analizy bezpieczeństwa jedynie zgony oraz rezygnacje z leczenia (ogółem oraz z powodu działań niepożądanych) zostały przedstawione dla populacji ITT, natomiast wyniki dla pozostałych punktów końcowych przedstawiono dla zmodyfikowanej analizy ITT (mITT), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku.

## 8.2 Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w analizowanym badaniu.



**Tabela 10.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (VISTA)**

Kryteria	VISTA (IIA)
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nowo zdiagnozowany, uprzednio nieleczony, symptomatyczny szpiczak mnogi;</li> <li>• szpiczak mnogi potwierdzony obecnością białka monoklinalnego (w surowicy oraz moczu) lub obecnością guza plazmocytowego w zajęтым narządzie lub tkankach miękkich;</li> <li>• pacjenci niekwalifikujący się do wysokodawkowej chemioterapii wraz z przeszczepieniem szpiku kostnego ze względu na wiek (<math>\geq 65</math> r.ż) lub stan zdrowia;</li> <li>• KPS (<i>Karnosky Performance Status</i>) <math>\geq 60\%</math>;</li> <li>• następujące wyniki badań laboratoryjnych na 14 dni przed randomizacją:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ poziom płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/L</math> lub <math>\geq 70 \times 10^9/L</math> jeśli trombocytopenia została uznana za główną przyczynę spowodowania przenikania choroby do szpiku kostnego;</li> <li>▪ poziom hemoglobiny <math>\geq 8</math> g/dL;</li> <li>▪ bezwzględna liczba neutrofilii ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math>;</li> <li>▪ transferazy AST oraz ALT <math>\leq 2,5</math> powyżej górnej granicy normy;</li> <li>▪ całkowita bilirubina <math>\leq 1,5</math> powyżej górnej granicy normy;</li> <li>▪ stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 2</math> mg/dL;</li> <li>▪ stężenie wapnia w surowicy <math>&lt; 14</math> mg/dL;</li> </ul> </li> <li>• zgoda na stosowanie antykoncepcji podczas trwania badania oraz negatywny wynik testu (<math>\beta</math>-HCG) podczas skryningu;</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowany „łłący” szpiczak mnogi lub gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS);</li> <li>• makroglobulinemia Waldenstoma;</li> <li>• reakcje alergiczne związane z występowaniem związków boronu lub manitolu w historii choroby;</li> <li>• przebyta radioterapia, plazmoferaza lub poważny zabieg operacyjny w ciągu ostatnich 30 dni przed okresem randomizacji;</li> <li>• obecność neuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego w stopniu 2 wg skali NCI-CTC;</li> <li>• choroby układu krążenia klasy III wg klasyfikacji <i>New York Heart Association</i>: niekontrolowana lub poważna choroba sercowo-naczyniowa z wystąpieniem zawału mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed randomizacją lub choroby układu krążenia klasy IV wg NYHA takie jak: niekontrolowana dusznica bolesna, klinicznie istotne zapalenie osierdzia lub amyloidozę serca;</li> <li>• inny nowotwór złośliwy w ciągu 5 ostatnich lat (oprócz podstawno komórkowego lub płaskokomórkowego raka skóry, śródbrtonkowy rak szyjki macicy lub rak szyjki macicy w stopniu 1 wg <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>);</li> <li>• choroby współistniejące takie jak: ogólnoustrojowe zakażenia, niekontrolowana cukrzyca;</li> <li>• przyjmowanie ocenianych leków w ciągu ostatnich 30 dni przed randomizacją;</li> <li>• wcześniejsze/obecne leczenie szpiczaka mnogiego kortykosteroidami (z wyjątkiem nagłego użycia – max 4 dni) lub stosowanie przed randomizacją (wcześniej) kortykosteroidów;</li> <li>• leczenie bisfosfonianami.</li> </ul>

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego VISTA zostały dokładnie określone, co prowadzi do precyzyjnego doboru badanej grupy. Uwzględnione w badaniu kryteria włączenia pacjentów do omawianego eksperymentu są zgodne ze wskazaniem zamieszczonym w charakterystyce produktu leczniczego tj. pacjenci z wcześniej nie leczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

Charakterystykę wyjściową uczestników analizowanych badań przedstawiono poniżej.



Tabela 11.  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (VISTA)

Parametry		VISTA (IIA)	
		VMP	MP
Liczebność populacji, N		344	338
Mediana wieku w latach (zakres)		71 (57–90)	71 (48–91)
Pacjenci < 65 r.ż., n (%)		14 (4)	9 (3)
Pacjenci ≥ 75 r.ż., n (%)		107 (31)	101 (30)
Mężczyźni, n (%)		175 (51)	166 (49)
Rasa, n (%) <sup>^</sup>	Biała	304 (88)	295 (87)
	Azjatycka	33 (10)	36 (11)
	Czarna	5 (1)	7 (2)
	Inna	2 (1)	0
Region, n (%) <sup>^^</sup>	Europa	272* (79)	264* (78)
	Ameryka Północna	31* (9)	30* (9)
	Inny	38* (11)	44* (13)
Stopień sprawności w skali Karnofsky'ego ≤ 70 %, n (%)		122 (35)	111 (33)
Typ szpiczaka, n (%)	IgG	220* (64)	210* (62)
	IgA	83* (24)	88* (26)
	IgD	3* (1)	3* (1)
	IgM	3* (1)	3* (1)
	łańcuch lekki	28* (8)	27* (8)
	Dwuklonalny (Biclonał)	7* (2)	7* (2)
Zmiany osteolityczne w kościach, n (%)		224 (65)**	222 (66)***
Mediana procentowej zawartości plazmocytów w biopsji szpiku		40%	41%
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, n (%)	I	65* (19)	64* (19)
	II	162* (47)	159* (47)
	III	120* (35)	115* (34)
Mediana stężenia β <sub>2</sub> -mikroglobuliny w surowicy, mg/l (zakres)		4,2 (1,7–21,6)	4,3 (0,6–60,9)



Parametry		VISTA (IIA)	
		VMP	MP
Stężenie $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy, n (%) <sup>^^</sup>	< 2,5 mg/l	42 (12)	40 (12)
	2,5 – 5,5 mg/l	188 (55)	186 (55)
	> 5,5 mg/l	114 (33)	112 (33)
Mediana stężenia albuminy w g/l (zakres)		3,3 (1,3–4,7)	3,3 (1,4–5,0)
Poziom albumin, n (%) <sup>^^</sup>	< 3,5 g/dl	200* (58)	210* (62)
	$\geq$ 3,5 g/dl	144* (42)	128* (38)
Mediana stężenia hemoglobiny w g/l (zakres)		104,00 (64,0–159,0)	106,0 (73,0–165,0)
Mediana liczby płytek krwi/mm <sup>3</sup> (zakres)		221,500 (68,000–515,000)	221,500 (33,000–587,000)
Klirens kreatyniny, n (%)	< 30 ml/min	21* (6)	17* (5)
	30–60 ml/min	165* (48)	169* (50)
	> 60 ml/min	158* (46)	155* (46)
Przebyta choroba sercowa, n (%)		121 (35)	105 (31)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*Populacja wzięta pod uwagę w analizowanym punkcie końcowym: N = 343

\*\*\*Populacja wzięta pod uwagę w analizowanym punkcie końcowym: N = 336

<sup>^</sup>Przynależność do odpowiedniej rasy określona w opinii pacjenta tzw. *self-reported*

<sup>^^</sup>W oparciu o przynależność do powyższych podgrup przed okresem randomizacji przeprowadzono proces stratyfikacji pacjentów

Na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, że populacje wyjściowe w badaniu VISTA są do siebie zbliżone. W eksperymencie równo rozłożyły się odsetki kobiet oraz mężczyzn (po około 50%). W przeważającej większości pacjenci byli mieszkańcami Europy (prawie 80%), rasy białej (powyżej 85%). Eksperymentem objęto pacjentów dorosłych, średnio po 65 roku życia (mediana wieku wynosiła 71 lat). U ponad 60% chorych uczestniczących w badaniu zarówno w grupie VMP, jak i MP obserwowano nadprodukcję białka monoklonalnego – immunoglobuliny G, u około 25% osób immunoglobuliny A, a u zaledwie 8% przypadków białkiem M nie była cała cząsteczka immunoglobuliny, a jedynie jej łańcuchy lekkie  $\kappa$  oraz  $\lambda$ . Nie odnotowano także różnic pomiędzy analizowanymi grupami w charakterystycznych dla omawianej jednostki chorobowej wskaźnikach biochemicznych (stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny, albuminy, hemoglobiny, liczba płytek krwi, klirens kreatyniny). Stan ogólny i jakość życia pacjentów oceniona została przy pomocy skali Karnofsky'ego. U ponad 30% pacjentów zarówno z grupy VMP, jak i MP stan ten został określony, jako stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowaniu zdolności do samoobsługi (wynik wg skali Karnofsky'ego  $\leq$  70%). Dodatkowo ponad 30% chorych w obydwu porównywanych grupach



w przeszłości przebyło chorobę serca, a zmiany osteolityczne w kościach obserwowano u ponad 65% chorych. Także mediana procentowej zawartości plazmocytów w biopsji szpiku (40%-41%), świadczy o ciężkim stanie zdrowia obserwowanych w eksperymencie pacjentów. Podsumowując, charakterystyka wyjściowa porównywanych grup (VMP vs MP) była homogenna.

### 8.3 Charakterystyka interwencji

We włączonej próbie klinicznej VISTA pacjentów losowo przydzielono do grupy bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem lub do grupy melfalanu i prednizonu. Zastosowano randomizację ze stratyfikacją pacjentów pod kątem początkowego poziomu  $\beta_2$ -mikroglobulin, wartości albumin w surowicy oraz regionu.

Szczegółowe dane na temat zastosowanej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12.**  
Charakterystyka interwencji we włączonym badaniu (VISTA)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Planowany okres leczenia
VISTA (II A)	VMP	<b>bortezomib (V):</b> cykle 1–4 dwa razy w tygodniu (dni: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32) w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> ; cykle 5–9 raz w tygodniu (dni: 1, 8, 22, 29) w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> ; <b>melfalan (M):</b> podawany w dawce 9 mg/m <sup>2</sup> w dniach: 1, 2, 3, 4; <b>prednizon (P):</b> w dawce 60 mg/m <sup>2</sup>	bortezomib (dożylnie) melfalan i prednizon (doustnie)	54 tyg. (max 9 cykli)
	MP	<b>melfalan (M):</b> podawany w dawce 9 mg/m <sup>2</sup> w dniach: 1, 2, 3, 4; <b>prednizon (P):</b> w dawce 60 mg/m <sup>2</sup>	doustnie	

Ocenianą interwencję stanowił bortezomib wstrzykiwany w postaci dożylnego bolusa. Lek podawano w skojarzeniu z przyjmowanym doustnie melfalanem i prednizonem przez okres dziewięciu 6-tygodniowych cykli terapeutycznych. Podczas cykli 1–4 bortezomib w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> podawano dwa razy w tygodniu w dniach: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32. Natomiast podczas kolejnych cykli tj. 5–9 bortezomib w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> podawano już tylko raz w tygodniu w dniach: 1, 8, 22, 29. Melfalan (w dawce 9 mg/m<sup>2</sup>) oraz prednizon (w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>) podawano w dniach: 1, 2, 3, 4.

Leczenie było przerywane wcześniej w przypadku postępowania objawów lub zbyt dużej toksyczności leku. Dawka melfalanu i prednizonu mogła być zredukowana w przypadku wystąpienia określonych hematologicznych działań niepożądanych lub niehematologicznych działań niepożądanych występujących w stopniu 3 i 4 wg skali toksyczności NCI-CTC. Wystą-



pienie neuropatii czuciowej oraz bólu neuropatycznego związanego z przyjmowaniem bortezomibu zgodnie z wytycznymi wpływały na modyfikację zastosowanej dawki leku.

Próbki krwi oraz całodobowego moczu były pobierane do analizy, co 3 tygodnie podczas 54 tygodniowego okresu leczenia, a następnie, co 8 tygodni aż do momentu wystąpienia progresji choroby. Pacjenci byli obserwowani pod kątem przeżycia oraz późniejszego leczenia przez każde 12 tygodni po wystąpieniu u nich progresji choroby.

W próbie klinicznej VISTA brak precyzyjnych danych dotyczących leków dozwolonych oraz zabronionych. W publikacji podano jedynie, iż wszyscy pacjenci z współistniejącą chorobą kości powiązaną ze szpiczakiem mnogim, którzy nie mieli przeciwwskazań do stosowania terapii bisfosfonianami otrzymywali dodatkowo takie leczenie.

W momencie zakończenia badania 47 (14%) pacjentów z grupy VMP oraz 33 (10%) pacjentów z grupy MP otrzymywało w dalszym ciągu terapię zgodną z protokołem badania.

#### **8.4 Skuteczność kliniczna**

Wyniki dla głównych punktów końcowych analizy skuteczności: czasu do wystąpienia progresji choroby, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do zastosowania następnego leczenia, całkowitego czasu przeżycia zostały przedstawione dla populacji ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów biorących udział w badaniu.

W przypadku pozostałych punktów końcowych zachowano analizę PPA (*per protocol*) definiowaną, jako wszyscy pacjenci, którzy spełnili kryteria włączenia i wyłączenia do badania oraz przyjęli prawidłowe dawki leków wyodrębnione zgodnie z wynikiem randomizacji. Spośród wszystkich zrandomizowanych pacjentów 14 osób, po 7 w każdej z grup terapeutycznych, nie zostało włączonych do analizy statystycznej. Spowodowane było to faktem, iż 5 uczestników (4 chorych z VMP oraz 1 pacjent z MP) nie przyjęło ani jednej dawki leku, natomiast u 9 oprócz nie przyjęcia, co najmniej jednej dawki leku nie wykonano pomiaru po okresie *baseline*. Wśród osób, które mogły zostać włączone do badania 4 pacjentów z grupy VMP i 4 z grupy kontrolnej nie uzyskało zdecydowanej odpowiedzi na leczenie.

W ocenie skuteczności leczenia wykorzystano kryteria zaproponowane przez *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) oraz kryteria *International Uniform Response Criteria* (IURC).

Poniższa tabela zawiera definicje omawianych w analizie punktów końcowych.





Tabela 13.  
Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu wraz z ich definicjami

VISTA (IIA)		
Punkt końcowy	Definicja i uwagi	Parametry
<b>Czas do progresji (TTP) time to progression</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana w msc. i dniach, hazard ratio z przedziałem ufności oraz podaną wartością p;</li> <li>Analiza w podgrupach pacjentów ze względu na wyjściowe: stężenie <math>\beta_2</math>-mikroglobulin, stężenie albuminy, stadium zaawansowania choroby w oparciu o klasyfikację ISS.</li> <li>analiza w podgrupach pacjentów o złym rokowaniu.</li> </ul>
<b>Całkowity czas przeżycia (overall survival)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czas od daty randomizacji do daty zgonu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hazard ratio z podaną wartością p;</li> <li>1-letni wskaźnik przeżycia (odsetki pacjentów);</li> <li>2-letni wskaźnik przeżycia (odsetki pacjentów).</li> </ul>
Punkt końcowy	Kryteria odpowiedzi wg EBMT*	Parametry
<b>Remisja całkowita (CR) complete remission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak białka M w surowicy i w moczu (oznaczanego metodą immunofiksacji) przez <math>\geq 6</math> tygodni;</li> <li><math>&lt; 5\%</math> plazmocytów w biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczby i odsetki pacjentów.</li> </ul>
<b>Remisja częściowa (PR) partial response</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o <math>\geq 50\%</math> lub zmniejszenie dobowego wydalania łańcuchów lekkich w moczu o <math>\geq 90\%</math> bądź do <math>&lt; 200</math> mg/d, utrzymujące się przez <math>\geq 6</math> tygodni. U chorych na szpiczaka nie wydzielającego: zmniejszenie odsetka plazmocytów w szpiku w stosunku do pierwotnego zajęcia o <math>&gt; 50\%</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczby i odsetki pacjentów.</li> </ul>
<b>Remisja minimalna (MR) minimal response</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o 25%–49% lub zmniejszenie dobowego wydalania łańcuchów lekkich w moczu, ale <math>&gt; 200</math> mg/d, utrzymujące się przez <math>\geq 6</math> tygodni. U chorych na szpiczaka nie wydzielającego: zmniejszenie odsetka plazmocytów w szpiku w stosunku do pierwotnego zajęcia o 25%–49%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczby i odsetki pacjentów.</li> </ul>
<b>Choroba stabilna (StD) stable disease</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bez cech uszkodzenia narządów i tkanek przez szpiczaka, wahania stężenia białka M i wydalania łańcuchów lekkich w moczu <math>&lt; 25\%</math> w ciągu 3 miesięcy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczby i odsetki pacjentów.</li> </ul>
<b>Progresja choroby (PD) progressive disease</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cechy uszkodzenia narządów i tkanek przez szpiczaka utrzymujące się pomimo leczenia lub pojawienie się podczas fazy choroby stabilnej;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczby i odsetki pacjentów.</li> </ul>



VISTA (IIA)		
Punkt końcowy	Definicja i uwagi	Parametry
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększenia &gt; 25% białka M w surowicy (<math>\geq 5,0</math> g/l) lub</li> <li>• zwiększenia białkomoczu dobowego &gt; 25% (<math>\geq 200</math> mg/d) lub</li> <li>• zwiększenia odsetka plazmocytołów w szpiku &gt; 25% (bezwzględny wzrost do <math>\geq 10\%</math>)</li> </ul>	
Punkt końcowy	Kryteria odpowiedzi wg IURC** <sup>Λ</sup>	Parametry
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b> <i>complete response</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Negatywny wynik immunofiksacji (IF) – całkowity brak białka M w surowicy oraz moczu i zniknięcie wszystkich obecnych guzów (plasmocytoma) z tkanek miękkich oraz <math>\leq 5\%</math> nacieku plazmocytołów w szpiku kostnym.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Liczby i odsetki pacjentów.</li> </ul>
<b>Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)</b> <i>very good partial response</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Białko monoklonalne (białko M) wykrywalne metodą immunofiksacji, ale niewykrywalne metodą elektroforezy lub zmniejszenie o <math>\geq 90\%</math> stężenia białka M w surowicy oraz białko M &lt; 100 mg/24 h w moczu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Liczby i odsetki pacjentów.</li> </ul>
<b>Częściowa odpowiedź (PR)</b> <i>partial response</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o <math>\geq 50\%</math> i zmniejszenie stężenia białka M w dobowej zbiorce moczu do 90% lub do 200 mg/24 h.</li> <li>▪ Jeśli białko M w surowicy i moczu jest niemierzalne - zmniejszenie o <math>\geq 50\%</math> różnicy między związanymi i niezwiązanymi łańcuchami lekimi.</li> <li>▪ Jeśli białko M w surowicy i moczu, a także łańcuchy lekkie są niemierzalne – zmniejszenie o <math>\geq 50\%</math> ilości plazmocytołów w szpiku (jeśli na początku stanowiły one przynajmniej 30%).</li> <li>▪ Dodatkowo, jeśli przy rozpoczęciu terapii obecne były guzy plazmocytołowe w tkankach miękkich – zmniejszenie o <math>\geq 50\%</math> ich rozmiarów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Liczby i odsetki pacjentów.</li> </ul>
<b>Choroba stabilna (StD)</b> <i>stable disease</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak kryteriów - cech typowych dla CR, VGPR, PR lub PD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Liczby i odsetki pacjentów.</li> </ul>
<b>Progresja choroby (PD)</b> <i>progressive disease</i> [używamy przy obliczaniu czasu do progresji (TTP) oraz czasu wolnego od progresji schorzenia (PFS) u chorych, którzy osiągnęli CR]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zwiększenie o <math>\geq 25\%</math> stężenia białka M w surowicy w stosunku do stanu wyjściowego (<math>\geq 0,5</math> g/dl); Zwiększenie o <math>\geq 25\%</math> wartości białka M w moczu w stosunku do stanu wyjściowego (<math>\geq 200</math> mg/dobę).</li> <li>▪ U pacjentów z niemierzalnym białkiem M w surowicy i moczu – zwiększenie FLC <math>\geq 10</math> mg/dl, różnica we współczynniku FLC ratio &gt; 20%; nacieku plazmocytołów w szpiku kostnym <math>\geq 10\%</math>; pojawienie się nowych zmian kostnych lub guzów (plasmocytoma) w tkankach miękkich lub <math>\uparrow</math> obecnych zmian kostnych; Hiperkalcemia &gt; 11,5 mg/dl (2,65 mmol/l) związana ze szpiczakiem.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Liczby i odsetki pacjentów.</li> </ul>



VISTA (IIA)		
Punkt końcowy	Definicja i uwagi	Parametry
Punkt końcowy	Czas do wystąpienia zdarzenia (msc)	Parametr
<b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)</b> <i>progression-free survival</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czas przeżycia wolny od progresji choroby, definiowany jako okres pomiędzy randomizacją, a wystąpieniem jako pierwsze: progresji choroby lub nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana w msc. i dniach, hazard ratio z przedziałem ufności oraz podaną wartością p;</li> </ul>
<b>Czas do wystąpienia całkowitej odpowiedzi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia całkowitej odpowiedzi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana w msc. i dniach, hazard ratio z przedziałem ufności oraz podaną wartością p;</li> </ul>
<b>Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia pierwszej odpowiedzi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana w msc. i dniach, hazard ratio z przedziałem ufności oraz podaną wartością p;</li> </ul>
<b>Czas do wystąpienia odpowiedzi najlepszej</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia odpowiedzi najlepszej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana w msc. i dniach, hazard ratio z przedziałem ufności oraz podaną wartością p;</li> </ul>
<b>Czas do wystąpienia kolejnej terapii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia kolejnej terapii MM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana w msc.</li> <li>Liczby i odsetki pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię</li> </ul>
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie: całkowitej, pierwszej</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak danych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana podana w miesiącach oraz dniach</li> </ul>
<b>Jakość życia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena jakości życia przy pomocy kwestionariuszy: EORC-QLQ-C30, FACIT oraz EQ5D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia zmiana liczby punktów w danej skali względem wartości wyjściowej po 54 tyg. leczenia.</li> </ul>

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

\*\*W oparciu o: Durie B., Harousseau J., Miguel JS., Blade´ J., et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia (2006), 1–7. Tłumaczenie zaczerpnięte z: Jurczyszyn A. komentarz do 11 Kongresu EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION (15-18.06.2006) [dok. Elektr. <http://www.jurczyszyn.zdrowemiasto.pl/?art=19> (18.12.08.)]

^ Z 79 pacjentów poddanych terapii bortezomibem ze stabilną postacią choroby w oparciu o kryteria IURC, którzy mogli zostać włączeni do analizy, 4 (1%) miało negatywny wynik immunofiksacji (odpowiedź całkowita) natomiast u 19 (6%) odnotowano redukcję o przynajmniej 50% poziomu białka M (odpowiedź częściowa). Pacjenci ci pierwotnie nie zostali uwzględnieni w analizie dotyczącej całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie z powodu zaginięcia potwierdzenia wyników testu. Po włączeniu tych pacjentów odsetek pacjentów dla odpowiedzi ogółem wyniósł 81%, natomiast dla odpowiedzi całkowitej 34%. Pacjenci nie mogli zostać rygorystycznie ocenieni pod względem całkowitej odpowiedzi na leczenie, ponieważ testy immunohistochemiczne oraz immunofluorescencyjne na obecność łańcuchów lekkich nie zostały przeprowadzone.

Definicja odpowiedzi była taka sama jak dla kryteriów EBMT z uwzględnieniem IURC; nie wymagała ona zmiany w poziomie białka M i była potwierdzona przynajmniej 6 tyg. po rozpoczęciu oceny.

#### 8.4.1 Czas do progresji choroby (TTP, *time to progression*)

Głównym punktem końcowym ocenianym w próbie klinicznej VISTA był czas do wystąpienia progresji choroby definiowany, jako czas od daty randomizacji pacjentów do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub nawrotu choroby. Analiza została przedstawiona w ocenie badaczy dla całkowitej populacji ITT. Chorzy, u których nie wystąpiła progresja



choroby byli cenzurowani z datą ostatniej obserwacji lub z datą rozpoczęcia następnego leczenia.

W grupie bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem czas do wystąpienia progresji choroby oceniono niezależnie od następujących parametrów: wieku, płci, rasy pacjentów, stężenia  $\beta_2$ -mikroglobulin, stężenia albuminy, geograficznego regionu, stadium zaawansowania choroby wg *International Staging System* oraz klirensu kreatyniny.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**  
**Hazard względny oraz mediana czasu do wystąpienia progresji choroby; VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Interwencja	N	Mediana TTP w miesiącach	Mediana TTP w dniach	HR* (95% CI)	Istotność statystyczna (p)
VISTA (II A)	VMP	344	24,0	732	0,48 (0,37; 0,63)	0,0000001
	MP	338	16,6	505		

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można zauważyć, iż mediana czasu do wystąpienia progresji choroby była większa dla grupy leczonej bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (24 miesiące) w porównaniu do grupy otrzymującej sam melfalan i prednizon (16,6 miesiąca). Różnica pomiędzy analizowanymi grupami była statystycznie istotna (stratyfikowany log rank  $p = 0,0000001$ ).

Obliczony na podstawie dostępnych danych hazard względny jest równy 0,48, co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie bortezomibu (VMP) stanowi 48% tego prawdopodobieństwa wśród pacjentów leczonych melfalanem i prednizonem (MP). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dodatkowo autorzy eksperymentu VISTA przedstawili wyniki dla czasu do progresji choroby zgodnie z *algorithmic analysis*. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby była większa dla grupy VMP i wynosiła 20,7 miesiące (631 dni) w porównaniu do grupy leczonej MP, w którym była równa 15,0 (456 dni). Hazard względny wynosił 0,54 (95% CI: 0,42; 0,70), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie VMP stanowi 54% tego prawdopodobieństwa w grupie MP. Wynik także wykazał statystyczną istotność ( $p < 0,001$ ).

#### 8.4.1.1 Analiza w podgrupach

Czas do wystąpienia progresji choroby analizowano w badaniu VISTA również z podziałem w oparciu o parametry charakterystyki wyjściowej pacjentów (płeć, rasa, stężenie



$\beta_2$ -mikroglobulin, stężenie albuminy, region geograficzny, stadium zaawansowania choroby w oparciu o klasyfikację ISS). Wyniki zostały przedstawione w ocenie badaczy (*Investigators*) za pomocą parametru hazard względny. W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane według wybranych parametrów.

**Tabela 15.**  
Hazard względny czasu do wystąpienia progresji choroby – analiza w podgrupach\*; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Podgrupa		Interwencja	N	n	HR (95% CI)
VISTA (IIA)	Stężenie $\beta_2$ -mikroglobuliny w mg/l	< 2,5 mg/l	VMP	40	5	0,51 (0,17; 1,55)
			MP	39	11	
		2,5 – 5,5 mg/l	VMP	190	44	0,46 (0,32; 0,68)
			MP	187	80	
		> 5,5 mg/l	VMP	114	34	0,54 (0,35; 0,83)
			MP	112	55	
	Poziom albumin w g/l	< 3,5 g/dl	VMP	200	55	0,46 (0,33; 0,64)
			MP	209	104	
		$\geq 3,5$ g/dl	VMP	142	28	0,60 (0,37; 0,97)
			MP	128	41	
	Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS	I	VMP	64	13	0,74 (0,36; 1,52)
			MP	64	18	
		II	VMP	161	35	0,41 (0,27; 0,62)
			MP	159	73	
		III	VMP	119	35	0,53 (0,34; 0,81)
			MP	115	55	

\*Analizę w obrębie populacji o złym rokowaniu przeprowadzono w odrębnym rozdziale

Biorąc pod uwagę wyjściowe stężenia  $\beta_2$ -mikroglobuliny u pacjentów, hazardy względne wystąpienia progresji choroby były do siebie zbliżone i wyniosły odpowiednio: 0,51 (< 2,5 mg/l), 0,46 (2,5 – 5,5 mg/l) oraz 0,54 (> 5,5 mg/l), wskazując na znamiennej statystycznie (wyjątek HR = 0,51) korzyść stosowania terapii skojarzonej z bortezomibem (w odniesieniu do MP).

W oparciu o wyjściowe poziomy stężenie albuminy, hazardy względne różniły się pomiędzy grupami i wśród pacjentów z wartością  $\geq 3,5$  g/dl, hazard względny był równy 0,60, natomiast dla osób z wartością < 3,5 g/dl, hazard względny wynosił 0,46. Oba wyniki świadczą o istotnej



statystycznie korzyści ze stosowania terapii skojarzonej VMP w porównaniu do samego melfalanu z prednizonem.

W grupach pacjentów sklasyfikowanych w skali ISS, hazardy względne wystąpienia progresji choroby różniły się od siebie i były równe odpowiednio: 0,74 (I), 0,41 (II), 0,53 (III), wykazując większą korzyść ze stosowania terapii skojarzonej z bortezomibem w stosunku do terapii MP. Różnica zachowała znamienność statystyczną z wyjątkiem grupy ze stopniem I w skali ISS.

#### 8.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*)

W eksperymencie VISTA analizowano czas przeżycia wolny od progresji choroby, definiowany jako okres pomiędzy randomizacją a wystąpieniem jako pierwsze: progresji choroby lub nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego. Istotnym jest fakt, iż poniższe dane dotyczą oceny omawianego parametry w ocenie badaczy (investigator) zgodnie z kryteriami EBMT.

**Tabela 16.**  
**Hazard względny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Interwencja	N	Mediana PFS w miesiącach	HR	Istotność statystyczna (p)
VISTA (II A)	VMP	344	21,7*	0,56*	p < 0,001*
	MP	338	15,2*		

\*Dane zaczerpnięte z *Supplementary Appendix* (dane opublikowane)

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można zauważyć, iż mediana czasu do wystąpienia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była większa dla grupy leczonej bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (21,7 msc.) w porównaniu do grupy otrzymującej sam melfalan i prednizon (15,2 msc.). Pomiedzy analizowanymi grupami terapeutycznymi wykazano różnice znamienne statystycznie (stratyfikowany log rank  $p < 0,001$ ). Ryzyko wystąpienia progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w grupie bortezomibu (VMP) zmniejszyło się o 44% w porównaniu do tego ryzyka wśród pacjentów leczonych melfalanem i prednizonem (MP). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść bortezomibu.

Dodatkowo, poniżej przedstawiono dane dotyczące tego samego punktu końcowego zaczerpnięte z protokołu do badania VISTA [data on file], które stanowią bardziej konserwatywne podejście, lecz w dalszym ciągu określają przewagę schematu VMP nad MP w ocenie PFS. Powyższe dane dotyczą wyników dla *interim analysis* z datą odcięcia na 15-06-2007. Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.



Tabela 17.

Hazard względny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Interwencja	N	Mediana PFS w miesiącach	Mediana PFS w dniach	HR* (95% CI)	Istotność statystyczna (p)
VISTA (II A)	VMP	344	18,3 <sup>^</sup>	556 <sup>^</sup>	0,61 (0,49; 0,76)	0,00001
	MP	338	14,0 <sup>^</sup>	425 <sup>^</sup>		

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z protokołu do badania VISTA [data on file]

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można zauważyć, iż mediana czasu do wystąpienia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była większa dla grupy leczonej bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (18,3 msc.) w porównaniu do grupy otrzymującej sam melfalan i prednizon (14,0 msc.). Pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi wykazano różnice znamienne statystycznie (stratyfikowany log rank  $p = 0,00001$ ).

Obliczony na podstawie dostępnych danych hazard względny wynosi 0,61 (95% CI: 0,49; 0,76), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w grupie bortezomibu (VMP) stanowi 61% tego prawdopodobieństwa wśród pacjentów leczonych melfalanem i prednizonem (MP). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść bortezomibu.

Oba wyniki dla omawianego punktu końcowego wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

#### 8.4.3 Całkowity czas przeżycia (OS, overall survival)

Autorzy próby klinicznej VISTA poddali analizie całkowity czas przeżycia (overall survival), szacowany od daty randomizacji do daty wystąpienia zgonu. Analiza ocenianego punktu końcowego została podana po okresie follow-up równym 16,3 miesiące (wynik w postaci mediany). W okresie follow-up odnotowano 45 (13%) zgonów w grupie bortezomibu oraz 76 (22%) zgonów w grupie otrzymującej melfalan i prednizon.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.



**Tabela 18.**  
**Hazard względny całkowitego czasu przeżycia; VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Interwencja	N	HR* (95% CI)	Istość statystyczna (p)
VISTA (II A)	VMP	344	0,61 (0,42; 0,88)	0,008
	MP	338		

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup.

Hazard względny obliczony na podstawie badania VISTA wynosi 0,61. W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu jest mniejsze w grupie bortezomibu skojarzonego z melfalanem i prednizonem i stanowi 61% tego prawdopodobieństwa w grupie melfalanu i prednizonu. Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (stratyfikowany log rank  $p = 0,00782$ ).

#### 8.4.3.1 Wskaźnik 1-roczy

W badaniu VISTA oceniano odsetki pacjentów, którzy przeżyli rok od momentu randomizacji do eksperymentu klinicznego.

W tabeli zamieszczono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 19.**  
**Odsetki pacjentów, którzy przeżyli 1 rok; VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Interwencja	N	% (95% CI)
VISTA (II A)	VMP	344	89,1% (85,7%; 92,4%)
	MP	338	81,8% (77,6%; 86,1%)

W oparciu o dane zawarte w tabeli można zaobserwować, że odsetek pacjentów, którzy przeżyli pierwszy rok badania w grupie VMP był większy (89,1%) w odniesieniu do grupy leczonej MP (81,8%).

Dane zaprezentowane w powyższy sposób nie pozwalają na obliczenie *hazard ratio*.

#### 8.4.3.2 Wskaźnik 2-letni

W obserwacji klinicznej VISTA poddano ocenie odsetki pacjentów, którzy przeżyli 2 lata od momentu randomizacji do badania.

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.





**Tabela 20.**  
**Odsetki pacjentów, którzy przeżyli 1 rok; VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Interwencja	N	% (95% CI)
VISTA (II A)	VMP	344	82,6% (76,5%; 88,7%)
	MP	338	69,5% (62,3%; 76,7%)

Dane umieszczone w tabeli wskazują, że odsetek pacjentów, którzy przeżyli pierwsze dwa lata badania w grupie VMP był wyraźnie większy (82,6%) w porównaniu do grupy MP (69,5%). Dane zaprezentowane w powyższy sposób nie pozwalają na obliczenie *hazard ratio*.

#### 8.4.4 Odpowiedź na leczenie ogółem (OR, overall response)

W eksperymencie klinicznym VISTA poddano ocenie odpowiedź na leczenie ogółem wyrażoną jako liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy. Omawiany punkt końcowy został przedstawiony zarówno dla kryteriów *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), jak również *International Uniform Response Criteria* (IURC). Zgodnie z kryteriami EBMT odpowiedź na leczenie ogółem zawiera sumę odpowiedzi całkowitej (CR) i odpowiedzi częściowej (PR). Natomiast w przypadku kryteriów IURC stanowi sumę odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (PR) oraz bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR).

W tabeli poniżej umieszczono dane dotyczące omawianego punktu końcowego.

**Tabela 21.**  
**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie ogółem wg kryteriów EBMT oraz IURC; VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Ocena	Interwencja	N	n (%)
VISTA (II A)	Kryteria EBMT	VMP	337	238 (71)
		MP	331	115 (35)
	Kryteria IURC	VMP	337	251 (74)
		MP	331	128 (39)

Dane zawarte w tabeli wskazują, iż odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie ogółem w grupie bortezomibu był wyraźnie większy (ponad 70%) w stosunku do leczenia melfalanem i prednizonem (około 35%) zarówno w ocenie zgodnie z kryteriami EBMT, jak również IURC. Odsetki nieznacznie różnią się w zależności od zastosowanych kryteriów i wskazują na różnice znamienne statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami ( $p < 0,0001$ ).



W tabeli przedstawiono obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans.

**Tabela 22.**

**Obliczone ilorazy szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem wg kryteriów EBMT oraz IURC; VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Ocena	Interwencja	OR* (95% CI)
VISTA (II A)	Kryteria EBMT	VMP vs MP	4,52 (3,22; 6,34)
	Kryteria IURC		4,63 (3,28; 6,53)

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Ilorazy szans obliczone dla wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem wg kryteriów EBMT oraz IURC wynoszą odpowiednio 4,52 (95% CI: 3,22; 6,34) oraz 4,63 (95% CI: 3,28; 6,53), co oznacza, iż szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej bortezomibem jest 4,52 oraz 4,63 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie leczenia melfalanem i prednizonem odpowiednio dla kryteriów oceny EBMT oraz IURC. Oba wyniki są do siebie zbliżone oraz znamienne statystycznie na korzyść leczenia bortezomibem.

Dla odpowiedzi na leczenie ogółem zgodnie z kryteriami EBMT oraz IURC obliczono dodatkowe parametry EBM: RB (korzyść względna), RBI (względne zwiększenie korzyści), ABI (bezwzględne zwiększenie korzyści) oraz parametr NNT (*number needed to treat*).

**Tabela 23.**

**Obliczone parametry EBM dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie ogółem; VMP vs MP (VISTA)**

Ocena	Interwencja	Parametr			
		RB (95% CI)	RBI (95% CI)	ABI (95% CI)	NNT (95% CI)
Kryteria EBMT	VMP vs MP	2,03 (1,73; 2,40)	1,03 (0,73; 1,40)	0,36 (0,29; 0,43)	3 (3; 4)
Kryteria IURC		1,93 (1,66; 2,24)	0,93 (0,66; 1,24)	0,36 (0,29; 0,43)	3 (3; 4)

Obliczone na podstawie wyników z badania VISTA korzyści względne wynoszą 2,03 (95% CI: 1,73; 2,40) dla kryteriów EBMT oraz 1,93 (95% CI: 1,66; 2,24) dla kryteriów IURC. W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących VMP jest 2,03 oraz 1,93 razy większe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie MP odpowiednio dla kryteriów EBMT oraz IURC. Względne zwiększenia korzyści są równe 1,03 (95% CI: 0,73; 1,40) dla kryteriów EBMT oraz 0,93 (95% CI: 0,66; 1,24) dla kryteriów IURC, a więc prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie bortezomibu zwiększyło się odpowiednio o 103% oraz 93% w porównaniu do leczenia samym melfalanem i prednizonem. Bezwzględne zwiększenie korzyści są takie same dla analizowanych kryteriów EBMT oraz IURC i są równe 0,36 (95% CI: 0,29; 0,43). NNT są równe 3 (95% CI: 3; 4) zarówno dla kryteriów EBMT, jak również IURC. Zatem



lecząc 3 pacjentów bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem zamiast samym melfalanem i prednizonem przez okres 54 tyg., uzyska się jeden dodatkowy przypadek wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem wg kryteriów EBMT oraz IURC. Wynik parametru NNT świadczy o istotności klinicznej analizowanego punktu końcowego.

#### 8.4.5 Całkowita odpowiedź (CR, complete response)

W próbie klinicznej VISTA oceniano całkowitą odpowiedź na leczenie. Omawiany punkt końcowy wyrażony, jako liczby i odsetki pacjentów został przedstawiony zarówno dla kryteriów *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*, jak również *International Uniform Response Criteria (IURC)*.

W tabeli poniżej umieszczono dane dotyczące omawianego punktu końcowego.

**Tabela 24.**

**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie wg kryteriów EBMT oraz IURC; VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Ocena	Interwencja	N	n (%)
VISTA (II A)	Kryteria EBMT	VMP	337	102 (30)
		MP	331	12 (4)
	Kryteria IURC	VMP	337	111 (33)
		MP	331	13 (4)

Dane zawarte w tabeli wskazują, iż odsetki pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie bortezomibu były wyraźnie większe (30% dla kryteriów EBMT oraz 33% dla kryteriów IURC) w stosunku do leczenia melfalanem i prednizonem (4% dla kryteriów EBMT oraz IURC). Różnice pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi są znamienne statystycznie ( $p < 0,0001$ ).

W tabeli przedstawiono obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans.

**Tabela 25.**

**Obliczone ilorazy szans wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EBMT oraz IURC; VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Ocena	Interwencja	OR* (95% CI)
VISTA (II A)	Kryteria EBMT	VMP vs MP	11,54 (6,12; 23,54)
	Kryteria IURC		12,01 (6,52; 23,79)

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych



Obliczone ilorazy szans wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EBMT oraz IURC wynoszą odpowiednio 11,54 (95% CI: 6,12; 23,54) oraz 12,01 (95% CI: 6,52; 23,79), co oznacza, iż szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej bortezomibem jest 11,54 oraz 12,01 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie leczenia melfalanem i prednizonem odpowiednio dla kryteriów oceny EBMT oraz IURC. Oba wyniki są do siebie zbliżone oraz znamienne statystycznie na korzyść leczenia bortezomibem podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

Dla całkowitej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EBMT oraz IURC obliczono dodatkowe parametry EBM: RB (korzyść względna), RBI (względne zwiększenie korzyści), ABI (bezwzględne zwiększenie korzyści) oraz parametr NNT (*number needed to treat*).

**Tabela 26.**  
**Obliczone parametry EBM dla punktu końcowego: całkowita odpowiedź na leczenie; VMP vs MP (VISTA)**

Ocena	Interwencja	Parametr			
		RB (95% CI)	RBI (95% CI)	ABI (95% CI)	NNT (95% CI)
Kryteria EBMT	VMP vs MP	8,35 (4,74; 14,83)	7,35 (3,74; 13,83)	0,27 (0,21; 0,32)	4 (4; 5)
Kryteria IURC		8,39 (4,88; 14,55)	7,39 (3,88; 13,55)	0,29 (0,24; 0,35)	4 (3; 5)

Obliczone na podstawie wyników z badania VISTA korzyści względne wynoszą 8,35 (95% CI: 4,74; 14,83) dla kryteriów EBMT oraz 8,39 (95% CI: 4,88; 14,55) dla kryteriów IURC. W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących VMP jest 8,35 oraz 8,39 razy większe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie MP odpowiednio dla kryteriów EBMT oraz IURC. Względne zwiększenia korzyści są równe 7,35 (95% CI: 3,74; 13,83) dla kryteriów EBMT oraz 7,39 (95% CI: 3,88; 13,55) dla kryteriów IURC, a więc prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie bortezomibu zwiększyło się odpowiednio o 735% oraz 739% w porównaniu do leczenia samym melfalanem i prednizonem. Bezwzględne zwiększenie korzyści są równe 0,27 (95% CI: 0,21; 0,32) dla kryteriów EBMT oraz 0,29 (95% CI: 0,24; 0,35) dla kryteriów IURC. NNT są równe 4 (95% CI: 4; 5) dla kryteriów EBMT, oraz 4 (95% CI: 3; 5) dla kryteriów IURC. Zatem lecząc 4 pacjentów bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem zamiast samym melfalanem i prednizonem przez okres 54 tyg., uzyska się jeden dodatkowy przypadek wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EBMT oraz IURC. Wynik parametru NNT świadczy o istotności klinicznej analizowanego punktu końcowego.



#### 8.4.6 Częściowa odpowiedź (PR, *partial response*)

W badaniu VISTA włączonym do opracowania, oceniano punkt końcowy, jakim był odsetek pacjentów, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie (PR). Oceniany punkt zgodnie z dwoma kryteriami odpowiedzi: EBMT oraz IURC.

W tabeli umieszczono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy.

**Tabela 27.**  
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie wg kryteriów EBMT oraz IURC; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Ocena	Interwencja	N	n (%)
VISTA (II A)	Kryteria EBMT	VMP	337	136 (40)
		MP	331	103 (31)
	Kryteria IURC	VMP	337	112 (33)
		MP	331	102 (31)

Na podstawie danych zawartych w tabeli można wnioskować, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie wg EBMT była większa w grupie leczonej VMP (40%) w porównaniu do tego odsetka w grupie otrzymującej MP (31%). Natomiast oceniając analizowany punkt końcowy według kryteriów IURC odsetki chorych analizowanych grup terapeutycznych były do siebie zbliżone.

W tabeli przedstawiono obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans.

**Tabela 28.**  
Obliczone ilorazy szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EBMT oraz IURC; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Ocena	Interwencja	OR* (95% CI)
VISTA (II A)	Kryteria EBMT	VMP vs MP	1,50 (1,08; 2,09)
	Kryteria IURC		1,12 (0,80; 1,57)

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczone ilorazy szans wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EBMT oraz IURC wynoszą odpowiednio 1,50 (95% CI: 1,08; 2,09) oraz 1,12 (95% CI: 0,80; 1,57). Znacmiennosć statystyczną otrzymanych powyżej wyników wykazano jedynie dla kryteriów oceny EBMT. Zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego zgodnie z kryteriami EBMT w grupie leczonej bortezomibem jest 1,5 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy



w grupie leczenia melfalanem i prednizonem. Wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dla częściowej odpowiedzi na leczenie w oparciu o kryteria EBMT obliczono dodatkowe parametry EBM: RB (korzyść względna), RBI (względne zwiększenie korzyści), ABI (bezwzględne zwiększenie korzyści) oraz parametr NNT (*number needed to treat*).

**Tabela 29.**  
**Obliczone parametry EBM dla punktu końcowego: częściowa odpowiedź na leczenie; VMP vs MP (VISTA)**

Ocena	Interwencja	Parametr			
		RB (95% CI)	RBI (95% CI)	ABI (95% CI)	NNT (95% CI)
<b>Kryteria EBMT</b>	<b>VMP vs MP</b>	1,30 (1,06; 1,60)	0,30 (0,06; 0,60)	0,09 (0,02; 0,16)	11 (7; 51)

Zgodnie z kryteriami oceny EBMT obliczona korzyść względna wynosi 1,30 (95% CI: 1,06; 1,60). W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących VMP jest 1,30 razy większe w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie MP. Względne zwiększenie korzyści jest równe 0,30 (95% CI: 0,06; 0,60), a więc prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie bortezomibu zwiększyło się odpowiednio o 30% w porównaniu do leczenia samym melfalanem i prednizonem. Bezwzględne zwiększenie korzyści jest równe 0,09 (95% CI: 0,02; 0,16). NNT wynosi 11 (95% CI: 7; 51). Zatem lecząc 11 pacjentów bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem zamiast samym melfalanem i prednizonem przez okres 54 tyg., uzyska się jeden dodatkowy przypadek wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EBMT.

#### **8.4.7 Choroba stabilna (StD, stable disease)**

W próbie klinicznej VISTA poddano ocenie odsetek pacjentów, u których na skutek zastosowanego leczenia wystąpiła stabilizacja choroby (StD). Podobnie jak w wyżej opisanych punktach końcowych ocena została wykonana zarówno dla kryteriów EBMT, jak również dla kryteriów IURC.

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których po leczeniu bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem lub samym melfalanem i prednizonem nie odnotowano żadnych zmian w postępie choroby.



Tabela 30.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja choroby wg kryteriów EBMT oraz IURC; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Ocena	Interwencja	N	n (%)
VISTA (II A)	Kryteria EBMT	VMP	337	60 (18)
		MP	331	133 (40)
	Kryteria IURC	VMP	337	79 (23)
		MP	331	192 (58)

Z powyższych danych wynika, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja choroby wg EBMT oraz IURC była większa w grupie leczonej MP (40%–58%) w porównaniu do tego odsetka w grupie otrzymującej VMP (18%–23%).

W tabeli przedstawiono obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans.

Tabela 31.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia stabilizacji choroby wg kryteriów EBMT oraz IURC; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Ocena	Interwencja	OR* (95% CI)
VISTA (II A)	Kryteria EBMT	VMP vs MP	0,32 (0,22; 0,47)
	Kryteria IURC		0,22 (0,16; 0,31)

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczone ilorazy szans wystąpienia stabilizacji choroby wg kryteriów EBMT oraz IURC wynoszą odpowiednio 0,32 (95% CI: 0,22; 0,47) oraz 0,22 (95% CI: 0,16; 0,31). Zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej bortezomibem stanowi 32% oraz 22% analogicznej szansy w grupie leczenia melfalanem i prednizonem odpowiednio dla kryteriów oceny EBMT oraz IURC. Oba wyniki są do siebie zbliżone oraz znamienne statystycznie na korzyść leczenia melfalanem i prednizonem.

W oparciu o kryteria EBMT obliczono dodatkowe parametry EBM: RB (korzyść względna), RBR (względne zmniejszenie korzyści), ABR (bezwzględne zmniejszenie korzyści) oraz parametr NNH (*number needed to harm*).

Tabela 32.

Obliczone parametry EBM dla punktu końcowego: stabilizacja choroby; VMP vs MP (VISTA)

Ocena	Interwencja	Parametr			
		RB (95% CI)	RBR (95% CI)	ABR (95% CI)	NNH (95% CI)
Kryteria EBMT	VMP vs MP	0,44 (0,34; 0,58)	0,56 (0,42; 0,66)	0,22 (0,16; 0,29)	5 (4; 7)
Kryteria IURC		0,40 (0,33; 0,50)	0,60 (0,50; 0,67)	0,35 (0,27; 0,41)	3 (3; 4)



Obliczone na podstawie wyników z badania VISTA korzyści względne wynoszą 0,44 (95% CI: 0,34; 0,58) dla kryteriów EBMT oraz 0,40 (95% CI: 0,33; 0,50) dla kryteriów IURC. W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących VMP stanowi 44% oraz 40% tego prawdopodobieństwa w grupie MP odpowiednio dla kryteriów EBMT oraz IURC. Względne zmniejszenie korzyści wynoszą 0,56 (95% CI: 0,42; 0,66) dla kryteriów EBMT oraz 0,60 (95% CI: 0,50; 0,67) dla kryteriów IURC, a więc prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie bortezomibu zmniejszyło się odpowiednio o 56% oraz 60% w porównaniu do grupy otrzymującej sam melfalan i prednizon. Bezwzględne zmniejszenie korzyści wynoszą dla analizowanych kryteriów EBMT oraz IURC odpowiednio 0,22 (95% CI: 0,16; 0,29) oraz 0,35 (95% CI: 0,27; 0,41). NNH są równe 5 (95% CI: 4; 7) dla kryteriów EBMT oraz 3 (95% CI: 3; 4) dla kryteriów IURC. Zatem lecząc odpowiednio 3 i 5 pacjentów bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem zamiast samym melfalanem i prednizonem przez okres 54 tyg., u jednego pacjenta nie uda się uzyskać stabilizacji choroby ocenianej według kryteriów EBMT oraz IURC. Wynik parametru NNH świadczy o istotności klinicznej analizowanego punktu końcowego.

#### 8.4.8 Progresja choroby (PD, *progressive disease*)

W badaniu VISTA włączonym do opracowania ocenianym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby. Punkt oceniano zgodnie z kryteriami EBMT oraz IURC.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 33.**

**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby wg kryteriów EBMT oraz IURC; VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Ocena	Interwencja	N	n (%)
VISTA (II A)	Kryteria EBMT	VMP	337	3 (1)
		MP	331	7 (2)
	Kryteria IURC	VMP	337	3 (1)
		MP	331	7 (2)

Z powyższych danych wynika, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby wg EBMT oraz IURC były porównywalne w obu grupach terapeutycznych. Analizowane odsetki były identyczne bez względu na zastosowane kryteria odpowiedzi oraz kształtowały się na niskim poziomie równym maksymalnie 2%.

W tabeli przedstawiono obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans.





Tabela 34.

Obliczone ilorazy szans wystąpienia progresji choroby wg kryteriów EBMT oraz IURC; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Ocena	Interwencja	OR* (95% CI)
VISTA (II A)	Kryteria EBMT	VMP vs MP	0,44 (0,44; 1,52)
	Kryteria IURC		0,44 (0,44; 1,52)

\*Obliczono metodą Peto

Obliczone ilorazy szans wystąpienia progresji choroby wynoszą 0,42 (95% CI: 0,07; 1,84) bez względu na zastosowane kryteria oceny. Otrzymane wyniki nie są statystycznie istotne.

#### 8.4.9 Minimalna odpowiedź (MR, *minimal response*)

Autorzy próby klinicznej VISTA ocenili punkt końcowy, jakim było uzyskanie przez pacjentów odpowiedzi minimalnej (MR) zgodnie z kryteriami EBMT.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.

Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła minimalna odpowiedź na leczenie wg kryteriów EBMT; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
VISTA (II A)	VMP	337	32 (9)
	MP	331	72 (22)

W badaniu VISTA minimalną odpowiedź na leczenie rzadziej odnotowywano wśród pacjentów przyjmujących bortezomib podawany w skojarzeniu z melfalanem w porównaniu z grupą otrzymującą sam melfalan i prednizon. Ten punkt końcowy wystąpił u 9% pacjentów z grupy VMP i u 22% osób leczonych MP.

Poniżej przedstawiono obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie w badaniu VISTA.

Tabela 36.

Iloraz szans wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EBMT; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
VISTA (II A)	VMP	0,38 (0,23; 0,60)
	MP	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans jest równy 0,38 (95% CI: 0,23; 0,60), co oznacza, że w grupie bortezomibu (VMP) szansa wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie stanowi 38% tej szansy



w grupie MP. Wynik jest istotny statystycznie.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: względną korzyść (RB), względne zmniejszenie korzyści (RBR), bezwzględne zmniejszenie korzyści (ABR) oraz wartość NNH.

**Tabela 37.**  
Dodatkowe parametry EBM dla wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie; VMP vs MP (VISTA)

Parametr	Wartość
RB (95% CI)	0,44 (0,30; 0,64)
RBR (95% CI)	0,56 (0,36; 0,70)
ABR (95% CI)	0,12 (0,07; 0,18)
NNH (95% CI)	9 (6; 15)

Korzyść względna wynosi 0,44 (95% CI: 0,30; 0,64), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie w grupie bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem stanowi 44% tego prawdopodobieństwa w grupie melfalanu i prednizonu. Względne zmniejszenie korzyści wynosi 0,56 (95% CI: 0,36; 0,70), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie VMP zmniejszyło się o 56% w porównaniu z grupą MP. Bezwzględne zmniejszenie korzyści jest równe 0,12 (95% CI: 0,07; 0,18). Wartość parametru NNH wynosi 9 (95% CI: 6; 15). A zatem lecząc 9 pacjentów (ze szpiczakiem mnogim I rzutu) bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem zamiast samym melfalanem i prednizonem przez okres 54 tyg., należy oczekiwać, że dodatkowo u jednego z nich nie wystąpi minimalna odpowiedź na leczenie.

#### 8.4.10 Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR, very good partial respons)

W badaniu VISTA oceniano odsetki pacjentów, którzy uzyskali bardzo dobrą częściową odpowiedź według kryteriów IURC.

W tabeli zamieszczono dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 38.**  
Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie wg kryteriów IURC; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
VISTA (II A)	VMP	337	28 (8)
	MP	331	13 (4)



Z danych powyżej wynika, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiła bardzo dobra częściowa odpowiedź wg IURC był dwukrotnie większy w grupie otrzymującej VMP (8%) w porównaniu do tego odsetka u pacjentów leczonych samym MP (4%).

Poniżej przedstawiono obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wystąpienia minimalnej odpowiedzi na leczenie w badaniu VISTA.

**Tabela 39.**  
**Iloraz szans wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IURC; VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
VISTA (II A)	VMP	2,22 (1,09; 4,75)
	MP	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczony w oparciu o dane z badania VISTA iloraz szans wynosi 2,22 (95% CI: 1,09; 4,75), co oznacza, że w grupie VMP szansa wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie jest ponad 2 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie MP. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: względną korzyść (RB), względne zwiększenie korzyści (RBI), bezwzględne zwiększenie korzyści (ABI) oraz wartość NNT.

**Tabela 40.**  
**Dodatkowe parametry EBM dla wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IURC; VMP vs MP (VISTA)**

Parametr	Wartość
RB (95% CI)	2,12 (1,13; 3,98)
RBI (95% CI)	1,12 (0,13; 2,98)
ABI (95% CI)	0,04 (0,01; 0,08)
NNT (95% CI)	23 (13; 130)

Obliczona korzyść względna wynosi 2,12 (95% CI: 1,13; 3,98). W związku z tym, prawdopodobieństwo wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie wg IURC w grupie pacjentów stosujących VMP jest 2,12 razy większa w porównaniu do analogicznego prawdopodobieństwa w grupie MP. Względne zwiększenie korzyści jest równe 1,12 (95% CI: 0,13; 2,98), a więc prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie bortezomibu zwiększyło się odpowiednio o 112% w porównaniu do tego prawdopodobieństwa w grupie leczonej samym melfalanem i prednizonem. Bezwzględne zwiększenie korzyści jest równe 0,04 (95% CI: 0,01; 0,08). NNT wynosi 23 (95% CI: 13; 130). Zatem lecząc 11 pacjentów ze szpiczakiem mnogim VMP zamiast MP przez okres 54 tyg., uzyska się jeden dodatkowy



przypadek wystąpienia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami IURC.

## 8.4.11 Czas do wystąpienia odpowiedzi

### 8.4.11.1 Czas do wystąpienia odpowiedzi pierwszej

W eksperymencie klinicznym VISTA ocenianym punktem końcowym był czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi. Autorzy powyższej próby analizowali medianę oraz hazard względny czasu do wystąpienia odpowiedzi pierwszej. Oceniany punkt końcowy był zdefiniowany algorytmem uwzględniający kryteria EBMT.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 41.**  
Hazard względny oraz mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi pierwszej; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Interwencja	N	Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi pierwszej (miesiące)	Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi pierwszej (dni)	HR (95% CI)	Istotność statystyczna (p)
VISTA (II A)	VMP	337	1,4	43	3,87 (3,06; 4,90)	<0,000001
	MP	331	4,2	128		

Na podstawie danych zawartych w tabeli można zaobserwować, że czas potrzebny do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie u pacjentów, u których zastosowano bortezomib skojarzony z melfalanem i prednizonem był trzykrotnie krótszy w porównaniu do czasu potrzebnego do wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie leczonej samym melfalanem i prednizonem. Mediany czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi wynoszą dla VMP oraz MP odpowiednio 1,4 oraz 4,2 miesiące. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi są znamienne statystycznie (stratyfikowany log-rank  $p < 0,000001$ ).

Podany w badaniu VISTA hazard względny był równy 3,87 (95% CI: 3,06; 4,90), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie w grupie bortezomibu (VMP) jest 3,87 razy większe od tego prawdopodobieństwa wśród pacjentów leczonych melfalanem i prednizonem (MP). Wynik był istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.



### 8.4.11.2 Czas do wystąpienia odpowiedzi najlepszej

W próbie klinicznej VISTA ocenianym punktem końcowym był czas do wystąpienia odpowiedzi najlepszej. Oceniany punkt końcowy był zdeterminowany algorytmem uwzględniającym kryteria EBMT.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 42.**  
**Hazard względny oraz mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi najlepszej; VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Interwencja	N	Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi najlepszej (miesiące)	Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi najlepszej (dni)	HR (95% CI)	Istotność statystyczna (p)
VISTA (II A)	VMP	337	2,3	69	3,16 (2,51; 3,97)	<0,000001
	MP	331	4,9	148		

Na podstawie danych zawartych w tabeli można zaobserwować, że czas potrzebny do wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie u pacjentów, u których zastosowano bortezomib skojarzony z melfalanem i prednizonem był ponad dwukrotnie krótszy w porównaniu do czasu potrzebnego do wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie leczonej samym melfalanem i prednizonem. Mediany czasu do wystąpienia najlepszej odpowiedzi wynoszą dla VMP oraz MP odpowiednio 2,3 oraz 4,9 miesiące. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi są znamienne statystycznie (stratyfikowany log-rank  $p < 0,000001$ ).

Podany w badaniu VISTA hazard względny był równy 3,16 (95% CI: 2,51; 3,97), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia najlepszej odpowiedzi na leczenie w grupie bortezomibu (VMP) jest ponad 3 razy większe od tego prawdopodobieństwa wśród pacjentów leczonych melfalanem i prednizonem (MP). Wynik był istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

### 8.4.11.3 Czas do wystąpienia całkowitej odpowiedzi

Autorzy eksperymentu VISTA poddali ocenie punkt końcowy, jakim był czas do wystąpienia całkowitej odpowiedzi.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 43.

Hazard względny oraz mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi całkowitej; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Interwencja	N	Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi całkowitej (miesiące)	Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi całkowitej (dni)	HR (95% CI)	Istotność statystyczna (p)
VISTA (II A)	VMP	337	4,2	127	9,15 (5,02; 16,68)	<0,000001
	MP	331	5,3	161		

Także czas potrzebny do wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie był krótszy wśród pacjentów leczonych VMP w porównaniu do grupy otrzymującej sam MP. Dla pacjentów leczonych VMP mediana czasu wyniosła 4,2 miesiące, a w grupie MP 5,3 miesiące. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami była znamienna statystycznie (stratyfikowany log-rank  $p < 0,001$ ).

Przedstawiony w badaniu VISTA hazard względny był równy 9,15 (95% CI: 5,02; 16,68), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie bortezomibu (VMP) jest ponad 9 razy większe od tego prawdopodobieństwa wśród pacjentów leczonych melfalanem i prednizonem (MP). Wynik był istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

#### 8.4.12 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (*duration of response*)

W eksperymencie VISTA analizowano czas trwania odpowiedzi na leczenie. Autorzy oceniali czas trwania odpowiedzi całkowitej lub częściowej oraz czas trwania odpowiedzi całkowitej. Wyniki podano w postaci mediany przedstawionej w miesiącach. Oceniany punkt końcowy był zdefiniowany algorytmem uwzględniającym kryteria EBMT.

Szczegółowe dane umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 44.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie: czas trwania odpowiedzi całkowitej oraz czas trwania odpowiedzi całkowitej lub częściowej; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Interwencja	N	Mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej (miesiące/dni)	Mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej lub częściowej (miesiące/dni)	Istotność statystyczna (p)
VISTA (II A)	VMP	337	19,9/606	24,0/729	ND
	MP	331	13,1/400	12,8/389	

ND – brak różnic znamiennych statystycznie

U pacjentów leczonych bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem autorzy publikacji VISTA zarejestrowali dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie zarówno całkowitej



tej, jak i całkowitej lub częściowej w porównaniu z osobami otrzymującymi leczenie samym melfalanem i prednizonem. Mediana podana w miesiącach w przypadku czasu trwania odpowiedzi całkowitej wyniosła: 19,9 vs 13,1 (VMP vs MP), natomiast w przypadku czasu trwania całkowitej lub częściowej odpowiedzi otrzymane wyniki były równe: 24,0 vs 12,8 (VMP vs MP). Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

#### 8.4.13 Czas do wystąpienia kolejnej terapii (*time to subsequent myeloma therapy*)

Dodatkowo oceniono czas do wystąpienia kolejnej terapii szpiczaka mnogiego (*time to subsequent myeloma therapy*). Powyższy punkt końcowy przedstawiono dla populacji ITT.

**Tabela 45.**  
**Hazard względny oraz mediana czasu do wystąpienia kolejnej terapii szpiczaka mnogiego; VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Interwencja	N	Mediana w msc	HR (95% CI)	Istotność statystyczna (p)
VISTA (II A)	VMP	344	nie osiągnięta	0,522	p < 0,001
	MP	338	20,8		

Dla grupy bortezomibu oceniany punkt końcowy nie został osiągnięty, natomiast w przypadku leczenia melfalanem i prednizonem wyniósł 20,8 miesiąca (wynik podano w postaci mediany). Różnica pomiędzy analizowanymi grupami wykazała znamienność statystyczną (p < 0,001). Ryzyko wystąpienia kolejnej terapii w grupie VMP zmniejszyło się o 48% w porównaniu do tego ryzyka w grupie MP.

Ponadto autorzy badania VISTA analizowali odsetki pacjentów, którzy otrzymali terapię dodatkową.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 46.**  
**Odsetki pacjentów, którzy otrzymali dodatkową terapię; VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Interwencja	N	n* (%)	OR* (95% CI)
VISTA (II A)	VMP	344	69 (20)	0,44 (0,31; 0,64)
	MP	338	122 (36)	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

W oparciu o dane zawarte w tabeli można zaobserwować, że odsetek pacjentów, którzy otrzymali dodatkowe leczenie był większy w grupie leczonej samym melfalanem i prednizonem (36%) w porównaniu do pacjentów leczonych bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (20%).



Obliczony iloraz szans wystąpienia dodatkowej terapii szpiczaka mnogiego wynosi 0,44 (95% CI: 0,31; 0,64), co oznacza, iż szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie leczonej VMP stanowi 44% analogicznej szansy w grupie MP. Wynik jest znamiennej statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: RR (ryzyko względne), RRR (względne zmniejszenie ryzyka), ARR (bezwzględne zmniejszenie ryzyka) oraz parametr NNT (*number needed to treat*).

**Tabela 47.**  
**Zestawienie parametrów EBM, dotyczących porównawczej oceny efektywności klinicznej; VMP vs MP (VISTA)**

Parametr	VMP vs MP
RR (95% CI)	0,56 (0,43; 0,71)
RRR (95% CI)	0,44 (0,29; 0,57)
ARR (95% CI)	0,16 (0,09; 0,23)
NNT (95% CI)	7 (5; 11)

Obliczone na podstawie dostępnych danych ryzyko względne wystąpienia dodatkowej terapii w leczeniu szpiczaka mnogiego wynosi 0,56 (95% CI: 0,43; 0,71) co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących bortezomib podawany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem stanowi 56% tego prawdopodobieństwa w grupie otrzymującej sam melfalan i prednizon. Względne zmniejszenie ryzyka jest równe 0,44 (95% CI: 0,29; 0,57), a więc prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie VMP zmniejszyło się o 44% w porównaniu do grupy MP. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wynosi 0,16 (95% CI: 0,09; 0,23). NNT jest równe 7 (95% CI: 5; 11), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów VMP zamiast MP przez okres 54 tyg., uda się uniknąć wystąpienia 1 dodatkowej terapii szpiczaka mnogiego. Biorąc pod uwagę niską górną granicę przedziału ufności można wnioskować o istotności klinicznej analizowanego punktu końcowego.

Dodatkowo autorzy poddali ocenie także czas wolny od leczenia (*treatment-free interwał*), który nie został osiągnięty w przypadku leczenia VMP, a dla grupy MP wyniósł 9,4 miesiąca. Jednak różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie są istotne statystycznie.

#### 8.4.14 Jakość życia

W badaniu VISTA (*data on file*) posłużono się kwestionariuszami oceny jakości życia, takimi jak: EORTC-QLQ-C30, FACIT oraz EQ5D.





#### 8.4.14.1 EORTC-QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 jest bardzo często stosowany w ocenie chorych onkologicznie pacjentów i jest samodzielnie wypełniany przez osoby chore. Obejmuje przynajmniej cztery płaszczyzny: podmiotowe objawy choroby, sprawność i zdolność do wykonywania czynności fizycznych, sferę psychiki i samopoczucia oraz zdolność funkcjonowania w społeczeństwie. Składa się z 5 skal funkcjonalnych (fizyczna, czynności, emocje, społeczna, funkcje poznawcze) oraz 3 skal objawów. Za wyjątkiem ogólnej oceny stanu zdrowia (gdzie wyższa ocena punktowa, tym lepszy poziom funkcjonowania) większość zagadnień określa się w 4-punktowej skali, a wyższa punktacja oznacza wyższy stopień upośledzenia lub dyskomfortu.

**Tabela 48.**  
Ocena jakości życia mierzona w skali EORTC-QLQ-C30 – VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Składowe skali EORTC-QLQ-C30		Interwencja	N	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (SD)	Różnica średnich zmian* (95%CI)
VISTA (II A)	Skale funkcjonalne	Sprawność fizyczna	VMP	197	3,95 (27,188)	-1,69 (-6,79; 3,41)
			MP	198	5,64 (24,496)	
		Zdolność do wykonywania czynności codziennych	VMP	197	2,88 (37,003)	-5,2 (-12,17; 1,77)
			MP	198	8,08 (33,575)	
		Samopoczucie/stan emocjonalny	VMP	197	4,44 (25,515)	2,97 (-1,92; 7,86)
			MP	199	1,47 (24,122)	
	Zdolności percepcyjne/nieprawidłowości narządów zmysłu	VMP	197	1,27 (21,621)	0,43 (-3,86; 4,72)	
		MP	199	0,84 (21,888)		
	Funkcjonowanie społeczne	VMP	197	1,27 (32,469)	-1,33 (-7,33; 4,67)	
		MP	199	2,60 (28,283)		
	Skale objawów	Ogólna ocena stanu zdrowia/ Jakość życia	VMP	194	10,35 (27,090)	3,25 (-1,95; 8,45)
			MP	196	7,10 (25,239)	
		Zmęczenie	VMP	197	-2,76 (29,555)	2,82 (-2,88; 8,52)
			MP	198	-5,58 (28,225)	
Nudności/ Wymioty		VMP	197	-3,05 (19,100)	-0,96 (-5,00; 3,08)	
		MP	199	-2,09 (21,836)		
Ból	VMP	197	-11,93 (34,873)	0,63 (-5,98; 7,24)		



Badanie	Składowe skali EORTC-QLQ-C30		Interwencja	N	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (SD)	Różnica średnich zmian* (95%CI)
	Duszności	MP	199	-12,56 (32,197)	-5,66 (-11,56; 0,24)	
		VMP	195	-6,50 (30,139)		
	Zaburzenia snu	MP	198	-0,84 (29,555)	-1,55 (-8,15; 5,05)	
		VMP	196	-6,29 (33,928)		
	Utrata apetytu	MP	197	-4,74 (32,821)	-2,96 (-9,78; 3,86)	
		VMP	196	-7,48 (35,576)		
	Zaparcia	MP	199	-8,21 (32,389)	-1,1 (-7,47; 5,27)	
		VMP	197	-9,31 (32,266)		
	Biegunki	MP	198	-0,84 (19,709)	0,67 (-3,92; 5,26)	
		VMP	195	-0,17 (26,325)		
	Poziom zadowolenia z sytuacji finansowej	MP	199	0,34 (24,156)	1,69 (-3,96; 7,34)	
		VMP	197	2,03 (32,582)		

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

W oparciu o dane zawarte w tabeli można zaobserwować, że w przypadku oceny jakości życia w skali EORTC-QLQ-C30, pacjenci z grupy bortezomibu uzyskali większą średnią zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w ogólnej ocenie stanu zdrowia oraz jakości życia łącznie. Na skutek zastosowanej terapii, w grupie bortezomibu odnotowano również większą poprawę w sprawności fizycznej, zdolności do wykonywania czynności codziennych, funkcjonowaniu społecznym oraz subiektywnie odczuwanych objawach choroby takich jak: nudności/wymioty, duszności zaburzenia snu, utrata apetytu oraz zaparcia. Natomiast pacjenci, którym podawano jedynie melfalan z prednizonem, w związku ze stosowaną terapią, odnotowali mniejsze pogorszenie pozostałych składowych ocenianej skali (w porównaniu z grupą VMP).

Należy jednak podkreślić, że nie wykazano znamienych statystycznie różnic średnich zmian, pomiędzy analizowanymi grupami terapii VMP oraz MP w żadnej z analizowanych składowych skali EORTC-QLQ-C30.



#### 8.4.14.2 FACIT

FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*), obejmuje szereg kwestionariuszy związanych z oceną jakości życia osób z chorobami chronicznymi. Jedną ze składowych skali FACIT jest zmęczenie (*fatigue*). Pozwala na specyficzną ocenę symptomów w chorobach przewlekłych w skali od 0 (wcale) do 4 (bardzo).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49.**  
Ocena jakości życia mierzona w skali FACIT *Fatigue Subscale* – VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Składowe skali FACIT	Interwencja	N	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (SD)	Różnica średnich zmian* (95%CI)
VISTA (II A)	Zmęczenie	VMP	197	1,98 (12,495)	-0,77 (-3,16; 1,62)
		MP	200	2,75 (11,843)	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

W omawianym badaniu (VISTA) odnotowano dla w skali FACIT *Fatigue Subscale* mniejsze średnie pogorszenie w stosunku do wartości wyjściowej w grupie pacjentów, którzy przyjmowali terapię skojarzoną z bortezomibem (w porównaniu do MP). Obliczona różnica średnich zmian również wskazuje na znamiennej statystycznie różnicę na korzyść terapii VMP w składowej zmęczenie.

#### 8.4.14.3 EQ5D

Euro QoL 5D (EQ5D) stanowi standardowe narzędzie służące ocenie jakości życia. Jest przeznaczony do samodzielnego wypełnienia przez respondentów. Ankieta bada takie parametry jak ruch, aktywność życiowa, ból, lęk i depresja. W kwestionariuszu chory określa swój stan na wizualnej skali analogowej w skali od 0 (najgorszy możliwy stan) do 100 (najlepszy możliwy). Wyniki można zaprezentować w postaci średniej zmiany wraz z odchyleniem standardowym.

Szczegółowe informacje zawiera poniższa tabela.



Tabela 50.  
Ocena jakości życia mierzona w skali EQ5D – VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Składowe skali EQ5D	Interwencja	N	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (SD)	Różnica średnich zmian* (95%CI)
VISTA (II A)	Lęk/depresja	VMP	196	-0,08 (0,611)	0 (-0,12; 0,12)
		MP	198	-0,08 (0,652)	
	Ruch	VMP	196	0,05 (0,614)	0,14 (0,02; 0,26)
		MP	197	-0,09 (0,608)	
	Ból/uczucie dyskomfortu	VMP	195	-0,12 (0,715)	0,03 (-0,11; 0,17)
		MP	196	-0,15 (0,707)	
	Samoopieka	VMP	194	-0,13 (0,674)	-0,03 (-0,15; 0,09)
		MP	197	-0,10 (0,580)	
	Aktywność życiowa	VMP	196	-0,14 (0,795)	0,06 (-0,09; 0,21)
		MP	197	-0,20 (0,735)	
	Ocena stanu zdrowia pacjenta w dniu badania	VMP	188	6,63 (24,795)	0,79 (-3,90; 5,48)
		MP	193	5,84 (21,832)	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

W przypadku skali EQ5D nie odnotowano pomiędzy grupami wyraźnych różnic wyrażonych średnimi zmianami w stosunku do wartości wyjściowej. Znamiennej statystycznie różnicę średnich zmian pomiędzy analizowanymi ramionami terapii VMP oraz MP odnotowano dla składowej – ruch i wyniosła ona 0,14 podkreślając większą poprawę u pacjentów przyjmujących bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. W ocenionym dodatkowo stanie zdrowia pacjenta w dniu badania, również nie wykazano istotnych statystycznie różnic na korzyść żadnej z zastosowanych terapii (VMP vs MP).

## 8.5 Bezpieczeństwo

Wyniki dla punktów końcowych analizy bezpieczeństwa takich jak: zgony oraz rezygnacje z leczenia (ogółem oraz z powodu działań niepożądanych) zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów biorących udział w badaniu. W przypadku pozostałych punktów końcowych analizy bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji mITT, czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli, co najmniej jedną dawkę leku.



Analizę bezpieczeństwa porównywanych interwencji uwzględniono na okres do 30 dni po przyjęciu ostatniej leku dawki. Analiza bezpieczeństwa oceniła w sumie 677 pacjentów przydzielonych do grupy bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (340 pacjentów) lub do grupy otrzymującej sam melfalan i prednizon (337 pacjentów). Działania niepożądane stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*.

W przypadku: działań niepożądanych ogółem, hematologicznych działań niepożądanych, żołądkowo – jelitowych działań niepożądanych, infekcji, działań niepożądanych związanych z układem nerwowym oraz pozostałych działań niepożądanych analizowano te, których częstość występowania w analizowanych grupach wyniosła  $\geq 15\%$ . W przypadku powyższych działań niepożądanych występujących w stopniu 3 lub 4 wg NCI-CTC uwzględniono tylko te działania niepożądane, które obserwowano u  $\geq 5\%$  pacjentów. Dodatkowo w analizie powyższych punktów końcowych uwzględniono także te działania niepożądane, które uznano za istotne z klinicznego punktu widzenia.

Ważnym wydaje się być fakt, iż w populacji pacjentów otrzymujących bortezomib podawany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem nie odnotowano wystąpienia przypadków skrobiawicy w porównaniu do 1 przypadku skrobiawicy w grupie otrzymującej melfalan i prednizon.

Mediana liczby cykli zastosowanego leczenia w grupie bortezomibu (VMP) wyniosła 8 (46 tygodni), natomiast w grupie kontrolnej leczonej samym melfalanem i prednizonem była równa 7 cyklom (39 tygodni).

### 8.5.1 Zgony ogółem

W próbie klinicznej VISTA analizowano, jako punkt końcowy wystąpienie zgonów. Powyższy punkt końcowy uwzględniono na okres do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Dla powyższego punktu końcowego została zachowana analiza ITT.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane na temat omawianego punktu końcowego.

**Tabela 51.**  
Liczba i odsetki pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpił zgon, VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
VISTA (II A)	VMP	344	45 (13)
	MP	338	76 (22)



Na podstawie danych przedstawionych w badaniu VISTA można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon był mniejszy w grupie pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję (13%) w porównaniu do grupy kontrolnej (22%).

Dane dotyczące obliczonego ilorazu szans oraz parametru dodatkowego NNT zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 52.**  
**Obliczony iloraz szans oraz parametr NNT wystąpienia w okresie leczenia zgonu, VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)	NNT (95% CI)
VISTA (IIA)	VMP	0,52 (0,34; 0,79)	11 (7; 28)
	MP		

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie pojedynczego badania VISTA iloraz szans wystąpienia w okresie leczenia zgonu wynosi 0,52 (95% CI: 0,34; 0,79). Zatem szansa wystąpienia zgonu w grupie leczonej VMP stanowi 52% analogicznej szansy w grupie MP. Otrzymany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

Wartość parametru NNT wynosi 11 (95% CI: 7; 28), zatem podając 11 pacjentom bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem zamiast sam melfalan i prednizon przez 54 tyg., można uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zgonu.

### 8.5.2 Zgony w czasie leczenia (*death during treatment*)

W badaniu VISTA analizowanym punktem końcowym były także zgony, które wystąpiły w czasie leczenia. Omawiany punkt końcowy został przedstawiony dla populacji ITT.

Poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy (VMP vs MP).

**Tabela 53.**  
**Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zgony w czasie leczenia, VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Interwencja	N	n (%)
VISTA (II A)	VMP	340	18 <sup>^</sup> (5)
	MP	337	14 <sup>^</sup> (4)

<sup>^</sup> Dane z protokołu [data on file]



Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można stwierdzić, iż w czasie trwania eksperymentu odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon był podobny w obu grupach terapeutycznych.

W poniższej tabeli przedstawiony obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans.

**Tabela 54.**  
**Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu w czasie leczenia, VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
VISTA (IIA)	VMP	1,29 (0,59; 2,85)
	MP	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Iloraz szans obliczony w oparciu o dane z badania VISTA wystąpienia zgonów w czasie leczenia wynosi 1,29 (95% CI: 0,59; 2,85). Otrzymany wynik nie wykazał istotności statystycznej.

### 8.5.3 Zgony związane z zastosowanym leczeniem (*treatment-related death*)

W badaniu VISTA analizowanym punktem końcowym były także zgony związane z leczeniem. Omawiany punkt końcowy został przedstawiony dla populacji ITT.

Poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon związany z leczeniem (VMP vs MP).

**Tabela 55.**  
**Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon związany z leczeniem, VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Interwencja	N	n (%)
VISTA (II A)	VMP	340	5 <sup>^</sup> (1,47*)
	MP	337	6 <sup>^</sup> (1,78*)

<sup>^</sup> Dane z protokołu [data on file]

\* Obliczone na podstawie dostępnych danych

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można stwierdzić, iż w czasie trwania eksperymentu odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon związany z leczeniem był podobny w obu grupach terapeutycznych.

W poniższej tabeli przedstawiony obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans.



**Tabela 56.**  
Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu związanego z leczeniem, VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
VISTA (IIA)	VMP	0,82 (0,20; 3,27)
	MP	

\*Obliczone metoda Peto

Iloraz szans obliczony w oparciu o dane z badania VISTA wystąpienia zgonów związanych z leczeniem wynosi 0,82 (95% CI: 0,20; 3,27). Otrzymany wynik nie wykazał istotności statystycznej.

#### 8.5.4 Rezygnacja z badania ogółem

W obserwacji VISTA analizowano częstość ogólnej rezygnacji z leczenia w poszczególnych grupach. Ważnym jest fakt, iż powody rezygnacji z badania ogółem przedstawione w powyższej próbie klinicznej uwzględniały: progresję choroby, decyzję pacjenta, działania niepożądane (związane lub niezwiązane z zastosowanym leczeniem), a także przypadki zgonów oraz inne powody rezygnacji. W przypadku oceny poniższego punktu końcowego zachowano analizę ITT.

Poniższa tabela przedstawia liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy.

**Tabela 57.**  
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia ogółem; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
VISTA (II A)	VMP	344	139 (40)
	MP	338	166 (49)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość rezygnacji ogółem była mniejsza w grupie pacjentów otrzymujących bortezomib (40%) w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej (49%).

Obliczony iloraz szans oraz parametr dodatkowy NNT omawianego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.





Tabela 58.

Obliczony iloraz szans oraz parametr NNT wystąpienia rezygnacji z leczenia ogółem; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)	NNT (95% CI)
VISTA (IIA)	VMP	0,70 (0,51; 0,96)	12 (7; 81)
	MP		

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników z badania VISTA iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania ogółem wynosi 0,70 (95% CI: 0,51; 0,96). Zatem szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie VMP stanowi 70% analogicznej szansy w grupie MP. Otrzymany wynik wykazał znamienność statystyczną na korzyść bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

Wartość parametru NNT wynosi 12 (95% CI: 7; 81), zatem podając 12 pacjentom bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem zamiast sam melfalan i prednizon przez okres 54 tyg., można uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia rezygnacji z leczenia ogółem.

### 8.5.5 Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych

W obserwacji VISTA analizowano częstość rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W ocenie powyższego punktu końcowego została zachowana analiza ITT.

Poniższa tabela przedstawia liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiany punkt końcowy.

Tabela 59.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu działań niepożądanych; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
VISTA (II A)	VMP	344	50 (15)
	MP	338	47 (14)

Z powyższych danych wynika, że w badaniu VISTA odsetki chorych, u których wystąpiły rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych był porównywalne w obu grupach terapeutycznych i wynosiły 15% dla grupy VMP oraz 14% dla grupy MP.

Obliczony iloraz szans omawianego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.



Tabela 60.

Obliczony iloraz szans rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)
VISTA (IIA)	VMP	1,05 (0,67; 1,66)
	MP	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie wyników z badania VISTA iloraz szans wystąpienia rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych wynosi 1,05 (95% CI: 0,67; 1,66). Otrzymany wynik nie wykazał znamienności statystycznej.

### 8.5.6 Poważne działania niepożądane

W badaniu VISTA analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpiły poważne działania niepożądane. Autorzy próby klinicznej za poważne działania niepożądane uznali te, które wymagały długotrwałej hospitalizacji, zagrażające życiu, zakończone zgonem, powodujące trwałe kalectwo, wady i nieprawidłowości wrodzone lub znacząco istotne z medycznego punktu widzenia.

Poważne działania niepożądane były monitorowane raz w miesiącu przez niezależny komitet (*data and safety monitoring committee*).

Szczegółowe dane dotyczące liczby i odsetek pacjentów, u których analizowano powyższy punkt końcowy zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
VISTA (II A)	VMP	340	155 (46)
	MP	337	121 (36)

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia odnotowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych był wyższych (46%) w grupie przyjmującej bortezomib podawany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w porównaniu do tego odsetka w grupie leczonej samym melfalanem i prednizonem (36%).

Obliczony iloraz szans oraz dodatkowy parametr EBM: NNH (*number needed to harm*) wystąpienia poważnych działań niepożądanych zamieszczono w poniższej tabeli.



Tabela 62.

Obliczony iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)	NNH (95% CI)
VISTA (II A)	VMP	1,50 (1,09; 2,06)	11 (6; 44)
	MP		

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych wynosi 1,50 (95% CI: 1,09; 2,06). W związku z tym, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie VMP jest ponad 1,5 razy większa od tej szansy w grupie MP. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie.

Obliczony parametr NNH jest równy 11 (95% CI: 6; 44). Zatem, lecząc 11 pacjentów bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem zamiast samym melfalanem i prednizonem przez okres 54 tyg., należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku poważnego działania niepożądanego. Biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności można wnioskować o brak istotności klinicznej otrzymanego wyniku.

### 8.5.7 Poważne działania niepożądane związane z leczeniem

Autorzy próby klinicznej VISTA analizowali liczby i odsetki pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpiły poważne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem. Poważne działania niepożądane były monitorowane raz w miesiącu przez niezależny komitet (*data and safety monitoring committee*).

Szczegółowe dane na temat ocenianego punktu końcowego zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 63.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane związane z leczeniem; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Interwencja	N	n (%)
VISTA (II A)*	VMP	340	96 (28)
	MP	337	51 (15)

\*\*Pacjenci  $\geq 1$  poważnym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem (TEAE)

Z danych zawartych powyżej można wnioskować, iż odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem był większy w grupie leczonej bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (28%) w porównaniu do grupy leczonej samym melfalanem i prednizonem (15%).



Obliczony iloraz szans oraz parametr dodatkowy NNH wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 64.**  
**Obliczony iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych; VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Interwencja	OR* (95% CI)	NNH (95% CI)
VISTA (II A)	VMP	2,21 (1,49; 3,30)	8 (6; 15)
	MP		

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem wynosi 2,21 (95% CI: 1,49; 3,30). W związku z tym, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie VMP jest ponad 2 razy większa od tej szansy w grupie MP. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie.

Obliczony parametr NNH jest równy 8 (95% CI: 6; 15). Zatem, lecząc 11 pacjentów bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem zamiast samym melfalanem i prednizonem przez okres 54 tyg., należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku poważnego działania niepożądanego związanego z leczeniem.

### 8.5.8 Działania niepożądane ogółem

W próbie klinicznej VISTA analizowano punkt końcowy, jakim było wystąpienie w okresie leczenia działań niepożądanych ogółem.

Analizowano te działania niepożądane, których częstość występowania w analizowanych grupach wyniosła  $\geq 10\%$ . W przypadku działań niepożądanych występujących w stopniu 3 lub 4 wg NCI-CTC uwzględniono tylko te działania niepożądane, które obserwowano u  $\geq 5\%$  pacjentów. Dodatkowo uwzględniono także te działania niepożądane, które uznano za istotne z klinicznego punktu widzenia.

Szczegółowe dane dotyczące liczby i odsetek pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpił omawiany punkt końcowy zestawiono w poniższej tabeli.



Tabela 65.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Działania niepożądane	n (%)	
		VMP N=340	MP N=337
VISTA (II A)*	Ogółem	338 (99)	326 (97)
	W stopniu 3	181 (53)	148 (44)
	W stopniu 4	96 (28)	92 (27)
	W stopniu 5	27 (8)	27 (8)

\*Uwzględnieni pacjenci mogli mieć więcej niż jedno działanie niepożądane

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem nie różnią się znacznie między analizowanymi grupami oraz znajdują się na poziomie 97% – 99%. W przypadku działań niepożądanych występujących w stopniu 3, wyższy odsetek pacjentów obserwowano w grupie leczonych VMP (53%) w porównaniu do tego odsetka w grupie MP (44%). Natomiast odsetki pacjentów, którzy doświadczyli działań niepożądanych występujących w stopniu 4 i 5 wg NCI–CTC rozłożyły się równo pomiędzy porównywanymi grupami: VMP (28%) oraz MP (27%).

Poniżej przedstawiono obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans wystąpienia działań niepożądanych oraz wartości NNH.

Tabela 66.

Obliczone wartości ilorazów szans oraz parametrów NNH wystąpienia działań niepożądanych; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Działania niepożądane	OR* (95% CI)	NNH (95% CI)
VISTA (II A)	Ogółem	5,70 (1,23; 53,22)	38 (20; 140)
	W stopniu 3	1,45 (1,06; 1,99)	11 (6; 57)
	W stopniu 4	1,05 (0,74; 1,49)	–
	W stopniu 5	0,99 (0,55; 1,80)	–

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych ogółem wynosi 5,70 (95% CI: 1,23; 53,22), co oznacza, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie przyjmującej bortezomib podawany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem jest 5,7 razy większy od tej szansy w grupie otrzymującej sam melfalan i prednizon. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie. Obliczona wartość parametru NNH wynosi 38 (95% CI: 20; 140). W związku z tym, lecząc 38 pacjentów bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem zamiast samym melfalanem i prednizonem, należy spodziewać się wystąpienia w okresie leczenia do-



datkowego działania niepożądanego. Otrzymany wynik nie wykazuje jednak istotności z klinicznego punktu widzenia.

Obliczony iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych w stopniu 3 wynosi 1,45 (95% CI: 1,06; 1,99) i wykazuje istotność statystyczną. Zatem szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie VMP jest prawie 1,5 razy większa od tej szansy w grupie MP. Obliczony parametr NNH ma wartość 11 (95% CI: 6; 57). Dlatego też, lecząc 11 pacjentów VMP zamiast MP, można spodziewać się wystąpienia w okresie leczenia 1 dodatkowego działania niepożądanego w stopniu 3. Uzyskany wynik świadczy o braku istotności klinicznej analizowanego punktu końcowego.

Natomiast w przypadku działań niepożądanych występujących w stopniu 4 oraz 5 wg NCI-CTC nie wykazano różnic statystycznie znamiennej. Obliczone ilorazy szans wynoszą odpowiednio dla stopnia 4 oraz 5 wg NCI-CTC: 1,05 (95% CI: 0,74; 1,49) oraz 0,99 (95% CI: 0,55; 1,80).

### **8.5.9 Hematologiczne działania niepożądane**

We włączonym do analizy badaniu VISTA oceniano częstość wystąpienia w okresie leczenia hematologicznych działań niepożądanych. Dodatkowo podano informację, iż wśród pacjentów, którzy doświadczyli hematologicznych działań niepożądanych u 26% pacjentów z grupy bortezomibu oraz 35% z grupy kontrolnej trzeba było wykonać transfuzje krwinek czerwonych, natomiast u 30% i 39% odpowiednio z grupy VMP i MP konieczne było zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.



Tabela 67.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły hematologiczne działania niepożądane; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Działania niepożądane	n (%)					
		Ogółem		Stopień 3		Stopień 4	
		VMP N=340	MP N=337	VMP N=340	MP N=337	VMP N=340	MP N=337
VISTA (II A)*	Trombocytopenia	178 (52)	159 (47)	68 (20)	55 (16)	58 (17)	47 (14)
	Neutropenia	165 (49)	155 (46)	102 (30)	79 (23)	34 (10)	49 (15)
	Anemia	147 (43)	187 (55)	53 (16)	66 (20)	9 (3)	26 (8)
	Leukopenia	113 (33)	100 (30)	67 (20)	55 (16)	10 (3)	13 (4)
	Limfopenia	83 (24)	58 (17)	49 (14)	30 (9)	18 (5)	7 (2)

\*Uwzględnieni pacjenci mogli mieć więcej niż jedno działanie niepożądane

Na podstawie wyników z badania VISTA można stwierdzić, iż częstość występowania trombocytopenii, neutropenii, leukopenii oraz limfopenii (ogółem oraz w stopniu 3 i 4) jest nieznacznie większa w grupie chorych stosujących bortezomib podawany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w porównaniu do grupy leczonej melfalanem. Jedynie w przypadku anemii odsetki pacjentów są wyższe w grupie stosującej melfaln i prednizon w porównaniu do grupy otrzymującej bortezomib z melfalanem i prednizonem.

Szczegółowe dane dotyczące obliczonego ilorazu szans zawiera poniższa tabela.

Tabela 68.

Obliczone ilorazy szans oraz parametry NNT/NNH wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych; VMP vs MP (VISTA)

Ba- danie	Działania niepożądane	Ogółem		Stopień 3		Stopień 4	
		OR* (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	OR* (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	OR* (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)
VISTA (II A)	Trombocytopenia	1,23 (0,90; 1,68)	–	1,28 (0,85; 1,94)	–	1,27 (0,82; 1,97)	–
	Neutropenia	1,11 (0,81; 1,51)	–	1,40 (0,98; 2,00)	–	0,65 (0,40; 1,07)	–
	Anemia	0,61 (0,45; 0,84)	9 (6; 22)	0,76 (0,50; 1,15)	–	0,33 (0,13; 0,73)	20 (12; 55)
	Leukopenia	1,18 (0,84; 1,65)	–	1,26 (0,83; 1,90)	–	0,76 (0,29; 1,90)	–
	Limfopenia	1,55 (1,05; 2,31)	14 (8; 93)	1,72 (1,04; 2,89)	19 (10; 147)	2,64 (1,03; 7,56)	32 (16; 249)

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych



W przypadku poszczególnych działań niepożądanych: trombocytopenii, neutropenii oraz leukopenii nie wykazano różnic znamienych statystycznych. Natomiast w przypadku anemii, a także anemii występującej w stopniu 4 odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczone ilorazy szans wystąpienia anemii oraz anemii występującej w stopniu 4 wynoszą odpowiednio 0,61 (95%CI: 0,45; 0,84) oraz 0,33 (95% CI: 0,13; 0,73). Zatem szanse wystąpienia anemii oraz anemii występującej w stopniu 4 w grupie VMP stanowią odpowiednio 61% oraz 33% analogicznych szans w grupie MP. Parametry NNT są równe: 9 (95% CI: 6; 22) dla anemii oraz 20 (95%CI: 12; 55) dla anemii w stopniu 4. W związku z tym, podając 9 oraz 20 pacjentom bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem zamiast samego melfalanu i prednizonu należy oczekiwać, iż uniknie się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia odpowiednio anemii oraz anemii występującej w stopniu 4.

Jedynie dla limfopenii oraz limfopenii występującej w stopniach 3 i 4 wykazano różnice znamienne statycznie na korzyść melfalanu i prednizonu. Otrzymane ilorazy szans wynoszą 1,55 (95% CI: 1,05; 2,31) dla limfopenii; 1,72 (95% CI: 1,04; 2,89) dla limfopenii w stopniu 3 oraz 2,64 (95% CI: 1,03; 7,56) dla limfopenii w stopniu 4. W związku z tym, szanse wystąpienia limfopenii, limfopenii w stopniu 3 oraz limfopenii w stopniu 4 w grupie bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem są odpowiednio 1,55, 1,72 oraz 2,64 razy większe od tej szansy w grupie melfalanu i prednizonu. Parametry NNH wynoszą 14 (95% CI: 8; 93) dla limfopenii; 19 (95% CI: 10; 147) dla limfopenii w stopniu 3 oraz 32 (95% CI: 16; 249) dla limfopenii w stopniu 4. Otrzymane wyniki wykazują jednak brak istotności klinicznej.

#### **8.5.10 Żołądkowo – jelitowe działania niepożądane**

W eksperymencie VISTA analizowano żołądkowo – jelitowe działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych VMP oraz MP w okresie leczenia.

Szczegółowe dane o liczbach i odsetkach analizowanego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.





Tabela 69.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły żołądkowo – jelitowe działania niepożądane; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Działania niepożądane	n (%)					
		Ogółem		Stopień 3		Stopień 4	
		VMP N=340	MP N=337	VMP N=340	MP N=337	VMP N=340	MP N=337
VISTA (II A)*	Nudności	164 (48)	94 (28)	14 (4)	1 (<1)	0	0
	Biegunka	157 (46)	58 (17)	23 (7)	2 (1)	2 (1)	0
	Zaparcia	125 (37)	54 (16)	2 (1)	0	0	0
	Wymioty	112 (33)	55 (16)	14 (4)	2 (1)	0	0
	Bóle brzucha	49 (14)	22 (7)	7 (2)	1 (<1)	0	0
	Bóle nadbrzusza	40 (12)	29 (9)	1 (<1)	0	0	0

\*Uwzględnieni pacjenci mogli mieć więcej niż jedno działanie niepożądane

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły żołądkowo – jelitowe działania niepożądane w większości przypadków były większe w grupie osób otrzymujących bortezomib podawany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w stosunku do chorych leczonych melfalanem i prednizonem. Największą różnicę uzyskano w przypadku biegunki, która wystąpiła u 46% pacjentów w grupie VMP w porównaniu z grupą MP, w której pojawiła się jedynie u 17% pacjentów.

Natomiast w przypadku analizowanego punktu końcowego występującego w 3 oraz 4 stopniu toksyczności NCI–CTC różnice pomiędzy analizowanymi grupami były do siebie zbliżone i znajdowały się na poziomie maksymalnie do kilku procent. Analizowane działania niepożądane w stopniu 4 wystąpiły tylko u dwóch pacjentów (przypadki biegunki).

Dodatkowo autorzy eksperymentu VISTA podali informację, iż żołądkowo – jelitowe działania niepożądane łącznie dla stopni toksyczności 3 i 4 wg NCI–CTC występowały częściej w grupie bortezomibu (19%) w porównaniu do grupy melfalnu i prednizonu (5%).

W poniższej tabeli zamieszczono obliczone dla omawianego punktu końcowego wartości ilorazów szans oraz parametrów NNH.



Tabela 70.

Obliczone ilorazy szans oraz parametry NNH żołądkowo – jelitowych działań niepożądanych; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Działania niepożądane	Ogółem		Stopień 3		Stopień 4	
		OR* (95% CI)	NNH (95% CI)	OR* (95% CI)	NNH (95% CI)	OR* (95% CI)	NNH (95% CI)
VISTA (II A)	Nudności	2,41 (1,73; 3,36)	5 (4; 8)	14,43 (2,17; 611,90)	27 (16; 53)	–	–
	Biegunka	4,13 (2,86; 5,99)	4 (3; 5)	12,15 (2,96; 106,91)	17 (11; 28)	7,35 (0,46; 117,69) <sup>^</sup>	–
	Zaparcia	3,05 (2,09; 4,48)	5 (4; 8)	7,35 (0,46; 117,69) <sup>^</sup>	–	–	–
	Wymioty	2,52 (1,72; 3,71)	7 (5; 10)	7,19 (1,63; 65,56)	29 (16; 71)	–	–
	Bóle brzucha	2,41 (1,39; 4,29)	13 (8; 30)	7,06 (0,90; 319,25)	–	–	–
	Bóle nadbrzusza	1,42 (0,83; 2,43)	–	7,32 (0,15; 369,13) <sup>^</sup>	–	–	–

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Obliczone metodą Peto

Obliczone ilorazy szans wystąpienia w okresie leczenia nudności, biegunki, zaparc, wymiotów oraz bólu brzucha wykazały różnice znamienne statycznie na korzyść melfalanu i prednizonu. Pozostałe działania niepożądane nie wykazały znamienności statycznej.

Dodatkowo znamienność statystyczną uzyskały wyniki dla nudności, biegunki i wymiotów występujących w stopniu 3 wg NCI-CTC. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano różnic znamiennych statycznie.

### 8.5.11 Infekcje

W badaniu VISTA oceniano częstość wystąpienia w okresie leczenia infekcji. Liczby i odsetki analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 71.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Działania niepożądane	n (%)					
		Ogółem		Stopień 3		Stopień 4	
		VMP N=340	MP N=337	VMP N=340	MP N=337	VMP N=340	MP N=337
VISTA (II A)*	Zapalenie płuc	56 (16)	36 (11)	16 (5)	13 (4)	6 (2)	4 (1)
	Półpasiec	45 (13)	14 (4)	11 (3)	6 (2)	0	0

\*Uwzględnieni pacjenci mogli mieć więcej niż jedno działanie niepożądane

Z danych umieszczonych w powyższej tabeli wynika, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły w okresie leczenia infekcje (zapalenie płuc, półpasiec) był większy w grupie pacjentów leczonych bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w porównaniu do grupy chorych otrzymujących melfalan i prednizon. Natomiast w przypadku wystąpienia infekcji w stopniach 3 i 4 odsetki analizowanych grup terapeutycznych były porównywalne. Ważnym jest fakt, iż odsetki pacjentów z grupy bortezomibu, u których odnotowano wystąpienie półpaśca zmniejszyły się do 3% po przyjmowaniu leków przeciwwirusowych.

Poniżej przedstawiono obliczone dla omawianego punktu końcowego ilorazy szans wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych oraz wartości NNH.

Tabela 72.

Obliczone ilorazy szans oraz parametry NNH wystąpienia infekcji; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Działania niepożądane	Ogółem		Stopień 3		Stopień 4	
		OR* (95% CI)	NNH (95% CI)	OR* (95% CI)	NNH (95% CI)	OR* (95% CI)	NNH (95% CI)
VISTA (II A)	Zapalenie płuc	1,65 (1,03; 2,66)	18 (10; 159)	1,23 (0,54; 2,83)	–	1,49 (0,43; 5,18) <sup>^</sup>	–
	Półpasiec	3,52 (1,85; 7,08)	12 (8; 21)	1,84 (0,62; 6,14)	–	–	–

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Obliczone metodą Peto

Obliczone ilorazy szans wynoszą 1,65 (95% ci: 1,03; 2,66) dla zapalenia płuc oraz 3,52 (95% CI: 1,85; 7,08) dla półpaśca. Oba otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść melfalanu i prednizonu. W związku z tym szansa wystąpienia zapalenia płuc oraz półpaśca w grupie VMP jest odpowiednio 1,65 oraz 3,52 razy większa od tej szansy w grupie MP. Parametry NNH wynoszą 18 (95% CI: 10; 159) dla zapalenia płuc oraz 12 (95% CI: 8; 21) dla półpaśca. W związku z tym, lecząc 18 oraz 12 pacjentów VMP zamiast MP, należy spodziewać się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia odpowiednio zapalenia płuc oraz półpaśca. Należy podkreślić fakt, iż otrzymany wynik nie jest istotny z klinicznego punktu widzenia.



W przypadku infekcji występujących w stopniach 3 i 4 nie zaobserwowano różnic znamienych statystycznych.

### 8.5.12 Działania niepożądane związane z zaburzeniami układu nerwowego

Autorzy próby klinicznej VISTA analizowali liczby i odsetki pacjentów, u których w okresie leczenia wystąpiły działania niepożądane związane z zaburzeniami układu nerwowego. Dodatkowo autorzy eksperymentu podali także informacje dotyczące występowania neuropatii czuciowej ze względu na stopnie toksyczności. Neuropatia czuciowa w grupie VMP występowała u 49 (14%) pacjentów w stopniu 1 wg NCI-CTC; u 58 chorych (17%) w stopniu 2; u 43 (13%) osób w stopniu 3 oraz u jednego pacjenta w stopniu 4.

Ważnym jest fakt, iż w przeciągu 2 miesięcy od zakończenia badania u 74% pacjentów w dalszym ciągu występowała neuropatia obwodowa. Wśród tych osób, u 56% pacjentów poziom toksyczności wg NCI-CTC analizowanego działania niepożądanego nie uległ zmianie, a u 18% chorych zmniejszył się o jeden.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane o ocenianym punkcie końcowym.

**Tabela 73.**  
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zaburzeniami układu nerwowego, VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Działania niepożądane	n (%)					
		Ogółem		Stopień 3		Stopień 4	
		VMP N=340	MP N=337	VMP N=340	MP N=337	VMP N=340	MP N=337
VISTA (II A)*	Czuciowa neuropatia obwodowa	151 (44)	16 (5)	43 (13)	0	1 (<1)	0
	Nerwoból	121 (36)	5 (1)	28 (8)	1 (<1)	2 (1)	0
	Zawroty głowy	56 (16)	37 (11)	7 (2)	1 (<1)	0	0
	Parestezje	45 (13)	15 (4)	6 (2)	0	0	0

\*Uwzględnieni pacjenci mogli mieć więcej niż jedno działanie niepożądane

Z powyższych danych wynika, że w badaniu VISTA odsetek chorych, u których w okresie leczenia wystąpiły działania niepożądane związane z zaburzeniami układu nerwowego (neuropatia czuciowa, nerwoból, zawroty głowy) oraz powyższe działania występujące w stopniu 3 były wyraźnie większe w grupie leczonej bortezomibem podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w porównaniu do tego odsetka w grupie melfalanu i prednizonu. Największą różnicę pomiędzy analizowanymi odsetkami obserwowano w przypadku neuropatii



czuciowej: 44% dla VMP oraz 5% dla MP oraz neuropatii czuciowej w stopniu 3: VMP - 13% oraz MP - 0%.

Powyższe działania niepożądane występujące w stopniu 4 nie zaobserwowano w grupie melfalanu i prednizonu, natomiast w grupie bortezomibu skojarzonego z melfalanem i prednizonem odnotowano 1 przypadek neuropatii czuciowej oraz 2 przypadki nerwobólu.

W tabeli poniżej przedstawiono dla tego punktu końcowego obliczone ilorazy szans oraz parametry NNH.

**Tabela 74.**

**Obliczone wartości ilorazów szans oraz parametrów NNH wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem nerwowym; VMP vs MP (VISTA)**

Badanie	Działania niepożądane	Ogółem		Stopień 3		Stopień 4	
		OR* (95% CI)	NNH (95% CI)	OR* (95% CI)	NNH (95% CI)	OR* (95% CI)	NNH (95% CI)
VISTA (II A)	Czuciowa neuropatia czuciowa	16,04 (9,17; 29,55)	3 (3; 3)	98,70 (12,49; ∞) <sup>^^</sup>	-	7,32 (0,15; 369,13) <sup>^</sup>	-
	Nerwoból	36,69 (14,88; 116,41)	3 (3; 4)	30,15 (4,91; 1236,59)	13 (9; 19)	7,35 (0,46; 117,69) <sup>^</sup>	-
	Zawroty głowy	1,60 (1,00; 2,57)	19 (10; 328)	7,06 (0,90; 319,25)	-	-	-
	Parestezje	3,27 (1,74; 6,45)	12 (8; 22)	13,12 (1,18; ∞) <sup>^^</sup>	-	-	-

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Obliczone metodą Peto

<sup>^^</sup>Obliczone metodą M-H\* (Mantela-Heanszla z korektą

Obliczone ilorazy szans wynoszą 16,04 (95% CI: 9,17; 29,55), 36,69 (95% CI: 14,88; 116,41), 1,60 (95% CI: 1,00; 2,57) oraz 3,27 (95% CI: 1,74; 6,45) odpowiednio dla neuropatii czuciowej, nerwobólu, zawrotów głowy oraz parestezji. Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść melfalanu i prednizonu. W związku z tym szansy wystąpienia w okresie leczenia neuropatii czuciowej, nerwobólu, zawrotów głowy oraz parestezji w grupie VMP są odpowiednio 16,04, 36,69, 1,60 oraz 3,27 razy większe od tej szansy w grupie MP. Parametry NNH wynoszą 3 (95% CI: 3; 3), 3 (95% CI: 3;4), 19 (95% CI: 10; 328) oraz 12 (8; 22) odpowiednio dla neuropatii czuciowej, nerwobólu, zawrotów głowy oraz parestezji. Zatem lecząc 3, 3, 19 oraz 12 pacjentów VMP zamiast MP przez okres 54 tyg., należy spodziewać się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia odpowiednio neuropatii czuciowej, nerwobólu, zawrotów głowy oraz parestezji.

W przypadku działań niepożądanych związanych z układem nerwowym w stopniu trzecim, jedynie w przypadku czuciowej neuropatii obwodowej, nerwobólu oraz parestezji ilorazy



szans są statystycznie istotne i wynoszą odpowiednio 98,70 (95% CI: 12,49; ∞), 30,15 (95% CI: 4,91; 1236,59) oraz 13,12 (95% CI: 1,18;∞) na korzyść melfalanu i prednizonu. Dodatkowo należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Oceniane działania niepożądane występujące w 4 stopniu toksyczności nie wykazały istotności statystycznej.

### **8.5.13 Pozostałe działania niepożądane**

W próbie klinicznej VISTA analizowano wystąpienie w okresie leczenia pozostałych działań niepożądanych. Do najczęściej obserwowanych zaliczono wystąpienie gorączki oraz zmęczenia.

Szczegółowe dane o liczbach i odsetkach pacjentów omawianego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.



Tabela 75.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły pozostałe działania niepożądane, VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Działania niepożądane	n (%)					
		Ogółem		Stopień 3		Stopień 4	
		VMP N=340	MP N=337	VMP N=340	MP N=337	VMP N=340	MP N=337
VISTA (II A)*	Gorączka	99 (29)	64 (19)	8 (2)	6 (2)	2 (1)	2 (1)
	Zmęczenie	98 (29)	86 (26)	23 (7)	7 (2)	2 (1)	0
	Anoreksja	77 (23)	34 (10)	9 (3)	4 (1)	1 (<1)	0
	Astenia	73 (21)	60 (18)	20 (6)	9 (3)	1 (<1)	0
	Kaszel	71 (21)	45 (13)	0	2 (1)	0	0
	Bezsennaść	69 (20)	43 (13)	1 (<1)	0	0	0
	Obrzęki obwodowe	68 (20)	34 (10)	2 (1)	0	0	0
	Wysypka	66 (19)	24 (7)	2 (1)	1 (<1)	0	0
	Ból pleców	58 (17)	62 (18)	9 (3)	11 (3)	1 (<1)	1 (<1)
	Duszność	50 (15)	44 (13)	11 (3)	5 (1)	2 (1)	3 (1)
	Hipokaliemia	44 (13)	25 (7)	19 (6)	8 (2)	3 (1)	2 (1)
	Ból stawów	36 (11)	50 (15)	4 (1)	2 (1)	0	1 (<1)
	Zakrzepica żył głębokich	4 (1)	6 (2)	3 (1)	2 (1)	0	0

\*Uwzględnieni pacjenci mogli mieć więcej niż jedno działanie niepożądane

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa zamieszczone w badaniu VISTA wskazują na częstsze występowanie działań niepożądanych w grupie otrzymującej VMP w porównaniu z grupą MP. W grupie pacjentów stosujących bortezomib podawany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem najczęściej występującymi działaniami niepożdanymi były gorączka (29%), zmęczenie (29%) oraz jadłowstręt (23%). U chorych leczonych melfalanem i prednizonem do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczono tylko zmęczenie (26%). Powyższe działania niepożądane występowały bardzo rzadko w stopniach 3 oraz 4 i były porównywalne w obu grupach terapeutycznych.

W poniższej tabeli zamieszczono obliczone dla omawianych punktów końcowych wartości ilorazów szans oraz parametrów NNH.



Tabela 76.

Obliczone wartości ilorazów szans oraz parametrów NNH wystąpienia pozostałych działań niepożądanych; VMP vs MP (VISTA)

Badanie	Działania niepożądane	Ogółem		Stopień 3		Stopień 4	
		OR* (95% CI)	NNH (95% CI)	OR* (95% CI)	NNH (95% CI)	OR* (95% CI)	NNH (95% CI)
VISTA (II A)	Gorączka	1,75 (1,21; 2,55)	10 (7; 27)	1,33 (0,40; 4,70)	-	0,99 (0,14; 7,07) <sup>^</sup>	-
	Zmęczenie	1,18 (0,83; 1,68)	-	3,42 (1,39; 9,56)	22 (13; 60)	7,35 (0,46; 117,69) <sup>^</sup>	-
	Anoreksja (jadłowstręt)	2,61 (1,66; 4,16)	8 (6; 15)	2,26 (0,62; 10,15)	-	7,32 (0,15; 369,13) <sup>^</sup>	-
	Astenia	1,26 (0,85; 1,88)	-	2,28 (0,97; 5,76)	-	7,32 (0,15; 369,13)	-
	Kaszel	1,71 (1,12; 2,64)	14 (8; 54)	0,13 (0,01; 2,14) <sup>^</sup>	-	-	-
	Bezsennaść	1,74 (1,13; 2,7)	14 (8; 52)	7,32 (0,15; 369,13) <sup>^</sup>	-	-	-
	Obrzęki obwodowe	2,23 (1,4; 3,58)	11 (7; 22)	7,35 (0,46; 117,69)	-	-	-
	Wysypka	3,14 (1,88; 5,39)	9 (6; 14)	1,93 (0,20; 18,66) <sup>^</sup>	-	-	-
	Ból pleców	0,91 (0,60; 1,38)	-	0,81 (0,29; 2,17)	-	0,99 (0,06; 15,88) <sup>^</sup>	-
	Duszność	1,15 (0,72; 1,82)	-	2,22 (0,70; 8,23)	-	0,66 (0,11; 3,85) <sup>^</sup>	-
	Hipokaliemia	1,86 (1,08; 3,25)	19 (10; 102)	2,43 (0,999; 6,52)	-	1,48 (0,26; 8,60) <sup>^</sup>	-
	Ból stawów	0,68 (0,42; 1,10)	-	1,94 (0,39; 9,67) <sup>^</sup>	-	0,13 (0,003; 6,76) <sup>^</sup>	-
Zakrzepica żył głębokich	0,66 (0,14; 2,80)	-	1,48 (0,26; 8,60) <sup>^</sup>	-	-	-	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Obliczono metodą Peto

Obliczone wartości ilorazów szans w przypadku wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych: gorączki, jadłowstrętu, kaszlu, bezsenności, obrzęków obwodowych, wysypki oraz hipokaliemii są znamienne statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji. Jednakże biorąc pod uwagę wysoką górną granicę przedziału ufności parametrów NNH większość z wyżej wymienionych działań niepożądanych jest nie istotnych z klinicznego punktu widzenia. Jedynie wystąpienie wysypki z parametrem NNH równym 9 (95% CI: 6; 14) świadczy o istotności klinicznej powyższego działania niepożądanego.





W przypadku działań niepożądanych występujących w stopniu 3 i 4 jedynie w przypadku zmęczenia w stopniu 3 wykazano znamienność statystyczną. Otrzymany wynik jest znamienny statystycznie na korzyść melfalanu i prednizonu. Mimo to nie jest istotny z klinicznego punktu widzenia.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]





[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 103.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
		[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
		[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



## 12 DODATKOWE DANE DOTYCZĄCE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU VMP

W procesie wyszukiwania odnaleziono dodatkowo [redacted] dla pacjentów uczestniczących we włączonych do analizy głównej badaniu VISTA.

Analiza *post-hoc* Delforge 2011 została przeprowadzona w celu oceny klinicznej choroby kości w trakcie leczenia VMP oraz MP pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim.

Celem subanalizy Dimopoulos 2011 była ocena częstości występowania neuropatii obwodowej (PN) oraz analiza jej potencjalnych czynników ryzyka związana z przyjmowaniem VMP przez pacjentów chorujących na nowozdiagnozowanego szpiczaka mnogiego.

W badaniu Richardson 2011 została przeprowadzona analiza *post-hoc*, w której oceniono wpływ zastosowania ESA na ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz wpływ ESA lub transfuzji RBC na czas do wystąpienia progresji choroby i całkowitego przeżycia.

W publikacji do badania VISTA dokonano oceny klinicznej choroby kości. Ponadto, podano analizie zmiany aktywności fosfatazy alkalicznej oraz ich związek na uzyskanie odpowiedzi na leczenie przez pacjentów leczonych VMP lub MP. Ponadto, analizowano podgrupę pacjentów ze zmianami DKK-1 (Dickkopf-1 inhibitor różnicowania osteoblastów) w surowicy. Białko DKK-1 było prospektywnie analizowane po podaniu pojedynczej dawki bortezomibu.

Szczegółowe informacje na temat charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania VISTA kryteriów włączenia i wykluczenia z badania VISTA oraz charakterystykę interwencji zamieszczono w rozdziale 8.2 oraz 8.3.

Łącznie włączono do analizy 154 pacjentów ze zmianami DKK-1 (78 w grupie VMP oraz 76 w grupie MP). Wyodrębniona subpopulacja pacjentów z DKK-1 była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Nieznaczne różnice zaobserwowano w stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS: II i III (odpowiednio: 53% i 32% -VMP i 46% i 28%-MP). Dodatkowo, więcej pacjentów z grupy VMP w badaniu początkowym miało zmiany w kościach (64% vs 53%-MP).

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane związane z chorobą kości.



Tabela 134.

Działania niepożądane związane z chorobą kości

Parametr		
	VMP	MP
	Progresja choroby	Progresja choroby
Liczebność populacji, N	101	152
Progresja choroby z powodu pogorszenia się choroby kości, n (%)	3 (3)	17 (11)
Liczebność populacji, N	Ogółem	Ogółem
Terapia współistniejąca: stosowanie bifosfonianów*	249 (73)	277 (82)
Działania niepożądane związane z układem szkieletowym <sup>Λ</sup> , n (%)	13 (4)	17 (5)
Hiperkalcemia, n (%)	7 (2)	12 (4)
Radioterapia, n (%)	12 (3)	26 (8)

\*Włączając pacjentów, którzy otrzymywali bifosfoniany na początku badania; <sup>Λ</sup>Włączając pacjentów ze złamaniem patologicznym, z uciskiem rdzenia kręgowego, z nową osteolizą oraz z werbroplastyką.

Częstość stosowania terapii współistniejącej (bifosfoniany) była niższa w grupie VMP (73%) w porównaniu do grupy MP (83%). Ponadto, progresja choroby z powodu pogorszenia się choroby kości również była wyższa w grupie MP. Występowanie działań niepożądanych związanych z układem szkieletowym było porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi, przy czym należy zaznaczyć, iż częstość hiperkalcemii była znamienne wyższa w grupie MP (4%) w porównaniu do grupy VMP (2%). Z datą odcięcia 16 marzec 2009 r. radioterapię otrzymało 8% pts. z grupy MP oraz 3% pts. z grupy VMP.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż wzrost średniego ALP w trakcie leczenia był bardziej widoczny oraz trwalszy w grupie VMP niż MP. Mediana maksymalnej procentowej wartości ALP wzrastała w czasie leczenia i była wyższa w ramieniu VMP w porównaniu do ramienia MP wśród wszystkich pacjentów włączonych do badania (49,7% vs. 30,3%) oraz także u chorych ze zmianami kości (49,3% vs. 27,9%). Wykazano, iż wzrost ALP był związany z odpowiedzią na leczenie VMP oraz MP. Wśród pacjentów leczonych VMP znamienne różnice w procentowym wzroście ALP zaobserwowano u pacjentów, którzy osiągnęli: CR lub PR vs. NR (brak odpowiedzi na leczenie)[p=0,01]; CR vs. PR (p=0,0006) oraz CR vs. NR (p=0,38). Średni maksymalny wzrost ALP w odpowiedzi na leczenie był wyższy w grupie VMP niż MP, zarówno u pacjentów, którzy osiągnęli CR (68,7% vs. 43,9%) jak i PR (41,5% vs. 31,2%). Podobne wyniki uzyskano w grupie chorych z uszkodzeniami kości. Dodatkowo, w badaniu *Delforge 2011* przeanalizowano związek pomiędzy zmianami w ALP a odpowiedzią na leczenie. Dowiedziono, iż największy maksymalny wzrost ALP był silnie związany z osiągnięciem przez pacjentów CR (p≤ 0,001) oraz CR/PR (p≤0,01). Ponadto, wykazano, iż mediana DKK-1 zmniejszyła się w gru-



pie VMP o 694,4 pg/mL oraz zwiększyła się w grupie MP o 1273,3 pg/mL. Dostępne dane radiologiczne wykazały dowody na gojenie się kości u 6 z 11 pacjentów leczonych VMP, którzy osiągnęli najlepsze odpowiedzi na leczenie: u 3 pts. z CR, u 1 pt. z PR, oraz u 2 pts. ze stabilizacją choroby.

Przeprowadzona analiza *post-hoc* sugeruje pozytywny wpływ bortezomibu na metabolizm kości i potencjalnie gojenie się kości w szpiczaku mnogim.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikację do badania VISTA w której analizowano częstość występowania neuropatii obwodowej (PN) oraz jej potencjalne czynniki ryzyka związane z przyjmowaniem VMP przez pacjentów chorujących na nowodiagnozowanego szpiczaka mnogiego. Za datę odcięcia danych związanych z oceną neuropatii obwodowej celem przeprowadzenia powyższej analizy uznano marzec 2009.

Szczegółowe informacje na temat charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania VISTA kryteriów włączenia i wykluczenia z badania VISTA oraz charakterystykę interwencji zamieszczono w rozdziale 7.2; i 7.3.

W tabeli poniżej przedstawiono podział neuropatii obwodowej w zależności od charakterystyki wyjściowej pacjentów.

**Tabela 135.**  
**Charakterystyka wyjściowa**

Parametry	Neuropatia obwodowa %		
	Ogółem	Stopień $\geq 2$	Stopień $\geq 3$
	Wiek <75/ $\geq 75$ lat	47/46	32/31
Płeć: Męska/Żeńska	48/46	31/33	12/14
Rasa: Biała/Azjatycka/Inna	48/36/43	33/18/43	13/12/14
Region: Północna Ameryka/Europa/Inne	56/46/41	31/33/23	9/14/10
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS: I/II/III	48/50/41	38/36/24	14/16/9
Typ szpiczaka: IgG/IgA/Inny	48/51/33	38/36/24	14/16/9
Masa ciała: Prawidłowa/Nadwaga/Otyłość	42/49/55	26/33/42	10/13/21
Klirens kreatyniny: $\leq 30/31-60/>60$ ml/min	42/49/45	37/33/31	21/12/13
Stopień sprawności w skali Karnofsky'ego: $\leq 70/80/\geq 90\%$	44/45/51	29/28/38	12/14/15



Parametry	Neuropatia obwodowa %		
	Ogółem	Stopień ≥2	Stopień ≥3
	Historia choroby neurologicznej: tak/nie	62/43	43/30
Jakakolwiek neuropatia: tak/nie	67/44	50/30	24/12
Neuropatia czuciowa: tak/nie	61/45	55/30	26/12
Neuropatia czuciowa: tak/nie	63/46	25/32	0/14
Cukrzyca: tak/nie	46/47	33/32	23/12
Zaparcia: tak/nie	53/45	36/31	10/14
Duszności: tak/nie	51/46	29/33	11/14

W próbie klinicznej analizowano zależność pomiędzy częstością występowania neuropatii obwodowej, a odpowiedzią na leczenie. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 136.  
Występowanie neuropatii obwodowej, a odpowiedź na leczenie

Parametr	Ogółem	Najlepsza odpowiedź na leczenie			
		CR	PR	NR	
		Liczba pacjentów, N	340	102	136
Mediana skumulowanej dawki bortezomibu, mg/m <sup>2</sup>	38,4	44,6	41,7	15,6	
Mediana skumulowanej dawki bortezomibu do wystąpienia pierwszych objawów wystąpienia neuropatii obwodowej, mg/m <sup>2</sup>	Neuropatia obwodowa ogółem	16,3	16,0	15,5	17,8
	Neuropatia obwodowa ≥ stopnia 2	19,5	21,1	20,8	18,1
	Neuropatia obwodowa ≥ stopnia 3	20,2	25	19,5	18,2
Neuropatia obwodowa, n (%)	Neuropatia obwodowa ogółem	159 (47)	54 (53)	78 (57)	27 (26)
	Neuropatia obwodowa ≥ stopnia 2	109 (32)	36 (35)	55 (40)	18 (18)
	Neuropatia obwodowa ≥ stopnia 3	45 (13)	11 (11)	25 (18)	9 (9)

CR-całkowita odpowiedź na leczenie, PR-częściowa odpowiedź na leczenie, NR-brak odpowiedzi na leczenie





Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż incydenty neuropatii obwodowej wystąpiły u ponad połowy pacjentów (53%), którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie. Ponadto, u 57% pts., którzy uzyskali CR oraz u 26% pts. u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie. Porównywalny trend zaobserwowano u pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa stopnia 2 i 3. Pacjenci, którzy uzyskali CR i PR kontynuowali leczenie VMP dłużej niż pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. Nie odnotowano różnic w skumulowanej dawce bortezomibu do wystąpienia pierwszych objawów neuropatii obwodowej stopnia 2 i 3.

Incydenty PN wystąpiły u 85% pts., którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie, vs 71%, u pacjentów, u których nie rozwinęła się PN w trakcie leczenia. U 8% pts. z brakiem odpowiedzi na leczenie wystąpiła PN. Mediana TTP była dłuższa u pacjentów, u których wystąpiła PN w porównaniu do chorych bez PN.

Ponadto, związek pomiędzy przyjmowaniem bortezomibu a występowaniem PN miał charakter odwracalny. Z datą odcięcia na dzień 16 marca 2009 r. (aktualizacja analizy do badania VISTA), 79% zdarzeń PN poprawiła się o przynajmniej jeden stopień toksyczności wg NCI CTCAE z medianą równą 1,9 msc. oraz 60% przypadków PN doświadczyło „completely resolved” (definiowane jako powrót PN do poziomu z wartości początkowej u pts. z istniejącą wcześniej PN stopnia 1 oraz brak PN u wszystkich innych pacjentów) z medianą czasu równą 5,7 msc. Częstość występowania PN była zbliżona u pacjentów, którzy odpowiedzieli i nie odpowiedzieli na leczenie.

W publikacji [redacted] analizowano przypadki neuropatii obwodowej, które wystąpiły podczas terapii VMP. Poniżej zestawiono dane dotyczące omawianych punktów końcowych.

**Tabela 137.**

**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa w trakcie leczenia VMP [redacted]**

Badanie	Działanie niepożądane	n (%)				
		Ogółem	Stopień 3	Rezygnacja z leczenia VMP	Wybiórcza rezygnacja z leczenia bortezomibem <sup>Δ</sup>	Redukcja dawki bortezomibu
[redacted]	<b>Neuropatia obwodowa NEC*</b>	159 (47)	45 (13)	11 (3)	39 (11)	76 (22)
	<b>Neuropatia obwodowa</b>	11 (3)	0	0	1 (<1)	3 (1)
	<b>Neuropatia ruchowa</b>	20 (6)	7 (2)	0	4 (1)	7 (2)
	<b>Neuropatia czuciowa</b>	151 (44)	44 (13)	11 (3)	36 (11)	71 (21)

\*Neuropatia obwodowa niesklasyfikowana; uwzględnieni pacjenci mogli mieć więcej niż jeden rodzaj neuropatii;

<sup>Δ</sup> Dalsza kontynuacja leczenia MP bez bortezomibu



U 47% pts. zarejestrowano incydenty neuropatii obwodowej podczas trwania leczenia, w tym u 64% pts. PN stopnia 2 oraz u 13% pts. PN stopnia 3. Z powodu wystąpienia przypadków neuropatii obwodowej redukcję bortezomibu odnotowano u 22 pts. Dalszą kontynuację leczenia MP bez bortezomibu kontynuowało 11 pts. Najczęściej obserwowanym rodzajem neuropatii była neuropatia czuciowa, którą doświadczyło 44% pts.

Dodatkowo, w badaniu VISTA przeanalizowano związek pomiędzy potencjalnymi czynnikami ryzyka (m.in. historia choroby pacjentów potencjalnie związana z neuropatią). Analiza została przeprowadzona za pomocą wieloczynnikowej regresji krokowej Cox przy istotności statystycznej równej  $p = 0,2$ . Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 138.**  
Czynniki ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej

Czynniki ryzyka				
		Hazard względny	SE	P-value
Jakakolwiek neuropatia obwodowa	Wcześniejsza neuropatia: tak vs nie	1,785	0,3796	0,0065
	Region: Ameryka Północna vs Europa	2,116	0,5482	0,0038
	Typ szpiczaka: inne vs IgG	0,620	0,1831	0,11
	Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS: III vs I	0,770	0,1344	0,13
	Zaparcia: tak vs nie	1,277	0,2361	0,19
Neuropatia obwodowa $\geq$ stopnia 2	Wcześniejsza neuropatia czuciowa: tak vs nie	2,205	0,5916	0,0032
	Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS: III vs I	0,543	0,1270	0,009
	Nadwaga/otyłość: tak vs nie	1,597	0,3354	0,026
	Klirens kreatyniny w mL/min: $>60$ vs $\leq 60$	1,501	0,3132	0,052
	Zaparcia: tak vs. nie	1,365	0,3027	0,16
	Stopień sprawności w skali Karnofsky'ego: 80% vs $\geq 90\%$	0,740	0,1664	0,18
Neuropatia obwodowa $\geq$ stopnia 3	Wcześniejsza neuropatia czuciowa: tak v. nie	2,438	0,9557	0,023
	Cukrzyca: tak vs nie	2,08	0,7814	0,051
	Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS: III vs I	0,584	0,2043	0,12



Przeprowadzona analiza wykazała, iż u pacjentów u których w historii choroby odnotowano wcześniej neuropatię wykazano, iż może być ona potencjalnym czynnikiem wystąpienia jakiegokolwiek neuropatii obwodowej, (HR = 1,785; p = 0,0065); neuropatii stopnia 2 (HR = 2,205, p = 0,0032) oraz neuropatii stopnia 3 (HR = 2,438, p = 0,023). Ponadto, region mógl być czynnikiem ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek neuropatii obwodowej. Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS miał znaczenie w przypadku wystąpienia neuropatii obwodowej stopnia 2, natomiast nie miał on znaczenia dla wystąpienia incydentów, jakiegokolwiek neuropatii oraz neuropatii obwodowej stopnia 3.

Wśród pacjentów, którzy doświadczyli neuropatię obwodową, czas do wystąpienia pierwszych objawów PN wynosił 2,3 msc., w tym medianą czasu dla PN stopnia 2 równą (3,9 msc.) oraz dla PN stopnia 3 wynoszącą (3,2 msc.). Mediana skumulowanej dawki bortezomibu u pacjentów, którzy doświadczyli PN wynosiła 38,0 mg/m<sup>2</sup>. Pierwsze objawy pojawiały się po podaniu 4 cyklu (159 pts.). Pomiędzy 1-4 cyklem objawy wystąpiły u 145 pts., natomiast pomiędzy 5-9 cyklem wyłącznie u 32 pts. Zaznaczono, iż częstość występowania incydentów PN była zależna od dawki bortezomibu i osiąga poziom stabilizacji przy dawce 45 mg/m<sup>2</sup>.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono publikację [redacted] w której analizowano wpływ ocenianych interwencji (VMP vs MP) na występowanie hematologicznych działań niepożądanych u pacjentów włączonych do badania VISTA. Dodatkowo, przeprowadzono analizę, w której wyodrębniono subpopulację pacjentów, którzy oprócz leczenia standardowego otrzymywali środki stymulujące erytropoezę (ang. *erythropoiesis stimulating agents* - ESA) lub przeprowadzono u nich transfuzję erytrocytów (RBC). Głównym celem analizy post-hoc była ocena wpływu zastosowania ESA na ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz wpływ ESA lub transfuzji RBC na czas wystąpienia progresji choroby (TTP) i całkowitego czasu przeżycia (OS). Za daty odcięcia danych celem przeprowadzenia powyższej analizy statystycznej uznano: 25 kwiecień 2008 - ocena toksyczności hematologicznej r., 15 czerwiec 2007 r. - ocena wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych; 16 marzec – ocena TTP; 18 marzec 2009 – ocena OS. Analiza wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych była oceniana w czasie stosowania ESA.

Głównymi kryteriami włączenia do poniższej analizy były następujące wyniki badań laboratoryjnych na 14 dni przed randomizacją: poziom płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/L$  lub  $\geq 70 \times 10^9/L$  jeśli trombocytopenia została uznana za główną przyczynę spowodowania przenikania choroby do szpiku kostnego; poziom hemoglobiny  $\geq 8$  g/dL; bezwzględna liczba neutrofilii ANC  $\geq 1,0 \times 10^9/L$ . Ponadto, wcześniejsze transfuzje RBC oraz stosowanie ESA były dozwolone



podczas trwania badania. W szczególności, gdy pacjent otrzymywał ESA w trakcie włączenia do badania lub jeśli poziom hemoglobiny wynosił <110 g/l.

Charakterystykę pacjentów włączonych do badania z podziałem ze względu na stosowanie środków stymulujących erytropoezę (ESA), przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 139.**  
Charakterystyka wyjściowa subpopulacji pacjentów włączonych do badania

Parametry					
		VMP		MP	
		ESA	Brak ESA	ESA	Brak ESA
Liczebność populacji, N		102	238	131	208
Mediana wieku w latach		73	71	72	71
Pacjenci ≥ 75 r.ż., n (%)		39*(38)	67*(28)	47*(36)	54*(26)
Mężczyźni, n (%)		54* (53)	119*(50)	64 *(49)	104 *(50)
Stopień sprawności w skali Karnofsky'ego ≤ 70 %, n (%)		32*(31)	90*(38)	35*(27)	77*(37)
Typ szpiczaka, n (%)	IgG	65*(64)	152*(64)	87*(66)	125*(60)
	IgA	22*(22)	62*(26)	32*(24)	58*(28)
	łańcuch lekki	11*(11)	17*(7)	11*(8)	15*(7)
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, n (%)	I	23 *(23)	40*(17)	22*(17)	42*(20)
	II	44 (43)	117*(49)	63*(48)	98*(47)
	III	35*(34)	81*(34)	46*(35)	69*(33)
Mediana stężenia β <sub>2</sub> -mikroglobuliny w surowicy, mg/l		4,4	4,1	4,3	4,4
Stężenie β <sub>2</sub> -mikroglobuliny w surowicy, n (%)	<2,5 mg/l	12*(12)	29*(12)	15*(11)	25*(12)
	2,5 – 5,5 mg/l	57*(56)	131*(55)	74*(56)	115*(55)
	> 5,5 mg/l	33*(32)	79*(33)	43*(33)	69*(33)
Mediana stężenia albuminy w g/l		3,4	3,3	3,3	3,3
Poziom albumin, n (%)	< 3,5 g/dl	56*(55)	140*(59)	85*(65)	125*(60)
Mediana stężenia klirensu kreatyniny (ml/min)		55,41	60,16	58,05	57,96
Klirens kreatyniny, n (%)	< 30 ml/min	11*(11)	5*(2)	7*(5)	6*(3)
	30–60 ml/min	53*(52)	110*(46)	66*(50)	104*(50)



Parametry					
		VMP		MP	
		ESA	Brak ESA	ESA	Brak ESA
	>60 ml/min	38*(37)	121*(51)	59*(45)	96*(46)
Mediana liczby płytek krwi x 10 <sup>9</sup> /l (zakres)		229,5 (68-441)	218 (983-515)	221 (33-387)	224 (67-526)
Mediana liczby neutrofilów x 10 <sup>9</sup> /l (zakres)		2,9 (0,9-13,9)	3 (1,0-15,1)	3,1 (0,6-8,3)	3,1 (0,9-13,5)
Mediana liczby białych płytek krwi x 10 <sup>9</sup> /l (zakres)		5,2 (2,0-13,5)	5,3 (1,8-17,7)	5,6 (1,7-11,7)	5,6 (1,8-14,3)
Mediana stężenia hemoglobiny w g/l (zakres)		102,0 (64-140)	106,0 (77-159)	101,0 (75-140)	108 (73-165)
Mediana stężenia hemoglobiny przed zastosowaniem ESA w g/l (zakres)		97,5 (67-121) <sup>^</sup>	-	9,1 (66-120) <sup>^</sup>	-
Parametry		Transfuzja RBC N=87	Brak transfuzji RBC N=253	Transfuzja RBC N=117	Brak transfuzji RBC N=220
Mediana liczby płytek krwi x 10 <sup>9</sup> /l (zakres)		215,5 (81-379)	225,5 (68-513)	203 (33-519)	233,4 (74-587)
Mediana liczby neutrofilów x 10 <sup>9</sup> /l (zakres)		2,9 (1,0-7,7)	3,0 (0,9-15,1)	2,8 (0,6-8,6)	3,2 (0,9-13,5)
Mediana liczby białych płytek krwi x 10 <sup>9</sup> /l (zakres)		4,9 (2,1-13,6)	5,5 (1,8-17,7)	5,1 (1,7-11,9)	5,9 (1,8-14,3)
Mediana stężenia hemoglobiny w g/l (zakres)		94 (64-141)	107 (79-159)	97 (75-140)	110 (73-165)
Mediana stężenia hemoglobiny przed zastosowaniem ESA w g/l (zakres)		85 (47-133) <sup>^</sup>	-	77 (49-120) <sup>^</sup>	-

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;<sup>^</sup>ESA: n=102 w grupie VMP oraz n=131 w grupie MP; transfuzja RBC: n=87 w grupie VMP oraz n=117 w grupie MP.

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż charakterystyki wyjściowe pacjentów nie różniły się między sobą w obrębie obu ramion terapeutycznych.

W publikacji [redacted] oceniono wpływ z zastosowania ESA lub przeprowadzenia przetoczenia RBC na czas do wystąpienia progresji choroby oraz całkowitego czasu przeżycia. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.



Tabela 140.

Punkty końcowe dotyczące skuteczności VMP vs. MP w subpopulacjach pacjentów włączonych do badania

Parametry		[REDACTED]			
		VMP		MP	
		ESA n=102	Brak ESA n=238	ESA n=131	Brak ESA n=206
Mediana czasu do progresji choroby (95% CI)		19,9 (18,9; NF)	NF (18,3; NF)	15,0 (13,5; 21,8)	17,5 (14,7; 19,0)
Całkowity czas przeżycia, % (95% CI)	Wskaźnik 1-roczy	92,0 (84,6; 95,9)	87,1 (82,1; 90,8)	15,0 (13,5; 21,8)	17,5 (14,7; 19,0)
	Wskaźnik 2-roczy	83,9 (75,1; 89,8)	74,9 (68,7; 80,1)	71,8 (63,1; 78,8)	66,7 (59,6; 72,9)
	Wskaźnik 3-roczy	69,5 (58,7; 78,0)	68,1 (61,4; 73,9)	59,3 (49,5; 67,9)	50,4 (42,8; 57,5)
Parametry		VMP (N=340)		MP (N=337)	
		Transfuzja RBC n=87	Brak transfuzji RBC n=253	Transfuzja RBC n=117	Brak transfuzji RBC n=220
Mediana czasu do progresji choroby (95% CI)		NF (24,0; NF)	21,7 (18,9; NF)	14,1 (10,8; 16,6)	18,0 (15,2; 20,0)
Całkowity czas przeżycia	Wskaźnik 1-roczy	79,9 (69,7; 87,0)	91,5 (87,3; 94,4)	69,6 (60,3; 77,2)	88,2 (83,0; 91,9)
	Wskaźnik 2-roczy	68,9 (57,7; 77,6)	80,6 (75,1; 85,1)	56,2 (46,6; 64,8)	75,6 (69,1; 80,8)
	Wskaźnik 3-roczy	57,0 (45,0; 67,3)	72,3 (66,0; 77,7)	42,1 (32,6; 51,2)	60,7 (53,1; 67,4)

NF - not estimable (nieoszacowane)

Dane zamieszczone w powyższej tabeli wskazują, iż mediana czasu do wystąpienia progresji choroby w subpopulacji pacjentów otrzymujących ESA była wyższa w grupie VMP (19,9 msc.) w porównaniu do pacjentów otrzymujących MP (15,0 msc.). Autorzy badania [REDACTED] nie wykazali wpływu z zastosowania ESA na czas do wystąpienia progresji choroby [HR = 1,03 (95% CI: 0,763; 1,390); p = 0,8478] oraz na całkowity czas przeżycia [HR = 0,945 (95% CI: 0,714; 1,250); p = 0,6907]. 1, 2, 3 -roczne wskaźniki OS były porównywalne pomiędzy analizowanymi subpopulacjami pacjentów (ESA lub brak ESA) w każdej z ocenianych grup interwencyjnych. W przypadku pacjentów, u których przeprowadzono transfuzje RBC, czas do wystąpienia progresji choroby był krótszy w porównaniu do pacjentów, u których nie zastosowano transfuzji. Jednak obliczony przez autorów badania hazard względny nie wykazał znamienności statystycznej wyników [HR = 1,329 (95% CI: 0,979; 1,803); p = 0,0678].



W grupie MP mediana czasu TTP była krótsza u pacjentów u których przeprowadzono transfuzję (14,1 msc.) w porównaniu do grupy jej nie otrzymującej (18,0 msc.). W grupie VMP mediana TTP była porównywalna pomiędzy analizowanymi subpopulacjami. Wykazano znamienne wpływy transfuzji RBC na całkowity czas przeżycia [HR = 1,789 (95% CI: 1,368; 2,333); p = 0,0001]. 1, 2, 3-roczone wskaźniki OS były niższe w grupie otrzymującej transfuzję RBC w porównaniu do grupy u której nie dokonano przetoczenia RBC. W analizowanym badaniu klinicznym oceniano hematologiczne działania niepożądane. Dokładne dane na temat ww. punktów końcowych przedstawiono poniżej.

**Tabela 141.**  
Hematologiczne działania niepożądane zarejestrowane w trakcie leczenia; VMP vs MP

Działania niepożądane			
		VMP [N = 340]	MP [N = 337]
Trombocytopenia, n (%)	Ogółem	181 (53)	160 (47)
	Stopień 3	130 (38)	104 (31)
	Redukcja dawki <sup>^</sup>	8 (2)/27 (8)	22 (7)
	Rezygnacja	12 (4)	20 (6)
Transfuzja płytek krwi, n (%)		43 (13)	33 (10)
Neutropenia, n (%)	Ogółem	165 (49)	156 (46)
	Stopień 3	137 (40)	128 (38)
	Redukcja dawki <sup>^</sup>	6 (2)/18 (5)	24 (7)
	Rezygnacja	0	7 (2)
Stosowanie G-CSF, n (%)		71 (21)	78 (23)
Anemia, n (%)	Ogółem	149 (44)	188 (56)
	Stopień 3	63 (19)	92 (27)
	Redukcja dawki <sup>^</sup>	2 (1)/1 (<1)	3 (1)
	Rezygnacja	2 (1)	7 (2)
Transfuzje RBC, n (%)		87 (26)	117 (35)
Limfopenia, n (%)	Ogółem	84 (25)	58 (17)
	Stopień 3	68 (20)	37 (11)
	Redukcja dawki <sup>^</sup>	0/1 (<1)	1 (<1)
	Rezygnacja	0	1 (<1)

<sup>^</sup>Redukcja dawki bortezomibu/melfalanu w ramieniu VMP oraz redukcja dawki melfalanu w ramieniu MP



Częstość występowania trombocytopenii, trombocytopenii stopnia 3 oraz limfopenii była nieznacznie wyższa w grupie VMP w porównaniu do grupy otrzymując MP, przy czym autorzy publikacji zwracają uwagę, iż występowanie krwawień stopnia 3 była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Transfuzje płytek również nieznacznie częściej występowały w grupie VMP w porównaniu do grupy otrzymującej MP (13% vs 10%). Częstość występowania neutropenii oraz stosowanie G-CFS była zbliżona pomiędzy grupami terapeutycznymi. Zarejestrowano znacznie mniej incydentów anemii w grupie VMP (44%) w porównaniu do grupy MP (56%). Zaznaczono, iż poziom hemoglobiny u wszystkich pacjentów wzrósł z wartości początkowej: 104 g/l do 110 g/l w grupie VMP oraz z 106 g/l do 115 g/l w grupie MP. Jak podają badacze, częstość występowania komplikacji trombolitycznych była niska w obu grupach terapeutycznych (2%) oraz nie była zależna od stosowania ESA. W przypadku zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej również częstość występowania była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami i wahała się na poziomie od 1% do 2% (niezależnie od zastosowania terapii ESA lub przy jej braku).

Zaprezentowana analiza przez autorów badania klinicznego [redacted] wykazała, iż zastosowanie terapii współistniejącej ESA u pacjentów leczonych VMP lub MP nie wpływa na czas do wystąpienia progresji choroby, całkowity czas przeżycia oraz ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednakże, należy zauważyć, iż transfuzje RBC mogą być powiązane z krótszym czasem przeżycia.





## 13 DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

### 13.1 Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest bortezomib podawany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa opiera się na identyfikacji działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Velcade® w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim.

### 13.2 Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem bortezomibu podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim.

Wybór i zakres działań niepożądanych uwzględniony w analizie zgodnie z zaleceniami AOTM przedstawiono w oparciu o: informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego [2], pochodzące ze stron *European Medicines Agency* (<http://www.emea.europa.eu>) [3], *U.S. Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [4], aktualnego PSUR (*Periodic Safety Update Report*) [5, 6, 7, 8], Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>) [9], a także *Multi-drug symptom Interaction Checker* (<http://doublecheckmd.com>) [10] oraz *RxList The Internet Drug Index* (<http://www.rxlist.com>) [11].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR). Autorzy niniejszego raportu zwrócili się do Firmy Zlecającej z prośbą o udostępnienie aktualnego PSUR [5, 6, 7, 8].



Mając na uwadze wytyczne AOTM [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania bez randomizacji, (badania obserwacyjne) w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [2].

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań, rodzaj komparatora czy jednostkę chorobową.

### **13.3 Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie działań niepożądanych**

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Velcade® [2] brak jest dodatkowych danych dotyczących oceny profilu działań niepożądanych pacjentów leczonych bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w terapii I rzutu szpiczaka mnogiego, poza danymi zaczerpniętym z włączonego badania VISTA. A zatem, autorzy niniejszego raportu uznali za bezzasadne przytaczanie ich powtórnie w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (pełna ocena analizy bezpieczeństwa na podstawie próby klinicznej VISTA została szczegółowo przedstawiona w analizie głównej).

Istotnym jest jednak fakt, iż zgodnie z informacją przedstawioną w ChPL profil bezpieczeństwa pacjentów leczonych bortezomibem podawanym w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu I rzutu szpiczaka mnogiego jest podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u pacjentów leczonych w/w lekiem w monoterapii w przypadku opornego i nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Zasadnym, zatem wydaje się przedstawienie zakresu omawianych działań niepożądanych dla monoterapii bortezomibem.

W poniższej tabeli zaprezentowano dane o bezpieczeństwie stosowania leku na podstawie wyników 5 badań klinicznych II fazy i 1 badania III fazy porównującego stosowanie leku VELCADE® i deksametazonu u 663 pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, spośród, których 331 pacjentów otrzymywało lek VELCADE® w monoterapii.



Działania niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości ich występowania; uwzględniono działania niepożądane występujące bardzo często ( $1 \geq/10$ ) oraz często ( $1 \geq/100$  do  $<1/100$ ).

Tabela 142.

Działania niepożądane omawiane w ChPL preparatu **Velcade®** [2]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania	
		Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Półpasiec	+	
	Zapalenie płuc, oskrzeli, zatok, jamy nosowo-gardłowej, opryszczka zwykła		+
Zaburzenia ze strony krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia, neutropenia, anemia	+	
	Leukopenia, limfopenia		+
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Utrata apetytu	+	
	Odwodnienie, hipokaliemia, hiperglikemia		+
Zaburzenia psychiczne	Stan dezorientacji, depresja, bezsenność, lęk		+
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	Neuropatia obwodowa (w tym czuciowa), parestezje, ból głowy	+	
	Polineuropatia, nasilenie neuropatii obwodowej, zawroty głowy, zaburzenia smaku oraz czucia, niedoczulica, drżenie		+
Zaburzenia ze strony oka	Niewyraźne widzenie, ból oka		+
Zaburzenia ze strony ucha i błędnika	Zawroty głowy		+
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ( w tym ortostatyczne związane z pozycją ciała), nadciśnienie tętnicze, zapalenie żył, krwiaki		+
Zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	+	
	Duszność powysiłkowa, krwawienie z nosa, kaszel, wodnisty wyciek z nosa		+
Zaburzenia ze strony żołądka lub jelit	Wymioty, biegunka, nudności, zaparcia	+	



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania	
		Bardzo często	Często
	Bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, luźne stolec, bóle w nadbrzuszu, czkawka		
Zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	+	
	Obrzęk okołoooczdowy, pokrzywka, wysypka z towarzyszącym świądem, świąd, rumień, zwiększona potliwość, suchość skóry, wyprysk		+
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i ze strony tkanki łącznej	Bóle mięśni	+	
	Oslabienie siły mięśniowej, bóle mięśniowo-kostne, ból kończyn, kurcze mięśni, ból stawów, bóle kostne, ból pleców, obrzęki obwodowe		+
Zaburzenia ze strony nerek i dróg moczowych	Zaburzenie czynności nerek, utrudnione i bolesne oddawanie moczu		+
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, gorączka	+	
	Astenia, osłabienie, letarg, dreszcze, złe samopoczucie, objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe, ból w klatce piersiowej, ból, obrzęk		+
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych oraz fizykalnych	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi		+

Zaprezentowany w powyższej tabeli profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

Dodatkowo *European Medicine Agency* zwraca szczególną uwagę na ryzyka wystąpienia u pacjentów leczonych bortezomibem skrobiawicy lub jej nasilenia. Nie wiadomo, czy hamowanie proteasomów przez bortezomib ma wpływ na przebieg chorób związanych z gromadzeniem białka. Z danych zawartych w protokole do badania VISTA nie odnotowano wystąpienia powyższego działania niepożądanego w grupie otrzymującej oceniany lek.

Celem poszerzenia oceny analizowanej interwencji pod kątem oceny bezpieczeństwa jej stosowania przeanalizowano publikację [redacted] która stanowi opinię ekspercką na



temat preparatu bortezomib. W powyższej publikacji zamieszczono działania niepożądane związane z terapią w/w lekiem zgłaszane w trakcie badań postmarketingowych.

Szczegółowe dane zamieszczone w tabeli poniżej.

**Tabela 143.**

**Działania niepożądane związane z terapią bortezomibem zgłaszane w trakcie badań postmarketingowych**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
<b>Infekcje i zakażenia</b>	Pótpasiec, meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
<b>Zaburzenia związane z układem immunologicznym</b>	Obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia związane z układem nerwowym</b>	Encefalopatia, neuropatia autonomiczna
<b>Zaburzenia oka</b>	Opryszczka oczna
<b>Zaburzenia kardiologiczne</b>	Tamponada serca
<b>Zaburzenia oddechowe, śródpiersiowe oraz związane z klatką piersiową</b>	Zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	Niedokrwienne zapalenie jelita grubego
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Niewydolność wątroby

Jak podają autorzy publikacji [ ] częstość występowania powyżej przytoczonych działań niepożądanych nie została określona.

Dane zamieszczone w publikacji [ ] potwierdzają dane zawarte na stronie internetowej: *RxList The Internet Drug Index* (<http://www.rxlist.com>) [11].

W Charakterystyce Produktu Leczniczego VELCADE® do istotnych klinicznie działań niepożądanych stwierdzonych po wprowadzeniu leku do obrotu wymieniono w szczególności: zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, zaburzenia ze strony układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (w tym zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej – ARDS, ostra rozlana naciekowa choroba płuc, nadciśnienie płucne, ostry obrzęk płuc, zator obwodowy), zaburzenia ze strony oka (opryszczka oka), zaburzenia ze strony układu nerwowego (encefalopatia, neuropatia autonomicznego układu nerwowego), zaburzenia układu immunologicznego (obrzęk naczynioruchowy), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (opryszczkowe zapalenie opon i mózgu, wstrząs septyczny).

13 czerwca 2008 roku Europejska Agencja leków (EMA) ogłosiła przeciwwskazanie do stosowania bortezomibu w postaci ostrej, rozlanej choroby naciekowej płuc osierdzia w przebiegu szpiczaka mnogiego ze względu na zwiększone ryzyko zgonu w tej grupie chorych.

W celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji przeanalizowano 4 prospektywne, randomizowane badania kliniczne: [ ]



Zarówno próba kliniczna GIMEMA jak i GEM05 study zostały wyłączone z analizy głównej niniejszego raportu z uwagi na brak adekwatnej grupy kontrolnej. Należy jednak podkreślić, iż ocena profilu bezpieczeństwa schematu VMP zawarta w niniejszych publikacjach jest dodatkową i bardzo istotną informacją z zakresu oceny bezpieczeństwa analizowanego leku.

Natomiast, próba kliniczna ocenia efektywność kliniczną bortezomibu w monoterapii. Ze względu na możliwość zidentyfikowania dodatkowych danych z zakresu oceny bezpieczeństwa, zasadnym jest umieszczenie powyższej próby klinicznej w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

Przeanalizowano również 3 badania bez grup kontrolnych:

Autorzy niniejszego przeglądu uznali za bezzasadne rozszerzenie kryteriów włączenia o badania przeprowadzone na całej populacji pacjentów, w której dana technologia może być zastosowana, także w populacji pacjentów we wskazaniach pozarejestracyjnych.

Dla pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianego leku zaprezentowano również wnioski płynące z PSUR'u numer 9 [5] obejmującego okres od 26.04.2008 do 25.10.2008, PSUR'u numer 12 [6], w którym analizowano AE występujące w okresie od 26.10.2009 do 25.04.2010 oraz aktualne dwa raporty PSUR 13 [7] i PSUR 14 [8].

Podsumowując, toksyczność preparatu bortezomib jest dobrze poznana, a działania niepożądane do opanowania w praktyce klinicznej przy zastosowaniu redukcji dawki leku lub terapii wspomagającej. Leczenie bortezomibem jest najczęściej powiązane z występowaniem neuropatii obwodowej, trombocytopenii oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

## 13.4 Okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa PSUR

### 13.4.1 PSUR 9 (Periodic Safety Update Report) [5]

W udostępnionym przez firmę *Janssen-Cilag* dziewiątym rejestrze działań niepożądanych (PSUR) umieszczone zostały dane obejmujące okres od 26 kwietnia 2008 do 25 października 2008 roku dla preparatu *Velcade*<sup>®</sup> (podawanego jedynie w postaci iniekcji dożylnych). Lek jest wskazany w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, a także w leczeniu pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej jeden cykl terapii (w Stanach Zjednoczonych i innych krajach z poza Unii Europejskiej). W analizowanym rejestrze działań niepożądanych zamieszczono informacje odnośnie częstości występowania poważnych lub innych niż poważne działań niepożądanych, ujętych lub nie ujętych w karcie charakterystyki leku (*listed/ unlisted*). Informacje te pochodzą zarówno ze spontanicznych

[Redacted]

zgłoszeń, badań klinicznych, literatury medycznej jak i ze zgłoszeń autorytetów w służbie zdrowia.

Po raz pierwszy preparat Velcade® został dopuszczony do użycia 13 maja 2003 w Stanach Zjednoczonych. Za datę pierwszej rejestracji leku (IBD- *international birth date*) na terenie Unii Europejskiej i Europejskiego Obszaru Gospodarczego uznaje się dzień 26 kwietnia 2004. Aktualnie Velcade jest dopuszczony do obrotu w 87 krajach na całym świecie.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]		[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]		[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]			

[Redacted text]







[Redacted]	[Redacted]										
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 13.4.2 PSUR 12 (*Periodic Safety Update Report*) [6]

W udostępnionym przez firmę *Janssen-Cilag* najnowszym rejestrze działań niepożądanych (PSUR 12) umieszczone zostały dane obejmujące okres od 26 października 2009 do 25 kwietnia 2010 roku dla preparatu *Velcade*<sup>®</sup> (podawanego jedynie w postaci iniekcji dożylnych). W analizowanym rejestrze działań niepożądanych zamieszczono informacje odnośnie częstości występowania poważnych lub innych niż poważne działań niepożądanych, ujętych lub nie ujętych w karcie charakterystyki leku (*listed/ unlisted*). Informacje te pochodzą zarówno ze spontanicznych zgłoszeń, badań klinicznych, literatury medycznej jak i ze zgłoszeń autorytetów w służbie zdrowia.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]		[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]



[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 13.4.3 PSUR 13 i PSUR 14 (Periodic Safety Update Report) [7, 8]

W udostępnionym przez firmę *Janssen-Cilag* trzynastym i czternastym rejestrze działań niepożądanych (PSUR13, PSUR 14) umieszczone zostały dane dla preparatu *Velcade*<sup>®</sup> (podawanego jedynie w postaci iniekcji dożylnych) obejmujące 2 okresy sprawozdawcze: PSUR 13: od 26 kwietnia 2010 do 25 października 2010 roku; PSUR 14: od 26 października 2010 do 25 kwietnia 2011 roku.

Poddany ocenie lek jest wskazany w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, a także w leczeniu pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej jeden cykl terapii (w Stanach Zjednoczonych i innych krajach z poza Unii Europejskiej).

[Redacted text]



Po raz pierwszy preparat Velcade® został dopuszczony do obrotu 13 maja 2003 w Stanach Zjednoczonych. Za datę pierwszej rejestracji leku na terenie Unii Europejskiej i Europejskiego Obszaru Gospodarczego uznaje się dzień 26 kwietnia 2004.

Aktualnie (tzn. na dzień 29 marzec 2011 r.) Velcade® jest dopuszczony do obrotu w 96 krajach na całym świecie.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted header text]



[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

























## 13.5 Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań RCT

### 13.5.1 GIMEMA [13, 14, 15]

Badanie *GIMEMA* włączone do dodatkowej analizy bezpieczeństwa nie zostały uwzględnione w analizie głównej niniejszego raportu ze względu na brak adekwatnej grupy kontrolnej. Badanie *Palumbo 2010* jest wieloośrodkową randomizowaną próbą kliniczną, w której bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną VMPT-VP z VMP. W publikacjach *Bringhen 2010* oraz *Morabito 2011* przedstawiono dodatkowe analizy *post hoc* analizowanej próby klinicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badania *Palumbo 2010*.

**Tabela 157.**  
Charakterystyka badania (*Palumbo 2010*)

Badanie	Publikacja	Liczba ośrodków	Randomizacja	Maskowanie
<b>GIMEMA (II A)</b>	<i>Palumbo 2010</i> <i>Bringhen 2010</i> <i>Morabito 2011</i>	61	+	-

Do badania włączono 511 pacjentów. Kryteriami włączenia były: nowo zdiagnozowany szpiczak mnogi u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytotatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego z powodu wieku  $\geq 65$  roku życia lub obecności dodatkowych schorzeń oraz skala sprawności Karnofsky'ego  $\geq 60\%$ . Z badania wykluczono pacjentów z niewydolnością nerek (poziom kreatyniny  $> 2,5$  mg/dL), z niekontrol-



lowaną lub ostrą chorobą sercowo-naczyniową, chorych psychicznie, pacjentów z neuropatią obwodową lub jakąkolwiek inną ciężką chorobą przebytą w ciągu ostatnich 5 lat. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Szczegółowe dane na temat charakterystyki wejściowej pacjentów włączonych do badania zamieszczone są w poniższej tabeli.

**Tabela 158.**  
**Charakterystyka wejściowa pacjentów (Palumbo 2010)**

Parametry		VMPT-VT (N = 254)	VMP (N = 257)
Mediana wieku (zakres)		71 (68 – 75)	71 (68 – 75)
Liczba mężczyzn, n (%)		130 (51)	122 (47)
Skala sprawności Karnofsky'ego $\leq$ 70%, (%)		105 (28)	40 (29)
Mediana stężenia $\beta$ 2-mikroglobuliny w surowicy, mg/l (zakres)		3,8 (2,7 – 5,2)	4,0 (3,0 – 5,6)
Mediana stężenia albumin w surowicy, g/DL (zakres)		37,9 (33,1 – 41,0)	37,5 (33,7 – 41,0)
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, n (%)	I	59 (23)	56 (22)
	II	100 (39)	88 (34)
	III	47 (19)	57 (22)
	Brak danych	48 (19)	56 (22)
Klirens kreatyniny, n (%)	< 30 ml/min	21 (8)	24 (9)
	30–60 ml/min	147 (58)	160 (62)
	> 60 ml/min	86 (34)	73 (28)
Nieprawidłowości cytogenetyczne, n/N (%)	del13	101/192 (53)	86/184 (47)
	t(4;14)	33/192 (17)	26/184 (14)
	t(11;14)	31/192 (16)	20/184 (11)
	t(14;16)	9/192 (5)	6/184 (3)
	del17	32/192 (17)	23/184 (13)
Schemat podawania bortezomibu, n (%)	1 x w tygodniu	73 (29)	66 (26)
	2 x w tygodniu	181 (71)	191 (74)

Jak wynika z powyższej tabeli charakterystyka obu grup w momencie włączenia do badania była dobrze zbilansowana, a mediana wieku wyniosła 71 lat oraz szacunkowo jedna czwarta pacjentów była starsza niż 75 lat.



Badaną populację poddano procesowi randomizacji (1:1) do dwóch ramion terapeutycznych z których pierwsze otrzymywało leczenie VMPT-VT a drugie VMP. Z 511 włączonych pacjentów 139 otrzymało schemat leczenia oparty na bortezomibie podawanym 2 razy w tygodniu, pozostałe 372 pacjentów schemat leczenia oparty na bortezomibie podawanym raz w tygodniu. Pacjenci otrzymali 6 tygodniowych cykli bortezomibu w dawce 1.3 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32 (cykle 1-4) oraz dniach 1, 8, 22 oraz 29 (cykle 5-9). Bortezomib podawano w skojarzeniu z melfalanem (doustnie: 9 mg/ m<sup>2</sup>) i prednizonem (doustnie: 60 mg/ m<sup>2</sup>), oba w dniach 1-4 w jednym z ramion, w drugim do schematu dołączono talidomid w dawce dziennej 50 mg. Po ostatnim z cykli VMPT pacjenci z ramienia VMPT-VT otrzymali terapię podtrzymującą obejmująca bortezomib w dawce 1.3 mg/ m<sup>2</sup> co 14 dni oraz talidomid 50 mg dziennie przez 2 lata lub do czasu progresji albo nawrotu choroby. Po włączeniu do badania pierwszych 139 pacjentów w obu ramionach terapeutycznych nastąpiła zmiana schematu leczenia na 9 5-cio tygodniowych cykli bortezomibu w dawce 1.3 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 8, 15 oraz 22 (cykle 1-9). Leczenie było przerwane w przypadku: wycofania zgody pacjenta na badanie, progresji choroby lub wystąpienia jakichkolwiek hematologicznych działań niepożądanych 4 stopnia lub niehematologicznych działań niepożądanych 3-go i 4-go stopnia.

W tabeli poniżej zamieszczono dokładną charakterystykę interwencji.

Tabela 159.

**Charakterystyka interwencji (Palumbo 2010)**

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Planowany okres leczenia
<b>Palumbo 2010 (II A)</b>	<b>VMPT-VT</b>	<b>bortezomib (V):</b> cykle 1–4 dwa razy w tygodniu (dni: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32) w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> ; cykle 5–9 raz w tygodniu (dni: 1, 8, 25, 22) w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> ; <b>melfalan (M):</b> podawany w dawce 9 mg/m <sup>2</sup> <b>prednizon (P):</b> w dawce 60 mg/m <sup>2</sup> <b>talidomid (T):</b> w dawce 50mg dziennie <u>terapia podtrzymująca (do 2 lat):</u> <b>bortezomib (V):</b> w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> co 14 dni <b>talidomid (T):</b> w dawce 50mg dziennie	bortezomib (dożylnie) melfalan, prednizon i talidomid (doustnie)	54 tyg. (max 9 cykli)
	<b>VMP</b>	<b>bortezomib (V):</b> cykle 1–4 dwa razy w tygodniu (dni: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32) w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> ; cykle 5–9 raz w tygodniu (dni: 1, 8, 25, 22) w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> ; <b>melfalan (M):</b> podawany w dawce 9 mg/m <sup>2</sup> <b>prednizon (P):</b> w dawce 60 mg/m <sup>2</sup>	bortezomib (dożylnie) melfalan i prednizon (doustnie)	



Według danych z publikacji *Brinthen 2010* pacjenci otrzymali 9 cykli leczenia (mediana). Łączna przyjęta dawka bortezomibu wyniosła 39,4mg/m<sup>2</sup> w grupie pacjentów przyjmujących bortezomid raz w tygodniu oraz 40,1 mg/m<sup>2</sup> w grupie pacjentów, którzy leczeni byli w/w lekiem 2 razy w tygodniu. Odpowiednio wartości te stanowiły w obu grupach 84% i 59% zaplanowanej dawki leczenia.

Analizując przypadki zgonów związanych z leczeniem nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami. W trakcie trwania badania zmarło 9 (4%) chorych z grupy pacjentów przyjmujących VMPT-VT oraz 7 (3%) z grupy przyjmującej VMP. Najczęstszymi przyczynami zgonów były zaburzenia sercowe, oddechowe oraz infekcje.

Wszystkie działania niepożądane opisane w publikacji *Palumbo 2010* zostały zanalizowane zgodnie z *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events* (wersja 3.0).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane 3-go i 4-go stopnia w trakcie okresu leczenia pierwszego rzutu wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim, które przedstawiono w badaniu *Palumbo 2010* zostały zamieszczone w tabeli poniżej.

**Tabela 160.**  
**Najczęściej występujące działania niepożądane stopnia 3/4 (Palumbo 2010)**

Działania niepożądane, n (%)	Grupa VMPT-VT (N=250)	Grupa VMP (N=253)	Wartość p
<b>Hematologiczne działania niepożądane</b>	117 (47)	104 (41)	0,20
<b>Neutropenia</b>	95 (38)	71 (28)	0,02
<b>Trombocytopenia</b>	54 (22)	50 (20)	0,61
<b>Anemia</b>	25 (10)	25 (10)	0,96
<b>Niehematologiczne działania niepożądane</b>	115 (46)	84 (33)	0,003
<b>Zaburzenia serca</b>	26 (10)	14 (5)	0,04
<b>Zawał serca / ostry zespół wieńcowy</b>	4	5	
<b>Arytmia</b>	10	2	
<b>Niewydolność serca</b>	7	4	
<b>Inne</b>	5	3	
<b>Zaburzenia związane z układem nerwowym</b>	41 (16)	39 (15)	0,76
<b>Neuropatia sensoryczna</b>	20 (8)	13 (5)	0,19
<b>Neuralgia</b>	9 (4)	7 (3)	0,59
<b>Neuropatia sensoryczna + neuralgia</b>	8	11	



Działania niepożądane, n (%)	Grupa VMPT-VT (N=250)	Grupa VMP (N=253)	Wartość p
Uderzenia / omdlenia	0	4	
Splątanie	2	0	
Depresja	0	2	
Inne	2	2	
<b>Infekcje</b>	<b>32 (13)</b>	<b>23 (9)</b>	<b>0,18</b>
Pneumonia	14	6	
Gorączka neutropeniczna	6	5	
Infekcje wirusowe	3	1	
Sepsa	4	5	
Inne	5	6	
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	<b>16 (6)</b>	<b>21 (8)</b>	<b>0,41</b>
Biegunka	4	7	
Zatwardzenie	6	5	
Nudności / wymioty	2	3	
Inne	4	6	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	<b>13 (5)</b>	<b>5 (2)</b>	<b>0,05</b>
Zakrzepica żył głębokich	8	5	
Zatorowość płuc	4	0	
Obrzęki obwodowe	1	0	
<b>Zdarzenia systematyczne</b>	<b>16 (6)</b>	<b>8 (3)</b>	<b>0,09</b>
Zmęczenie	15	5	
Gorączka	1	3	
<b>Zaburzenia dermatologiczne</b>	<b>9 (4)</b>	<b>6 (2)</b>	<b>0,42</b>
Wysypki	9	5	
Sweet syndrom	0	1	
<b>Krwawienia</b>	<b>1 (&lt;1)</b>	<b>1 (&lt;1)</b>	<b>0,99</b>
<b>Inne zaburzenia</b>	<b>14 (6)</b>	<b>13 (5)</b>	<b>0,87</b>

Analizując powyższą tabelę można wywnioskować, iż profil działań niepożądanych był zbliżony w obu ramionach terapeutycznych badania. Jedyne częstość występowania cięż-



kiej neutropenii była znacznie wyższa w grupie VMPT-VP w porównaniu z grupą VMP (38% vs 28%,  $p = 0,02$ ). Pozostałe parametry były przeważnie nieznacznie wyższe w grupie VMPT-VT.

Zgodnie z danymi zawartymi w publikacji *Brighen 2010* całkowite wskaźniki częstości występowania działań niepożądanych 3-go i 4-go stopnia w grupie pacjentów przyjmujących bortezomib raz w tygodniu i grupie pacjentów przyjmujących bortezomib dwa razy w tygodniu były do siebie zbliżone. Jedynie trombocytopenia pojawiała się rzadziej u pacjentów, którzy przyjmowali mniejszą dawkę w/w leku (bortezomib podawany raz w tygodniu). Podobną tendencję wykazały niehematologiczne działania niepożądane (zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia dermatologiczne). Mniejsze dawki bortezomibu wpłynęły także pozytywnie na częstość występowania neuropatii obwodowej. Wystąpiła ona u 46% pacjentów z grupy przyjmującej bortezomib 2 razy w tygodniu w porównaniu do 27% pacjentów z grupy leczonych bortezomibem raz w tygodniu. Autorzy podali informację, że wynik ten osiągnął istotność statystyczną. Zjawisko korzystnego wpływu mniejszej dawki bortezomibu było opisywane także w innych badaniach nad w/w preparatem (*Mateos 2010*). Także mniej dyskontynuacji leczenia pojawiło się w grupie pacjentów leczonych mniejszymi dawkami omawianego leku.

W grupie VMPT-VT 57 (23%) pacjentów nie ukończyło planowanego leczenia z powodu wystąpienia następujących działań niepożądanych: neuropatia obwodowa (21 pts), toksyczność hematologiczna (9 pts), komplikacje sercowe i płucne (9 pts), infekcje (6 pts) oraz zakrzepica (3 pts). W grupie VMP z leczenia wypadło 42 (17%) pacjentów, a przyczyną były następujące działania niepożądane: neuropatia obwodowa (19 pts), toksyczność hematologiczna (10 pts), infekcje (5 pts), komplikacje sercowe i płucne (4 pts), oraz zakrzepica (1 pt).

W publikacji *Morabito 2011* przedstawiono wyniki efektywności klinicznej wyżej opisano badania GIMEMA dla populacji pacjentów z niewydolnością nerek. Do analizy włączono pacjentów, którzy posiadali skompletowane miesięczne wyniki badań dotyczące oceny klirensu kreatyniny.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową podgrupy pacjentów w zależności od wskaźnika filtracji kłębuszkowej.



Tabela 161.

Charakterystyka wyjściowa podgrupy pacjentów w zależności od wskaźnika filtracji kłębuszkowej (Morabito 2011)

Parametry	Morabito 2011 (II A)									
	Grupa VMPT-VT					Grupa VMP				
	Ogółem	GFR ≤ 30 mL/min	GFR 31-50 mL/min	GFR ≤ 50 mL/min	GFR > 50 mL/min	Ogółem	GFR ≤ 30 mL/min	GFR 31-50 mL/min	GFR ≤ 50 mL/min	GFR > 50 mL/min
Liczebność populacji, N	232	14	56	70	162	241	19	60	79	162
Mediana wieku w latach	71	74,5	73,5	74	70	71	72	74	72	71
Odsetki mężczyzn, %	51,3	42,9	39,3	40	56,2	46,9	31,6	46,7	43	48,8
Stopień sprawności w skali Karnofsky'ego ≤ 70, %	30,6	35,7	33,9	34,3	29	26,6	31,6	31,7	31,6	24,1
Stadium III zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, %	23,8	90	34,7	44,1	14,6	29,1	73,3	48,9	55	17,1
Mediana stężenia β <sub>2</sub> -mikroglobuliny w surowicy, mg/l	3,7	10,3	4,6	5,1	3,3	4	7,2	5,4	5,97	3,5
Mediana stężenia albuminy w g/l	3,75	3,5	3,6	3,6	3,87	3,8	4	3,7	3,8	3,75



W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane  $\geq 3$  stopnia toksyczności

Tabela 162.

Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano działania niepożądane  $\geq 3$  stopnia toksyczności; analiza w podgrupach w zależności od wskaźnika filtracji kłębuszkowej; VMPT-VT vs VMP (Morabito 2011)

Działania niepożądane	Morabito 2011 (II A)									
	Grupa VMPT-VT					Grupa VMP				
	Ogółem	GFR $\leq 30$ mL/min	GFR 31-50 mL/min	GFR $\leq 50$ mL/min	GFR $> 50$ mL/min	Ogółem	GFR $\leq 30$ mL/min	GFR 31-50 mL/min	GFR $\leq 50$ mL/min	GFR $> 50$ mL/min
	N=232	N=14	N=56	N=70	N=162	N=241	N=19	N=60	N=79	N=162
<b>Hematologiczne ogółem</b>	109 (47)	9 (64,3)	33 (58,9)	42 (60)	67 (41,4)	97 (40,2)	11 (57,9)	31 (51,7)	42 (53,2)	55 (34)
<b>Neutropenia</b>	87 (37,5)	8 (57,1)*	25 (44,6)	33 (47,1)	54 (33,3)	65 (27)	4 (21,1)	21 (35)	25 (31,6)	40 (24,7)
<b>Trombocytopenia</b>	50 (21,6)	6 (44,9)	17 (34,4)	23 (32,9)	27 (16,7)	47 (19,5)	6 (31,6)	19 (31,7)	25 (31,6)	22 (13,6)
<b>Anemia</b>	25 (10,8)	4 (28,6)	12 (21,4)	16 (22,9)	9 (5,6)	24 (10)	6 (31,6)	8 (13,3)	14 (17,7)	10 (6,2)
<b>Kardiologiczne</b>	25 (10,8)	3 (21,4)	9 (16,1)	12 (17,1)	13 (8)	11 (4,6)	1 (5,3)	4 (6,7)	5 (6,3)	6 (3,7)
<b>Infekcje</b>	31 (13,4)	1 (7,1)	10 (17,9)	11 (17,5)	20 (12,3)	22 (9,1)	4 (21)	6 (10)	10 (12,7)	12 (7,4)
<b>Żołądkowo-jelitowe</b>	16 (6,9)	2 (14,3)	5 (8,9)	7 (10)	9 (5,1)	20 (8,3)	2 (10,5)	3 (5)	5 (6,3)	15 (9,3)
<b>Naczyniowe</b>	13 (5,6)	2 (14,3)	5 (8,9)	7 (10)	6 (3,7)	5 (2,1)	0 (0)	1 (1,7)	1 (1,3)	4 (2,5)





Działania niepożądane	Morabito 2011 (II A)									
	Grupa VMPT-VT					Grupa VMP				
	Ogółem	GFR ≤ 30 mL/min	GFR 31-50 mL/min	GFR ≤ 50 mL/min	GFR > 50 mL/min	Ogółem	GFR ≤ 30 mL/min	GFR 31-50 mL/min	GFR ≤ 50 mL/min	GFR > 50 mL/min
	N=232	N=14	N=56	N=70	N=162	N=241	N=19	N=60	N=79	N=162
<b>Systemowe</b>	16 (6,9)	2 (14,3)	5 (8,9)	7 (10)	6 (3,7)	5 (2,1)	0 (0)	1 (1,7)	1 (1,3)	5 (3,1)
<b>Dermatologiczne</b>	9 (3,9)	1 (7,1)	4 (7,1)	5 (7,1)	4 (2,5)	6 (2,5)	0 (0)	1 (1,7)	1 (1,3)	5 (3,1)
<b>Neuropatia czuciowa i/lub neuralgia</b>	32 (13,8)	3 (21,4)	7 (12,5)	10 (14,3)	22 (13,6)	28 (11,6)	2 (10,5)	4 (6,7)	6 (7,6)	22 (13,6)
<b>Rezygnacje z powodu działań niepożądanych</b>	51 (22)	4 (28,6)	14 (25)	18 (25,7)	33 (20,4)	34 (14,1)	4 (21,1)	6 (10)	10 (12,7)	24 (14,8)

\*p=0,033 dla porównania grupy VMP z GFR ≤ 30 mL/min;\*\*p=0,033 dla porównania grupy pacjentów przyjmujących VMP-VT z GFR=31-50 mL/min oraz p=0,21 dla porównania grupy VMP z GFR ≤ 30 mL/min.



Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż częściej odnotowywano ww. działania niepożądane w grupie VMPT-VT w porównaniu do grupy leczonej VMP, niezależnie od stopnia niewydolności nerek. Zarejestrowano więcej przypadków neutropenii, zaburzeń kardiologicznych, zaburzeń zakrzepowo-zatorowych w grupie VMPT-VT w porównaniu do pacjentów przyjmujących VMP: (37,5% vs. 27%;  $p = 0,014$ ; 10,8% vs. 4,6%,  $p = 0,011$ ; 5,6% vs. 0%,  $p = 0,045$ ). Autorzy publikacji *Morabito 2011* zamieścili informację, iż w obu analizowanych ramieniach terapeutycznych u pacjentów z  $GFR \leq 50$  mL/min wykazano znamienne więcej hematologicznych działań niepożądanych niż w populacji pacjentów z  $GFR > 50$  mL/min (grupa VMPT-VT: anemia,  $p < 0,0001$ , neutropenia,  $p = 0,046$ ; trombocytopenia,  $p = 0,006$ ; grupa VMP: anemia,  $p = 0,005$ ; trombocytopenia,  $p = 0,001$ ). Wśród przyjmujących VMP epizody neutropenii były porównywalne pomiędzy ocenianymi subpopulacjami ( $p = 0,34$ ). Ponadto, niewykazano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania neutropenii pomiędzy analizowanymi subpopulacjami pacjentów z niewydolnością nerek jak również w każdej z ocenianych grup terapeutycznych (odpowiednio:  $p = 0,4$  oraz  $p = 0,39$ ). W grupie VMPT-VT niewydolność nerek miała wpływ na częstość występowania zaburzeń kardiologicznych oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (pacjenci z prawidłową funkcją nerek vs pacjenci z niewydolnością nerek: 8% vs. 17,1%,  $p = 0,04$  dla zaburzeń kardiologicznych oraz 3,7% vs. 10%,  $p = 0,06$  dla zaburzeń zakrzepowo-zatorowych). W przypadku pacjentów przyjmujących VMP nie odnotowano znamienych statystycznie różnic ww. omawianych punktach końcowych.

### 13.5.2 GEM05 study [16]

Badanie *GEM05 study* (Mateos 2010<sup>5</sup>) włączone do dodatkowej analizy bezpieczeństwa jest wieloośrodkową randomizowaną próbą kliniczną, w której bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną VTP z VMP. Poniższe badanie nie zostało włączone do analizy głównej niniejszego raportu ze względu na nieadekwatną grupę kontrolną. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę opisywanego badania.

---

<sup>5</sup> Mateos M.-V., Oriol A., Martínez-López J., Gutiérrez N., Teruel A.-I., de Paz R., García-Laraña J., Bengoechea E., Martín A., Mediavilla J.D., Palomera L., de Arriba F., González Y., Hernández J.-M., Sureda A., Bello J.-L., Bargay J., Peñalver F.-J., Ribera J.-M., Martín-Mateos M.-L., García-Sanz R., Cibeira M.-T., Ramos M.-L.M., Vidriales M.-B., Paiva B., Montalbán M.-A., Lahuerta J.-J., Bladé J. and Miguel J.-F.S. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010 Oct;11(10): 934-41. Epub 2010 Aug 23.



Tabela 163.  
Charakterystyka badania (Mateos 2010a)

Badanie	Publikacja	Liczba ośrodków	Randomizacja	Maskowanie
<i>GEM05 study (II A)</i>	<i>Mateos 2010a</i>	63	+	-

Do badania włączono 260 pacjentów. Kryteriami włączenia były: nowo zdiagnozowany szpiczak mnogi u pacjentów  $\geq 65$  roku życia, poziom Hb  $> 80\text{g/L}$ , liczba płytek krwi  $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$  oraz całkowita liczba neutrofilii  $\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$ . Z badania wykluczono pacjentów z neuropatią obwodową stopnia co najmniej 2-go, poziomem kreatyniny  $> 176,8 \mu\text{mol/L}$  oraz punktacją 3 lub 4 według *Eastern Cooperative Oncology Group*. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Szczegółowe dane na temat charakterystyki wejściowej pacjentów włączonych do badania zamieszczone są w poniższej tabeli.

Tabela 164.  
Charakterystyka wejściowa pacjentów (Mateos 2010a)

Parametry		VMP	VTP
Średnia wieku (zakres)		73 (68 – 77)	73 (69 – 76)
Liczba mężczyzn, n (%)		69 (53)	61 (47)
Rodzaj białka M we krwi, n (%)	IgG	81 (62)	72 (55)
	IgA	37 (28)	42 (32)
	Jasny łańcuch	12 (9)	16 (12)
Stężenie $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy, mg/l, n (%)	$< 2,5$	29 (22)	17 (13)
	$2,5 - 5,5$	63 (48)	69 (53)
	$> 5,5$	38 (29)	44 (34)
Mediana stężenia albumin w surowicy, g/Dl (zakres)		96 (43)	68 (52)
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, n (%)	I	39 (30)	26 (20)
	II	52 (40)	56 (43)
	III	39 (30)	48 (37)
Wysokie ryzyko cytogenetyczne, n (%)		18 (24)	9 (7)

Z danych zamieszczonych powyżej wynika, iż charakterystyka obu grup w momencie włączenia do badania była dobrze zbilansowana, a średnia wieku wszystkich pacjentów wyniosła 73 lata.



Badaną populację poddano procesowi randomizacji (1:1) do dwóch ramion terapeutycznych VMP lub VTP. Zastosowano randomizację komputerową, a kody zostały wygenerowane centralnie. Nie zastosowano maskowania. Z 0 włączonych pacjentów 130 otrzymało leczenie VMP, pozostałe 130 pacjentów schemat leczenia VTP. Pacjenci z ramienia VMP otrzymali 6 tygodniowych cykli bortezomibu w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32 (cykle 1-4) oraz dniach 1, 8, 22 oraz 29 (cykle 5-9). Bortezomib podawano w skojarzeniu z melfalanem (doustnie; 9 mg/m<sup>2</sup>) i prednizonem (doustnie; 60 mg/m<sup>2</sup>), oba w dniach 1-4 w jednym z ramion.

W tabeli poniżej zamieszczono dokładną charakterystykę interwencji.

**Tabela 165.**  
**Charakterystyka interwencji (Mateos 2010a)**

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Planowany okres leczenia
Mateos 2010a (II A)	VTP	<b>bortezomib (V):</b> cykle 1–4 dwa razy w tygodniu (dni: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32) w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> ; cykle 5–9 raz w tygodniu (dni: 1, 8, 25, 22) w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> ; <b>prednizon (P):</b> w dawce 60 mg/m <sup>2</sup> <b>talidomid (T):</b> w dawce 100mg dziennie	melfalan, prednizon i talidomid (doustnie)	54 tyg. (max 9 cykli)
	VMP	<b>bortezomib (V):</b> cykle 1–4 dwa razy w tygodniu (dni: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32) w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> ; cykle 5–9 raz w tygodniu (dni: 1, 8, 25, 22) w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> ; <b>melfalan (M):</b> podawany w dawce 9 mg/m <sup>2</sup> <b>prednizon (P):</b> w dawce 60 mg/m <sup>2</sup>	bortezomib (dożylnie) melfalan i prednizon (doustnie)	

Ze względu na rodzaj interwencji oceniany w poniższym raporcie dalsze wyniki zostały przedstawione jedynie dla pacjentów z ramienia VMP.

W badaniu *Mateos 2010a* analizowano częstość wystąpienia działań niepożądanych, co najmniej 3-go stopnia, które wystąpiły w okresie leczenia I rzutu szpiczaka mnogiego. Dla ocenianego punktu końcowego została zachowana reguła *intention-to-treat*.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje na temat tego punktu końcowego.



Tabela 166.

Działanie niepożądane ( $\geq 3$  stopnia), które wystąpiły w okresie leczenia I rzutu szpiczaka mnogiego (Mateos 2010a)

Działania niepożądane, n (%)		VMP (N=130)
Hematologiczne działania niepożądane	Anemia	15 (12)
	Neutropenia	51 (39)
	Trombocytopenia	35 (27)
Niehematologiczne działania niepożądane	Toksyczność żołądkowo-jelitowa	9 (7)
	Infekcje	9 (7)
	Neuropatia obwodowa	9 (7)
	Tromboembolizm	1 (1)
Poważne działania niepożądane	Powiązane działania niepożądane	20 (15)
	Dyskontynuacja leczenia z powodu działań niepożądanych	15 (12)
	Zgony	7 (5)

Zgodnie z powyższą tabelą możemy stwierdzić, iż najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi  $\geq 3$ -go stopnia były hematologiczne działania niepożądane: neutropenia (39% pacjentów poddanych leczeniu schematem VMP) oraz trombocytopenia (27%). W trakcie leczenia zmarło 7 osób, co stanowiło 5% badanych.

Neuropatia obwodowa, będąca częstym problemem u pacjentów poddanych terapii bortezomibem wystąpiła u 7% badanych (9 pts). Częstotliwość występowania tego działania niepożądanego może zostać zmniejszona dzięki redukcji dawki bortezomibu do 1 mg/m<sup>2</sup>. Taki zabieg nie tylko uczyni terapię bezpieczniejszą dla pacjenta, ale również zapobiegnie wcześniejszej dyskontynuacji leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych i polepszy skuteczność całego leczenia.

### 13.5.3 Richardson 2009 [17]

Badanie Richardson 2009 włączone do dodatkowej analizy bezpieczeństwa jest wieloosrodkową próbą klinicznej typu *open-label*, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bortezomibu w monoterapii u nowozdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Poniższe badanie nie zostało włączone do analizy głównej niniejszego raportu ze względu na brak grupy kontrolnej oraz nieadekwatną interwencję (w referencjach zamieszczono powyższa publikację jedynie jako wyłączonej ze względu na brak grupy kontrolnej).

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono charakterystykę opisywanego badania.



**Tabela 167.**  
**Charakterystyka badania (Richardson 2009)**

Badanie	Publikacja	Liczba ośrodków	Randomizacja	Maskowanie
<i>Richardson 2009 (II A)</i>	<i>Richardson 2009</i>	6	-	-

Do badania włączono 64 pacjentów. Kryteriami włączenia były: nowo zdiagnozowany szpiczak mnogi u dorosłych pacjentów (wiek  $\geq 18$  lat), skala sprawności Karnofsky'ego  $\geq 60\%$ , brak nieprawidłowości w funkcjach wątroby, płytki krwi  $\geq 50 \times 10^9/L$  lub  $\geq 30 \times 10^9/L$  wśród pacjentów z rozległymi naciekami szpiku kostnego, poziom Hb  $\geq 80$  g/dL oraz całkowita liczba neutrofilii  $\geq 0,5 \times 10^9/L$ . Z badania wykluczono pacjentów z polineuropatią, organomegalią, endokrynopatią, gammopatią monoklonalną, zespołem POEMS, neuropatią obwodową co najmniej 2-go stopnia oraz tych, którzy przyjmowali  $>10$ mg dziennie kortykosteroidów, bądź na co najmniej 14 dni przed przystąpieniem do badania ich wartość klirensu kreatyniny wynosiła mniej niż 30 mL/min. Szczegółowe dane na temat charakterystyki wejściowej pacjentów włączonych do badania zamieszczone są w poniższej tabeli.

**Tabela 168.**  
**Charakterystyka wejściowa pacjentów (Richardson 2009)**

Parametry		Pacjenci (N=64)
Mediana wieku (zakres)		60 (33 – 76)
Liczba mężczyzn, n (%)		44 (69)
KPS $\leq 90\%$		56 (88)
Rodzaj białka M we krwi, n (%)	IgG	36 (56)
	IgA	15 (24)
	Jasny łańcuch	10 (16)
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, n (%)	I	32 (50)
	II	26 (41)
	III	4 (6)
	Brak danych	2 (3)
Liczba pacjentów z nieprawidłowościami cytogenetycznymi, n (%)		34/62 (55)
Mediana stężenia $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy, mg/dL, (zakres)		3,3 (1,6 – 1,9)
Stężenie $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy $> 5,5$ mg/dL, n (%)		4 (6)
Mediana stężenia albumin w surowicy, g/dL (zakres)		3,9 (2,5 – 5,5)



Parametry	Pacjenci (N=64)
<b>Stężenie albumin <math>\geq 3,5</math> g/dL, n (%)</b>	50 (78)

Z danych zawartych w tabeli wynika, iż do badania włączono 64 pacjentów, których meiana wieku wyniosła 60 lat. Charakterystyka odnosi się do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali choć jedną dawkę bortezomibu. Schemat terapeutyczny dla badanej populacji przedstawiał się następująco: bortezomib podawany dożylnie w dawce  $1,3 \text{ mg/m}^2$  w dniach: 1, 4, 8 oraz 11 przez osiem 21-dniowych cykli.

W badanej próbie mediana przyjętych cykli wniosła 8 (przedział: 2 – 8). Zaplanowane leczenie ukończyło 36 pacjentów (56%), 33 z nich otrzymało 8 cykli leczenia a pozostali trzej, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) < 8 cykli. Czas trwania terapii bortezomibem wyniósł 5,1 miesiący, natomiast całkowita przyjęta dawka  $33,65 \text{ mg/m}^2$ . Przyczynami rezygnacji z leczenia były następujące powody: progresja choroby (9 pts), wysoka toksyczność leczenia (9 pts), decyzja lekarza (3 pts), brak odpowiedzi na leczenie (3 pts), zgon (2 pts), rezygnacja pacjenta z badania (1 pts) oraz rozpoczęcie innej terapii (1 pts).

W badaniu *Richardson 2009* analizowano częstość wystąpienia działań niepożądanych w populacji pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje na temat tego punktu końcowego.

**Tabela 169.**  
**Najczęściej występujące działania niepożądane (*Richardson 2009*)**

Działanie niepożądane	Wszystkie działania niepożądane, n (%)	Działania niepożądane stopnia $\geq 3$ , n (%)
<b>Neuropatia czuciowa</b>	41 (64)	2 (3)
<b>Zatwardzenie</b>	34 (53)	2 (3)
<b>Nudności</b>	34 (53)	1 (2)
<b>Zmęczenie</b>	28 (44)	2 (3)
<b>Trombocytopenia</b>	28 (44)	3 (5)
<b>Leukopenia</b>	22 (34)	3 (5)
<b>Limfopenia</b>	21 (33)	14 (22)
<b>Biegunka bez wcześniejszej kolostomii</b>	20 (31)	0 (0)
<b>Wysypka / łuszczenie</b>	16 (25)	1 (2)
<b>Neutropenia</b>	12 (19)	4 (6)
<b>Ból neuropatyczny</b>	8 (13)	3 (5)



Działanie niepożądane	Wszystkie działania niepożądane, n (%)	Działania niepożądane stopnia $\geq 3$ , n (%)
Hipotensja	7 (1)	3 (5)
Duszność	6 (9)	3 (5)
Omdlenia	3 (5)	3 (5)

U 62 pacjentów (97%) wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. U 33 pacjentów (52%) były to działania niepożądane 3-go lub 4-go stopnia. Leczenie było ogólnie dobrze tolerowane, a profil działań niepożądanych akceptowalny. 19 pacjentów wymagało modyfikacji lub opóźnienia podania dawki bortezomibu. W okresie leczenia wystąpiły dwa zgony z następujących przyczyn: niewydolność serca oraz śmierć nagła. Oba przypadki śmiertelne uznano za niezwiązane bezpośrednio z leczeniem bortezomibem.

#### 13.5.4 UPFRONT [18, 19, 20, 21, 22]

Eksperyment UPFRONT włączony do dodatkowej analizy bezpieczeństwa jest wieloośrodkową próbą klinicznej typu *open-label*, w której przez pierwsze 24 tyg. (8 cykli) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo 3 opcji terapeutycznych: 1) bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (VMP); 2) bortezomibu podawanego w skojarzeniu z talidomidem oraz deksametazonem (VTD); 3) bortezomibu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem (VD). Począwszy od 25 tygodnia leczenia przez kolejne 5 cykli, czyli aż do 49 tyg. wszyscy pacjenci otrzymywali podtrzymującą dawkę bortezomibu. Do badania włączono populację nowozdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

Poniższe badanie nie zostało włączone do analizy głównej niniejszego raportu ze względu na brak poszukiwanej grupy kontrolnej.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono charakterystykę opisywanego badania.

**Tabela 170.**  
**Charakterystyka badania (UPFRONT)**

Badanie	Publikacja	Liczba ośrodków	Randomizacja	Maskowanie
UPFRONT (II A)	Niesvizky 2010* <sup>^</sup> Cavo 2010	wieloośrodkowe#	+	nie zastosowano ( <i>open-label</i> )

\*Abstrakty konferencyjne:

(1) Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin RM, Gabrail NY, Charu V, Clowney B, et al. Patient-reported quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with bortezomib-based regimens: results from the phase 3B UPFRONT study [Abstract No. 3026]. *Blood* 2010;116.





(2) Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin RM, Gabrail NY, Charu V, Clowney B, et al. Phase 3b upfront study: safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients [Abstract No. 619]. *Blood* 2010;116.

(3) Niesvizky R, Reeves J, Flinn I, Gabrail N, Rifkin R, Charu V, et al. Phase 3B upfront study: Interim results from a communitybased prospective randomized trial evaluating three bortezomib-based regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients. *Haematologica* 2010;95:144.

^ Prezentacja pdf:

(4) Ruben Niesvizky, James Reeves, Ian Flinn, Robert Rifkin, Billy Clowney, Nashat Gabrail, 6 Vijay Phooskooor, Veena Charu, Christopher Chay, Deyanira Corzo, Rachel Neuwirth, Robert Manges, 11 Thomas Warr, 12 on behalf of the UPFRONT Study Group. Phase 3b UPFRONT Study: Interim Results from a Community Practice-Based Prospective Randomized Trial Evaluating Three Bortezomib-Based Regimens in Elderly, Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. [[http://www.szpiczak.org/lang/aktualnosci/kongresy/rok\\_2009/pdf/relacja\\_ash\\_2009/120609\\_niesvizky\\_129.pdf](http://www.szpiczak.org/lang/aktualnosci/kongresy/rok_2009/pdf/relacja_ash_2009/120609_niesvizky_129.pdf)]

# Pomiędzy czerwcem 2007 a październikiem 2008 do eksperymentu włączono pacjentów z około 200 ośrodków

Pomiędzy czerwcem 2007 r. a październikiem 2008 do analizy etapowej (*interim analysis*) włączono na drodze randomizacji 210 pacjentów (po 70 pacjentów na grupę), którzy ukończyli pierwsze 4 cykle leczenia (12 tyg.). Jedynie dla ww. populacji pacjentów odnaleziono dane dotyczące charakterystyki wyjściowej. Natomiast dane dotyczące omawianych w niniejszej części raportu punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa przedstawiono w momencie, kiedy ponad 300 pacjentów ukończyło 13 cykli zastosowanego leczenia (49 tyg.). W analizowanym eksperymencie UPFRONT nie zastosowano maskowania, jednak ze względu na jednostkę chorobową, na którą ukierunkowane jest leczenie bortezomibem (tj. szpiczak mnogi I rzutu), brak zaślepienia jest uzasadniony.

W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w analizowanym badaniu.

**Tabela 171.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (UPFRONT\*)**

Kryteria	UPFRONT (IIA)
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nowo zdiagnozowany, uprzednio nieleczony szpiczak mnogi;</li> <li>• pacjenci niekwalifikujący się do wysokodawkowej chemioterapii wraz z przeszczepieniem szpiku kostnego ze względu na wiek (<math>\geq 65</math> r.ż) lub stan zdrowia;</li> <li>• szpiczak mnogi potwierdzony obecnością białka M w surowicy: IgG lub IgM <math>&gt; 1</math> g/dL; IgA lub IgD <math>&gt; 0,5</math> g/dL;</li> <li>• obecność łańcuchów lekkich w moczu <math>&gt; 200</math> mg/24hr;</li> <li>• KPS (<i>Karnosky Performance Status</i>) <math>\geq 50\%</math>.</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność neuropatii obwodowej w stopniu <math>\geq 2</math> wg skali NCI-CTC.</li> </ul>

\*Dane zaczerpnięte z prezentacji pdf: Ruben Niesvizky, James Reeves, Ian Flinn, Robert Rifkin, Billy Clowney, Nashat Gabrail, 6 Vijay Phooskooor, Veena Charu, Christopher Chay, Deyanira Corzo, Rachel Neuwirth, Robert Manges, 11 Thomas Warr, 12 on behalf of the UPFRONT Study Group. Phase 3b UPFRONT Study: Interim Results from a Community Practice-Based Prospective Randomized Trial Evaluating Three Bortezomib-Based Regimens in Elderly, Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu klinicznego UPFRONT zostały określone mało precyzyjnie. Może to wynikać z faktu, iż w dalszym ciągu nie pojawią się publikacja analizowanego badania, a dane, którymi dysponowali analitycy były ograniczone (abstrakty, postery) oraz niskiej wiarygodności. W badaniu UPFRONT kryteria włączenia pacjen-



tów do omawianego eksperymentu są zgodne ze wskazaniem zamieszczonym w charakterystyce produktu leczniczego tj. pacjenci z wcześniej nie leczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

Poniżej zaprezentowano charakterystykę pacjentów włączonych do badania UPFRONT.

**Tabela 172.**  
**Charakterystyka wejściowa pacjentów (UPFRONT\*) – interim analysis**

Parametry		VMP	VTD	VD
Liczebność, N		70	70	70
Średnia wieku (zakres)		71,5 (42-86)	72,5 (38-88)	74 (51-91)
Liczba mężczyzn $\geq$ 75 r.ż., n (%)		22 (31)	28 (40)	34 (49)
Liczba mężczyzn, n (%)		56	41	61
Rasa, %	Kaukaska	67	77	79
	Czarna	21	14	11
	Inna	11	8	10
Rodzaj białka M we krwi, %	IgG	57	53	59
	IgA	26	33	29
	Jasny łańcuch	16	14	12
Stopień sprawności w skali Karnofsky'ego, %	KPS 50-60	12	13	59
	KPS 70-80	48	30	29
	KPS 90-100	40	57	12
Liczby i odsetki pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $> 1,5 \times$ ULN		8 (11)	6 (9)	13 (19)
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, %	I	27	42	17
	II	43	35	55
	III	30	23	28

\*Wyniki przedstawione dla analizy etapowej (interim analysis) zaczerpnięte z prezentacji pdf: Ruben Niesvizky, James Reeves, Ian Flinn, Robert Rifkin, Billy Clowney, Nashat Gabrail, 6 Vijay Phooskooor, Veena Charu, Christopher Chay, Deyanira Corzo, Rachel Neuwirth, Robert Manges, 11 Thomas Warr, 12 on behalf of the UPFRONT Study Group. Phase 3b UPFRONT Study: Interim Results from a Community Practice-Based Prospective Randomized Trial Evaluating Three Bortezomib-Based Regimens in Elderly, Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. [[http://www.szpiczak.org/lang/aktualnosci/kongresy/rok\\_2009/pdf/relacja\\_ash\\_2009/120609\\_niesvizky\\_129.pdf](http://www.szpiczak.org/lang/aktualnosci/kongresy/rok_2009/pdf/relacja_ash_2009/120609_niesvizky_129.pdf)]

VMP – bortezomib + melfalan + prednizon; VTD – bortezomib + talidomid + deksametazon; VD – bortezomib + deksametazon



Z danych zamieszczonych powyżej wynika, iż charakterystyka porównywanych grup w momencie włączenia do badania była dobrze zbilansowana, a średnia wieku wszystkich pacjentów zawierała się w przedziale od 71 do 74 lat.

We włączonej próbie klinicznej UPFRONT pacjentów losowo przydzielono do 3 grup: bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (VMP), bortezomibu podawanego w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem (VTD) oraz do grupy bortezomibu podawanym łącznie z deksametazonem (VD).

Szczegółowe dane na temat zastosowanej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 173.**  
**Charakterystyka interwencji we włączonym badaniu (UPFRONT)**

Badanie	Interwencja	Faza indukcyjna (cykle = 21 dni): 24 tyg. (8 cykli)		Faza podtrzymująca (cykle = 35-dni): 24 tyg	Łączny okres leczenia
		Cykle od 1 do 4	Cykle od 5 do 8	Cykle od 9 do 13	
UPFRONT (II A)	VMP	<b>VMP (bortezomib + melfalan + prednizon)</b>		V: 1,6 mg/m <sup>2</sup> podawany w dniach: 1, 8, 15 i 22.  Okres odpoczynku (rest period): dni od 23 do 35	49 tyg. (13 cykli)
		V: 1,3 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1, 4, 8, 11 M: 9 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1, 2, 3, 4 co drugi cykl P: 60 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1, 2, 3, 4 co drugi cykl			
	VTD	<b>VTD (bortezomib + talidomid + deksametazon)*</b>			
		V: 1,3 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1, 4, 8, 11 T: 100 mg w dniach od 1 do 21 D: 20 mg w dniach: 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	V: 1,3 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1, 4, 8, 11 T: 100 mg w dniach od 1 do 21 D: 20 mg w dniach: 1, 2, 4, 5		
	VD	<b>VD (bortezomib + deksametazon)</b>			
		V: 1,3 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1, 4, 8, 11 D: 20 mg w dniach: 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	V: 1,3 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1, 4, 8, 11 D: 20 mg w dniach: 1, 2, 4, 5		

V: bortezomib (iniekcje dożylnie); T – talidomid (doustnie); M – melfalan (doustnie); P – prednizon (doustnie); D- deksametazon (doustnie)

\*Profilaktycznie, w przypadku braku medycznych przeciwwskazań pacjenci mogli dodatkowo otrzymywać aspirynę, całkowitą dopuszczalną dawkę warfaryny oraz heparyny drobnocząsteczkową

Ocenianą interwencję stanowił bortezomib wstrzykiwany w postaci dożylnego bolusa. Lek podawano w skojarzeniu z przyjmowanym doustnie melfalanem i prednizonem przez okres ośmiu 21-dniowych cykli terapeutycznych (24 tyg.). Komparatorami był bortezomib podawany w skojarzeniu z talidomidem oraz deksametazonem (VTD) oraz bortezomib podawany w połączeniu z deksametazonem (VD). Po 8 cyklach (24 tyg.) wszyscy pacjenci otrzymywali bortezomib w dawce 1,6 mg/m<sup>2</sup> przez kolejne 5 cykli (cykl = 35 dni).



Należy podkreślić, iż schemat dawkowania ocenianej interwencji (VMP) w analizowanej próbie klinicznej *UPFRONT* jest różny od schematu dawkowania zgodnego z predefiniowanymi kryteriami włączenia<sup>6</sup> oraz Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Velcade®.

Ocena bezpieczeństwa zaprezentowana w abstrakcie *Niesvizky R et al. Proc ASH 2010; Abstract 619* dotyczyła zarówno okresu pierwszych 8 cykli leczenia (faza indukcyjna), jak również kolejnych 5 cykli (faza podtrzymująca) oraz łącznych wyników po 13 cyklach analizowanego leczenia.

Szczegółowe dane dotyczące odnotowanych działań niepożądanych występujących po 13 cyklach leczenia (49 tyg.) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 174.**

**Działania niepożądane występujące po 13 cyklach leczenia; okres obserwacji: 49 tyg; VMP vs VTD vs VD (UPFRONT)**

Działania niepożądane	VMP	VTD	VD
<b>Poważne AEs</b>	51%	61%	57%
<b>Rezygnacje z powodu AEs</b>	35%	41%	29%
<b>Neuropatia obwodowa</b>	45%	61%	49%
<b>Zakrzepica żył głębokich</b>	2%	4%	7%
<b>Zatorowość płucna</b>	1%	3%	4%
<b>AEs ≥ 3 stopnia toksyczności</b>			
<b>Ogółem</b>	80%	86%	74%
<b>Zmęczenie</b>	8%	15%	10%
<b>Biegunka</b>	10%	5%	11%
<b>Neutropenia</b>	21%	3%	1%
<b>Zapalenie płuc</b>	6%	6%	11%

AEs – działania niepożądane

Z danych przedstawionych powyżej wynika, iż po 49 tyg. leczenia odsetki pacjentów, u których wystąpił omawiane powyżej działania niepożądane były największe w grupie pacjentów otrzymujących schemat VTD (61%) w porównaniu do grupy VMP (51%) oraz VD (57%). A zatem najniższa częstość ww. działań niepożądanych obserwujemy po zastosowaniu schematu VMP.

<sup>6</sup> Bortezomib: cykle 1–4 dwa razy w tygodniu dni: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32) w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>; cykle 5–9 raz w tygodniu (dni: 1, 8, 22, 29) w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>



Po 49 tyg. odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane były najniższe w grupie VMP (51%) w porównaniu do grupy VTD (61%) oraz VD (57%). Podobną sytuację obserwujemy analizując częstość wystąpienia neuropatii obwodowych: VMP: 35% vs VTD: 61% vs VD: 49%. Natomiast w przypadku wystąpienia działań niepożądanych  $\geq 3$  stopnia toksyczności odsetki pacjentów z grupy VMP były jedynie niższe (80%) w porównaniu do grupy VTD (86%). Jedynie częstość wystąpienia neutropenii  $\geq 3$  stopnia były największa w grupie VMP (21%) w porównaniu do grupy VTD (3%) oraz VD (1%).

Podsumowując powyższe dane, możemy stwierdzić, iż bortezomib podawany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wydaje się być bezpieczniejszym schematem leczenia w porównaniu do schematów VTD oraz VD.

**Tabela 175.**

**Działania niepożądane  $\geq 3$  stopnia toksyczności NCI CTCAE występujące po pierwszych 8 cyklach (faza indukcyjna - I) oraz po 5 cyklach fazy podtrzymującej (5 cykli - M); VMP vs VTD vs VD (UPFRONT)**

AEs $\geq 3$ stopnia toksyczności	VMP		VTD		VD	
	I (N = 99)	M (N = 43)	I (N = 93)	M (N = 31)	I (N = 99)	M (N = 55)
<b>Neuropatia obwodowa</b>	20%	2%	26%	6%	15%	5%
<b>Neuropatia obwodowa prowadząca do rezygnacji*</b>	14%	0%	13%	0%	4%	4%
<b>Zmęczenie</b>	8%	0%	15%	0%	8%	4%
<b>Neutropenia</b>	21%	0%	3%	0%	1%	0%
<b>Biegunka</b>	7%	7%	4%	3%	8%	5%
<b>Zapalenie płuc</b>	4%	5%	6%	0%	11%	0%

\*Rezygnacja dotyczyła wszystkich analizowanych leków

AEs – działania niepożądane

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość wystąpienia większości analizowanych działań niepożądanych (AEs  $\geq 3$  stopnia toksyczności) była dużo wyższa w fazie indukcyjnej (8 cykli pierwszych cykli leczenia) w porównaniu do fazy podtrzymującej. W fazie podtrzymującej częstość wystąpienia odnotowanych działań niepożądanych była stosunkowo niska i nie przekraczała 10%.

W grupie VMP do najczęściej występujących działań niepożądanych  $\geq 3$  stopnia wg NCI-CTC zaliczono: neutropenię (21%) oraz neuropatię obwodową (20%).

Podsumowując, należy podkreślić, iż stosowanie bortezomibu (schemat VMP) w długim okresie obserwacji wynoszącym 49 tyg. (bortezomib podawany zarówno jako terapia induk-



cyjna – 8 cykli, jak również jako terapia podtrzymująca – 5 cykli) jest terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną.

## 13.6 Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań innych niż RCT

### 13.6.1 PETHEMA [23, 24, 25]

W wieloośrodkowym badaniu klinicznym 1/2 fazy PETHEMA - Mateos 2006 (podtyp III C) [24] analizowano dane dla 60 pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim. Historyczną grupą kontrolną (MP) stanowili pacjenci z badania Hernandez 2004 [23].

Szczegółowe informacje dotyczące omawianej populacji, interwencji oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów opisano w części dyskusji dotyczącej dodatkowych danych z zakresu skuteczności.

Pokrótkie należy jedynie wspomnieć, iż bortezomib podawany był w skojarzeniu z melfalanem (doustnie; 9 mg/m<sup>2</sup>) i prednizonem (doustnie; 60 mg/m<sup>2</sup>), oba w dniach 1-4. Leczenie powyżej zaplanowanego okresu 49 tyg. było niedopuszczone. Umożliwiono modyfikacje stosowanej dawki w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej, toksyczności nie hematologicznej ocenionej jako związana z leczeniem, przerwach w terapii lub niewydolności nerek. Wszystkim uczestnikom badania, co 4 tyg. podawano dożylnie bisfosfoniany. Dopuszczono również stosowanie wśród uczestników terapii wspomagającej w szpiczaku mnogim uwzględniającej m.in. erytropoetynę, G-CSF, transfuzje płytek krwi lub krwinek czerwonych.

W próbie klinicznej Mateos 2006 wzięło udział 60 pacjentów. 7 z nich nie udało się ukończyć pierwszego cyklu leczenia (zgon – 7 pts, odmowa zgody na udział w badaniu – 3 pts, rak płuc – 1 pt), 37 (62%) pacjentów ukończyło terapię VMP (24 pts otrzymało wszystkie 13 cykli leczenia, 13 pts uzyskało wczesną odpowiedź na leczenie i dzięki temu zakończyło terapię wcześniej), a pozostałe 16 pacjentów wypadło z leczenia z następujących powodów: brak zgody na udział w badaniu – 3 pts, wystąpienie działań niepożądanych – 13 pts (obwodowa neuropatia – 6 pts; ostra infekcja, sepsa, biegunka stopnia 3-go oraz utrzymująca się trombocytopenia 4-go stopnia – po jednym pacjencie każde z działań niepożądanych oraz progresja choroby – 3 pts).

W opisywanej publikacji analizowano występowanie działań niepożądanych. Przy analizie wyników wzięto pod uwagę wszystkich pacjentów, którzy ukończyli, co najmniej jeden cykl leczenia. Autorzy zamieścili rezultaty dotyczące odsetka pacjentów poddanych terapii VMP, u których wystąpiły działania niepożądane podczas okresu trwania obserwacji. Szczegółowe dane na ten temat zamieszczono w poniższej tabeli.



Tabela 176.

## Działania niepożądane u pacjentów poddanych terapii VMP (Mateos 2006)

Działanie niepożądane	Toksyczność ogółem, %		Działania niepożądane stopnia 3/4 wg cykli leczenia, %		Działania niepożądane stopnia 3/4 wg wieku pacjentów, %	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4	1 i 2 cykl leczenia	3 i kolejne cykle leczenia	< 75 lat	≥ 75 lat
<b>Anemia</b>	86	10	8	0	5	16
<b>Trombocytopenia</b>	93	51	33	17	52	50
<b>Infekcje</b>	75	16	12	4	5	25
<b>Neutropenia</b>	85	43	33	24	36	50
<b>Astenia</b>	63	5	4	2	0	12
<b>Nudności</b>	55	2	2	0	0	4
<b>Biegunka</b>	55	16	8	2	17	16
<b>Neuropatia obwodowa</b>	55	17	8	6	14	25
<b>Zatwardzenie</b>	52	6	6	2	3	16
<b>Anoreksja</b>	38	2	2	0	0	4
<b>Wymioty</b>	30	2	2	0	0	4

Z danych zamieszczonych w powyższej tabeli wynika, iż do najczęściej występujących działań niepożądanych 3-go i 4-go stopnia związanych z terapią VMP można zaliczyć trombocytopenię (51%), neutropenię (43%), neuropatię obwodową (17%) oraz biegunkę (16%). Częstość występowania infekcji 3-go i 4-go stopnia wyniosła 16% a zapadalność na płuca 13% z pośród pierwszych 38 pacjentów.

W badaniu Mateos 2006 można również odnaleźć informacje na temat modyfikacji dawki bortezomibu. Dawka w/w leku została zmniejszona u 14 (23%) pacjentów, a zakończona u 3 (13%). 7 (12%) pacjentów zmarło podczas okresu leczenia. 4 pierwsze zgony nastąpiły we wczesnym okresie leczenia u pacjentów powyżej 75 lat z powodu zatorowości płucnej, wstrząsu septycznego wywołanego neutropenią 3-go stopnia, nadciśnienia płucnego i niewydolności płuc oraz raka płuc. Kolejne 3 zgony nastąpiły w późniejszym okresie terapii VMP i spowodowane były progresją choroby u 2 pacjentów oraz sepsą u ostatniego z nich. Żaden ze zgonów nie został uznany za spowodowany jakimkolwiek lekiem ze schematu VMP.



Z danych przedstawionych w publikacji *Mateos 2008* [25] wynika, iż profil bezpieczeństwa bortezomibu nie uległ zmianie od poprzedniej oceny (*Mateos 2006*). Leczenie VMP było dobrze tolerowane w populacji pacjentów w podeszłym wieku.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane zamieszczone w publikacji *Mateos 2008* zostały zamieszczone w tabeli poniżej.

**Tabela 177.**

**Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w trakcie okresu follow up w populacji osób starszych (*Mateos 2008*)**

Działania niepożądane	Stopień toksyczności, %	
	Wszystkie stopnie	Stopień 3/4
<b>Anemia</b>	86	10
<b>Trombocytopenia</b>	93	51
<b>Infekcje</b>	75	16
<b>Neutropenia</b>	85	43
<b>Astenia</b>	63	5
<b>Nudności</b>	55	2
<b>Biegunka</b>	55	16
<b>Neuropatia obwodowa</b>	55	17
<b>Zatwardzenie</b>	52	8
<b>Anoreksja</b>	38	2
<b>Wymioty</b>	30	2

Z danych zawartych w tabeli wynika, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia była trombocytopenia oraz neutropenia. Z mniejszą, ale równie istotną częstotliwością zgłaszano neuropatię obwodową, biegunkę oraz infekcje.

### **13.6.2 Gasparetto 2010 [26]**

Autorzy poniższego raportu postanowili włączyć do dodatkowej analizy bezpieczeństwa badanie *Gasparetto 2010*. Badanie to jest wieloośrodkową, próbą kliniczną bez randomizacji (II C). Poniższe badanie nie zostało włączone do analizy głównej niniejszego raportu ze względu na brak grupy kontrolnej oraz braku randomizacji.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę opisywanego badania.





Tabela 178.  
Charakterystyka badania (*Gasparetto 2010*)

Badanie	Publikacja	Liczba ośrodków	Randomizacja	Maskowanie
<i>Gasparetto 2010</i> (IV C)	<i>Gasparetto 2010</i>	5	brak	brak

Do badania włączono 45 pacjentów. Kryteriami włączenia były: nowo zdiagnozowany, wcześniej nieleczony (za wyjątkiem radioterapii celowanej) szpiczak mnogi u dorosłych pacjentów (wiek  $\geq 18$  lat), ECOG status  $\leq 3$ , oczekiwana długość życia  $> 3$  miesiące oraz brak nieprawidłowości narządów oraz szpiku (poziom leukocytów  $\geq 3 \times 10^9/L$ , bezwzględna liczba neutrofilii  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , poziom płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/L$ , poziom serum kreatyniny  $\leq 3,5$  mg/dL, poziom ALT oraz AST  $\leq 2,5$  razy wyższy niż górna granica normy. Do badania włączono także pacjentów z ostrą pancytopenią oraz niewydolnością nerek spowodowaną szpiczakiem mnogim. Z próby wykluczono pacjentów z wirusem HIV, wirusem HCV oraz inną poważną chorobą ograniczającą możliwość stosowania się do zaleceń terapeutycznych. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Szczegółowe dane na temat charakterystyki wejściowej pacjentów włączonych do badania zamieszczone są w poniższej tabeli.

Tabela 179.  
Charakterystyka wejściowa pacjentów włączonych do badania (*Gasparetto 2010*)

Parametry		Pacjenci (N=45)
Mediana wieku, (zakres)		63 (33 – 75)
Liczna mężczyzn, n (%)		27 (60)
Poziom albumin $< 3$ g/dL, n (%)		5 (11)
Stężenie $\beta 2$ -mikroglobuliny w surowicy $\geq 3,5$ mg/L, n/N (%)		21/38 (55)
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, n/N (%)	I/II	24/38 (63)
	III	14/38 (37)
Poziom kreatyniny $> 2,5$ mg/dL, n (%)		2 (4)
ECOG status $> 1$		10 (22)
Nacieczenie szpiku kostnego $\geq 40\%$ , n (%)		30 (70)
Rodzaj białka M we krwi, n (%)	IgG	30 (67)
	IgA	7 (16)
	Jasny łańcuch	8 (18)



	Parametry	Pacjenci (N=45)
<b>Nieprawidłowości cytogenetyczne, n/N (%)</b>	<b>del13</b>	10/37 (27)
	<b>del(17;p)</b>	5/37 (13)
	<b>t(11;14)</b>	7/37 (19)
	<b>Hyperdiploidalność</b>	2/37 (5)
	<b>Hypodiploidalność</b>	1/37 (3)

Do badania włączono 45 pacjentów. 60% próby stanowili mężczyźni, mediana wieku wyniosła 63 lata. 37% badanych było w stadium III zaawansowania choroby określanym wg skali sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*, najczęstszym podtypem białka M wśród wybranych do badania pacjentów było białko IgG (67%), 70% pacjentów miało  $\geq 40\%$  komórek plazmatycznych w szpiku kostnym.

Zastosowaną interwencją był bortezomib podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1, 4, 8 oraz 11 przez 1 – 6 28-dniowych cykli w skojarzeniu z melfalanem (doustnie; 6 mg/ m<sup>2</sup>) i prednizonem (doustnie; 60 mg/ m<sup>2</sup>), oba w 1-7 dniach cyklu. Po 2 – 6 cyklach pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu szpiku kostnego byli poddani tej procedurze.

W badanej próbie mediana przyjętych cykli wyniosła 4 (przedział: 1 – 6). Z zaplanowanego leczenia wypadło 19 pacjentów, w tym 11 z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz 5 z powodu progresji choroby. 1 z pacjentów z powodu rozwinięcia się pneumonii 3 stopnia wycofał swoją zgodę na udział w badaniu, nie przyjął pierwszej dawki bortezomibu, przez co wszystkie dalsze wyniki przedstawione zostały na populacji 44 pacjentów.

W badaniu *Gasparetto 2010* analizowano częstość wystąpienia działań niepożądanych w populacji pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje na temat tego punktu końcowego.



Tabela 180.

**Najczęściej występujące działania niepożądane u pacjentów otrzymujących VMP (Gasparetto 2010)**

Działanie niepożądane	Stopień 2, n (%)	Stopień 3/4, n (%)
<b>Neuropatia obwodowa</b>	9 (20)	10 (22)
<b>Trombocytopenia</b>	4 (9)	8 (18)
<b>Neutropenia</b>	5 (11)	7 (16)
<b>Infekcje</b>	4 (9)	5* (11)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	5 (11)	2 (4)
<b>Zakrzepica żył głębokich</b>	0	1 (2)
<b>Hipotonia ortostatyczna</b>	0	1 (2)
<b>Zmęczenie</b>	6 (13)	0
<b>Wysypki skórne</b>	2 (4)	0

\* Jeden przypadek zgonu

Jak wynika z danych zawartych w powyższej tabeli najczęściej występującym działaniem wśród pacjentów leczonych bortezomibem niepożądanym była neuropatia obwodowa. W stopniu 2 wg NCI-CTC wystąpiła u 9 pacjentów, a w stopniu 3-im i 4-ym u 10 pacjentów (łącznie 42%). W większości przypadków był to stan odwracalny, jedynie 5 pacjentów wypało z leczenia z powodu tego działania niepożądanego. Najczęstszymi nieneurologicznymi działaniami niepożądanymi 3-go i 4-go stopnia były trombocytopenia (8 pts), neutropenia (7 pts) oraz infekcje (5 pts). 8 pacjentów przerwało leczenie w skutek działań niepożądanych (neuropatia obwodowa, ostra hipotonia ortostatyczna, utrzymująca się pancytopenia 3-go stopnia oraz pneumonia). 7 (15%) pacjentów wymagało redukcji dawki bortezomibu z powodu neuropatii obwodowej. W trakcie trwania badania odnotowano 7 zgonów, 6 z powodu progresji choroby oraz jeden z powodu pneumonii.

Autorzy badania *Gasparetto 2010* na podstawie przeprowadzonych analiz wyciągnęli wnioski, iż terapia VMP jest dobrze tolerowana przez większość pacjentów. Profil toksyczności był wcześniej znany i nie wystąpiły żadne niespodziewane działania niepożądane. Zauważono także, że krótkookresowa terapia bortezomibem może być warta dodatkowej przyszłej oceny u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych.



### 13.6.3 Garcia Sanchez 2010 [27]

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych (2011 r.) przeprowadzonego w ramach aktualizacji raportu odnaleziono 1 abstrakt *Garcia Sanchez 2010* przedstawiony na *15th Congress of European Hematology Association* w Barcelonie (June, 10-13 2010).

Autorzy niniejszego raportu postanowili włączyć ww. abstrakt *Garcia Sanchez 2010* do dodatkowej oceny bezpieczeństwa z uwagi na istotne informacje dotyczące odnotowanych działań niepożądanych obserwowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Celem badania *Garcia Sanchez 2010* była ocena efektywności klinicznej terapii VMP w rzeczywistej praktyce klinicznej u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. Powyższe badanie nie zostało włączone do analizy głównej z powodu braku grupy kontrolnej, braku randomizacji, jak również braku pełno tekstowej publikacji (dane zamieszczone jedynie w abstrakcie, którego wiarygodność jest niemożliwa do określenia).

Szczegółowe dane dotyczące omawianego badania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 181.**  
Charakterystyka badania *Garcia Sanchez 2010*

Badanie	Publikacje	Liczba ośrodków	RCT	Maskowanie
<b><i>Garcia Sanchez 2010 (IV C)</i></b>	<b><i>Garcia Sanchez 2010*</i></b>	7	brak	brak

\*Dane zaczerpnięte jedynie z abstraktu konferencyjnego

Do analizowanej próby klinicznej włączono 31 pacjentów z nowowzdiagnozowanym szpiczakiem mnogim niekwalifikujących się do przeszczepienia szpiku kostnego z siedmiu ośrodków wschodniej Andaluzji. Analizowana grupa pacjentów przez okres 49 tygodni była leczona schematem VMP.

Szczegółowe dane na temat charakterystyki wejściowej pacjentów włączonych do omawianego badania zamieszczono w poniższej tabeli.



Tabela 182.

Charakterystyka wejściowa pacjentów włączonych do badania Garcia Sanchez 2010

Parametry		Pacjenci (N=31)
Mediana wieku w latach, (zakres)		71 (59 – 85)
Liczna mężczyzn, n (%)		11 (36)
Liczna kobiet, n (%)		20* (64)*
Mediana procentowej zawartości plazmocytów w biopsji szpiku		20%
Odsetki pacjentów z niewydolnością nerek, %		32%
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, %	I	32%
	II	45%
	III	23%
ECOG status < III		84%

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Do badania włączono 31 pacjentów. 64% próby stanowili kobiety, mediana wieku wyniosła 71 lat. 84% badanych było w stadium niższym niż III zaawansowania choroby określanym wg skali sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Szczegółowe dane dotyczące Szczegółowe dane na temat zastosowanej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 183.

Charakterystyka interwencji badania Garcia Sanchez 2010

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Planowany okres leczenia
Garcia Sanchez 2010 (IV C)	VMP	<p><b>Bortezomib (V):</b> 1,3 mg/m<sup>2</sup> cykle 1–4: dwa razy w tygodniu w dniach: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32; cykle 5–9: raz w tygodniu w dniach: 1, 8, 22, 29;</p> <p><b>Melfalan (M):</b> podawany w dawce 9 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 2, 3, 4;</p> <p><b>Prednizon (P):</b> w dawce 60 mg/m<sup>2</sup></p>	Bortezomib: dożylnie; Melfalan i prednizon: doustnie	49 tyg. (9 cykli)

Ocenianą interwencję stanowił bortezomib wstrzykiwany w postaci dożylnego bolusa. Lek podawano w skojarzeniu z przyjmowanym doustnie melfalanem i prednizonem przez okres dziewięciu 6-tygodniowych cykli terapeutycznych. Podczas cykli 1–4 bortezomib w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> podawano dwa razy w tygodniu w dniach: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32. Natomiast podczas kolejnych cykli tj. 5–9 bortezomib w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> podawano już tylko raz w tygodniu w dniach: 1, 8, 22, 29. Melfalan (w dawce 9 mg/m<sup>2</sup>) oraz prednizon (w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>) podawano w dniach: 1, 2, 3, 4.



Wyniki dla punktów końcowych analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione dla wszystkich włączonych do badania pacjentów. Okres obserwacji, na który najprawdopodobniej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa wynosi 49 tyg. Działania niepożądane analizowane w eksperymencie *Garcia Sanchez 2010* stopniowano zgodnie z *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*.

Dane dotyczące odnotowanych działań niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 184.**

**Działania niepożądane odnotowane u pacjentów otrzymujących terapię VMP (*Garcia Sanchez 2010*)**

Punkt końcowy	Odsetki pacjentów, %
<b>Rezygnacje z leczenia</b>	
Rezygnacje z leczenia z powodu AEs	29%
Rezygnacje z leczenia z powodu progresji choroby	3%
<b>AEs stopnia 3-4 wg NCI CTC</b>	
Neutropenia	10%
Trombocytopenia	7%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	13%
<b>Neuropatia obwodowa</b>	
Ogółem	51%
Stopień 1	19%
Stopień 2	26%
Stopień 3	7%

AEs – działania niepożądane

Jak wynika z danych zawartych w powyższej tabeli najczęściej występującym działaniem niepożądanym wśród pacjentów leczonych bortezomibem podawanym w skojarzeniu z mel-falanem i prednizonem w rzeczywistości była neuropatia obwodowa (51%). W stopniu 2 wg NCI-CTC wystąpiła u 26% pacjentów, natomiast w stopniu 3 jedynie u 7% pacjentów. Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi 3-go i 4-go stopnia były: neutropenie (10%) oraz trombocytopenie (7%). 29% pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych, natomiast jedynie 3% z powodu progresji choroby.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa schematu VMP w analizowanej populacji pacjentów jest zbliżony z profilem bezpieczeństwa zaprezentowanym w randomizowanych badaniach klinicznych.



### 13.7 Opis przypadków (case reports)

W poniższym rozdziale przeanalizowano przypadki kliniczne występowania działań niepożądanych związanych z zastosowaniem farmakoterapii boltezomibem u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim. Szczegółowe dane opisów przypadków z badań Bockle 2009 [28], Ravaglia 2008 [29], Libby 2010 [30], Joh 2009 [31] oraz Murase 2009 [32] Aguayo-Leiva 2011 [33] zostały zamieszczone w poniższej tabeli.

Tabela 185.

Opis działań niepożądanych na podstawie opisów przypadków (case reports) (Bockle 2009 [28], Ravaglia 2008 [29], Libby 2010 [30], Joh 2009 [31] oraz Murase 2009 [32] Aguayo-Leiva 2011 [33])

Case reports	Działanie niepożądane	Opisy poszczególnych przypadków pacjentów	Przepisane leki
<b>Bockle 2009 (IV A)</b>	Toczeń rumieniowaty (łac. <i>Lupus erythematosus tumidus</i> )	71-letnia kobieta została przyjęta do szpitala z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego. Zastosowano u niej infuzję bortezomibu w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez 2 tygodnie + 10-dniowy okres odpoczynku. Pacjenta dobrze reagowała na terapię, jednakże podczas 7 cyklu leczenia wystąpiły u niej zmiany skórne w postaci kompleksów immunologicznych w skórze pozornie nie zmienionej. U pacjentki nie wystąpiły gorączka, bóle stawów ani bóle mięśni. Pacjenta nie przyjmowała żadnych innych leków poza bortezomibem, które mogłyby wywołać taką reakcję. Późniejsza analiza danych medycznych pacjentki wykazała nadwrażliwość skóry na światło.	Bortezomib w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> p.c.
<b>Ravaglia 2008 (IV A)</b>	Neuropatia	U 74-letniego mężczyzny został zdiagnozowany szpiczak mnogi (dużej masy guz zlokalizowany u podstawy czaszki). Pacjenta poddano terapii bortezomibem w dawce 1,3mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała oraz deksametazonem w dawce 20mg. Leczenie początkowo było dobrze tolerowane, a odpowiedź na leczenie szybka i duża. Jednak w trakcie 3 cyklu u pacjenta wystąpiła peryferyjna neuropatia 3 stopnia objawiająca się piekącym bólem, parestezją, utratą czucia oraz utratą głębokich odruchów ścięgnistych, która doprowadziła do konieczności przerwania leczenia. Następnie pacjent został poddany radioterapii + 8mg deksametazonu dziennie. 10 dni po zakończeniu przyjmowania steroidów oraz 2 miesiące po przerwanej terapii bortezomibem nastąpiło dramatyczne pogorszenie neuropatii, do poprzednich objawów dołączyły zaburzenia motoryczne kończyn i osłabienie mięśni. Pacjentowi podano prednizon w dawce 1mg/kg masy ciała, po miesiącu objawy neuropatii wyraźnie się zmniejszyły.	Bortezomib w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała Deksametrazon w dawce 20 mg Prednizon w dawce 1mg/kg masy ciała Radioterapia



Case reports	Działanie niepożądane	Opisy poszczególnych przypadków pacjentów	Przepisane leki
		59-letnia kobieta z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego poddana została terapii bortezomibem w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała. Podczas 3 cyklu leczenia wystąpiła u niej bolesna dystalna parestezja kończyn dolnych. Zastosowano niskie dawki buprenrfiny. Po tygodniu pacjentka miała trudności z chodzeniem, osłabienie mięśni dotknęło także dłoni, wystąpiło zatrzymanie moczu oraz niedrożność (podwyższony poziom albumin, poziom ciałek krwii w normie). Zastosowano terapię I.V. Ig w dawce 0,4 gr/kg masy ciała przez 5 dni a następnie prednizon w dawce 75mg dziennie przez 3 tygodnie. Po miesiącu objawy neuropatii wyraźnie się zmniejszyły.	Bortezomib w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> p.c.  I.V. Ig w dawce 0,4 gr/kg m.c.  Prednizon w dawce 75 mg dziennie
<b>Libby 2010 (IV A)</b>	Osutka plamisto-grudkowa kończyn i tułowia	81-letnia kobieta została przyjęta do szpitala z objawami takimi jak zmęczenie, płytki oddech oraz obrzęk lewej kończyny dolnej. Morfologia krwi wskazywała na potrzebę wykonania transfuzji, po której stan pacjentki polepszył się. USG z dopplerem wykazało zakrzepicę żył kończyn dolnych i z tym rozpoznaniem przyjęto pacjentkę do szpitala. Badanie szpiku kostnego oraz biopsja szpiku kostnego potwierdziły u pacjentki rozpoznanie szpiczaka mnogiego. Chorą poddano terapii schematem VMP. Podczas 8 cyklu leczenia u pacjentki zaobserwowano osutkę plamisto-grudkową kończyn i tułowia, kiedy przerwano leczenie objawy niepożądane ustąpiły w przeciągu tygodnia.	Bortezomib: cykle 1–4 dwa razy w tygodniu (dni: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32) w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> ; cykle 5–9 raz w tygodniu (dni: 1, 8, 22, 29) w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> ;  melfalan podawany w dawce 9 mg/m <sup>2</sup> w dniach: 1, 2, 3, 4;  prednizon w dawce 60 mg/m <sup>2</sup>
<b>Joh 2009 (IV A)</b>	Gąbczaste zmiękczenie części grzbietowej odcinka piersiowego kręgosłupa	U 64-letniej kobiety zdiagnozowano szpiczaka mnogiego i poddano terapii bortezomibem. 2 dni po dożylnym podaniu pierwszego cyklu leku u pacjentki pojawiły się gwałtownie postępujące odrętwienie, ból oraz zwiotczenie mięśni we wszystkich kończynach. Chorą poddano leczeniu schematem EPOCH. W krótkim odstępie czasu pojawiło się obustronne grzybicze zapalenie płuc. Pomimo zastosowania leczenia przeciwgrzybicznego chora zmarła z powodu niewydolności oddechowej spowodowanej dwustronnym uszkodzeniem pęcherzyków płucnych, ostra czuciowa i ruchowa neuropatia utrzymała się aż do śmierci pacjentki. Sekcja zwłok ujawniła ostre gąbczaste zmiękczenie części grzbietowej kręgosłupa od rdzenia przedłużonego do odcinka szyjnego kręgosłupa. Zmiany były ostre i nieodwracalne. Przypadek ten jest pierwszym zgłoszonym tego typu działaniem niepożądanym po terapii bortezomibem. Z tego powodu wymagane są dalsze badania nad profilem neurotoksyczności bortezomibu oraz zidentyfikowanie odpowiednich strategii radzenia sobie z tego typu działaniami niepożądanymi.	Bortezomib w dawce 1 mg/m <sup>2</sup> p.c.  Etoposine w dawce 50 mg/m <sup>2</sup> dziennie (dni 1 – 4)  Vincristine w dawce 0,4 mg/m <sup>2</sup> dziennie (dni 1 – 4)  Doxorubicin w dawce 10 mg/m <sup>2</sup> dziennie (dni 1 – 4)  Cyclophosphamide w dawce 750 mg/m <sup>2</sup> dziennie (dzień 6)  Prednisolone w dawce 60 mg/m <sup>2</sup> dziennie (dni 1 – 6)





Case reports	Działanie niepożądane	Opisy poszczególnych przypadków pacjentów	Przepisane leki
<b>Murase 2009 (IV A)</b>	Syndrom Sweet'a	<p>U 64-letniego mężczyzny ze szpiczakiem mnogim w 1 dniu 8 cyklu leczenia bortezomibem pojawiła się rumieniowata wysypka skóra rozproszona na plecach, dająca objawy alergiczne (świąd, pęcherze wypełnione płynem). Nie zaobserwowano krost ani peryferyjnych pęcherzyków. Pacjent nie gorączkował, a jego leukocyty były w normie. Wcześniej nie było u chorego stosowane leczenie deksametazonem ani stymulatorami wzrostu granulocytów, które to substancje mogłyby spowodować syndrom Sweet'a. Biopsja skóra ujawniła brodawkowaty obrzęk skóry oraz pierwotne nacieki skóry właściwej. Badania histopatologiczne potwierdziły diagnozę – syndrom Sweet'a. W odróżnieniu od poprzednich zgłaszanych przypadków syndromu Sweet'a związanych z leczeniem bortezomibem ten miał łagodniejszy przebieg cechował się profilem komórek przypominających niedojrzałe neutrofile, a nie komórki nowotworowe.</p>	Bortezomib w dawce 1,7 mg/m <sup>2</sup> p.c. (dni: 1, 4, 8, 11 21-dniowego cyklu)
<b>Aguayo-Leiva 2011 (IV A)</b>	Toczeń rumieniowaty (łac. <i>Lupus erythematosus tumidus</i> )	<p><i>Lupus erythematosus tumidus</i> (LET) jest rzadką odmianą skórnej postaci toczenia rumieniowatego. Postać tę charakteryzuje szczególna wrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe, łagodny i przewlekły przebieg, brak objawów narządowych oraz dobra odpowiedź na leki przeciwmalaryczne. Zmiany skórne mają niecharakterystyczny, rumieniowo-obrzękowy obraz i mogą przypominać inne dermatozy. Z tego powodu choroba ta może powodować trudności diagnostyczne. Pierwszy przypadek wystąpienia toczenia rumieniowatego po terapii bortezomibem opisano wyżej w publikacji Bockle 2009.</p> <p>71-letni mężczyzna, u którego 2 lata temu szpiczaka mnogiego. Leczenie bortezomibem rozpoczęto dwa razy w tygodniu przez 2 tygodnie w postaci wlewów dożylnych. W tydzień po czwartym cyklu leczenia na plecach oraz klatce piersiowej pojawiła się wysypka, zmiany skórne mające rumieniowo-obrzękowy obraz. Nie stwierdzono jednak gorączki ani bólów stawowych. Przeprowadzone analizy laboratoryjne oraz badania immunologiczne były ujemne lub normalne. Dopiero badanie histopatologiczne wykazało obraz typowy dla LET. Zastosowano leczenie doustne i kortykosteroidami i od razu odnotowano poprawę zmian skórnych. Z uwagi na dobrą odpowiedź organizmu na zastosowane leki oraz na poprawę w leczeniu szpiczaka mnogiego po zastosowanym leczeniu bortezomibem, jak również z uwagi na fakt, iż obecne zmiany skóry nie miały charakteru poważnego nie przerwano leczenia bortezomibem. Kolejne cykle leczenia bortezomibem były dobrze tolerowane przez pacjenta, a występujące zmiany skórne pojawiły się z mniejszą intensywnością. Po sześciu cyklach leczenia bortezomibem pacjent uzyskał całkowitą odpowiedź. po sześciu cyklach bortezomibu.</p>	Bortezomib we wlewie dożylnym



## 14 PODSUMOWANIE

### **Analiza porównawcza efektywności klinicznej bortezomibu z melfalanem i prednizonem w I rzucie terapii szpiczaka mnogiego u pacjentów niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii wraz z przeszczepem szpiku kostnego (initial analysis)**

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 1 pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, spełniające kryteria włączenia (VISTA). Badanie jest analizą wstępną (*initial analysis*), w której bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem z samym melfalanem i prednizonem w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

Zastosowano następujący schemat terapeutyczny:

- bortezomib (V): cykl 1–4 dwa razy w tyg. (dni: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32) w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>; cykl 5–9 raz w tyg. (dni: 1, 8, 22, 29) w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>; + melfalan (M): podawany w dawce 9 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 2, 3, 4; + prednizon (P): w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>
- melfalan (M): podawany w dawce 9 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 2, 3, 4; + prednizon (P): w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>

### **Skuteczność kliniczna**

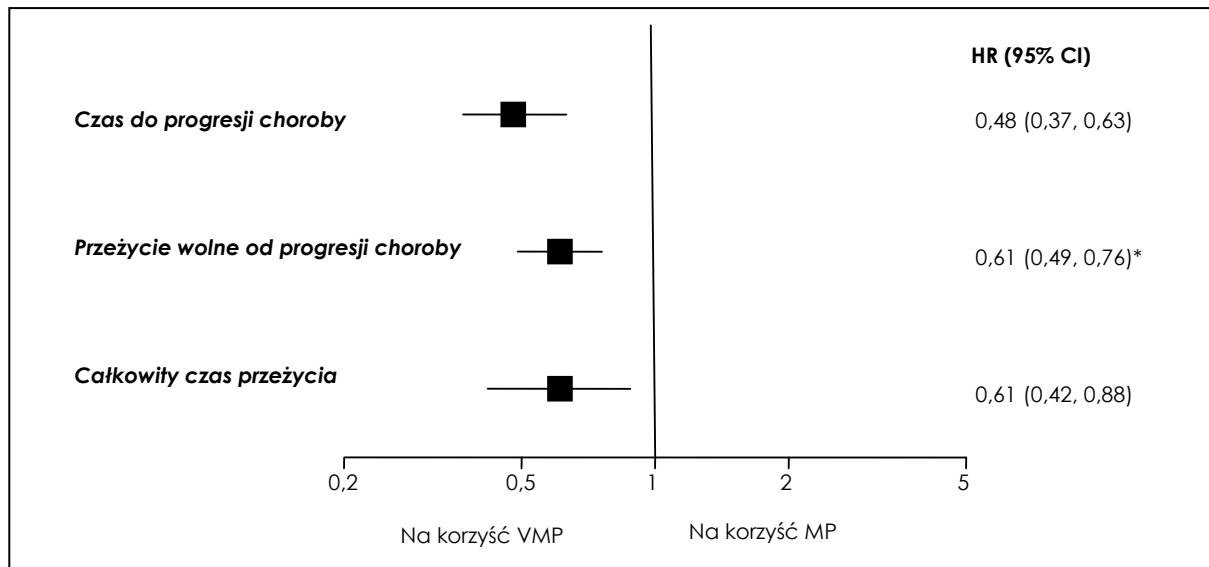
#### **Czas do progresji choroby, całkowite przeżycie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia kolejnej terapii szpiczaka mnogiego, czas wolny od leczenia**

Opierając się na wykonanych analizach statystycznych można wnioskować, iż bortezomib podawany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem jest terapią bardziej skuteczną w ocenie punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności w porównaniu do grupy otrzymującej sam melfalan i prednizon.

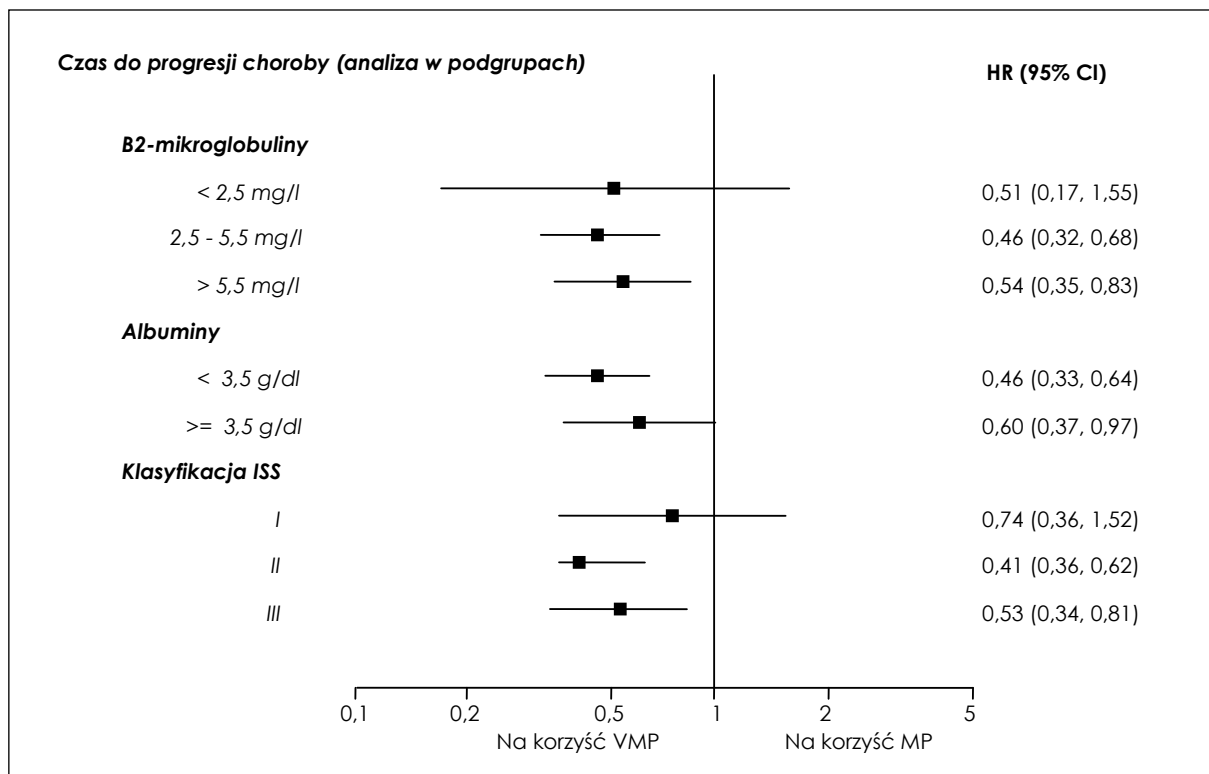
Wyniki z badania VISTA wskazują, że zastosowanie bortezomibu prowadzi do opóźnienia w czasie wystąpienia u pacjentów progresji choroby oraz redukuje prawdopodobieństwo jej wystąpienia. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby była istotnie większa dla grupy leczonej bortezomibem (24 msc) w porównaniu do grupy otrzymującej sam melfalan i prednizon (16,6 msc). Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie bortezomibu (VMP) stanowi 48% tego prawdopodobieństwa wśród pacjentów leczonych melfalanem i prednizonem (MP). Wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Podobną tendencję obserwujemy w podgrupach pacjentów w oparciu

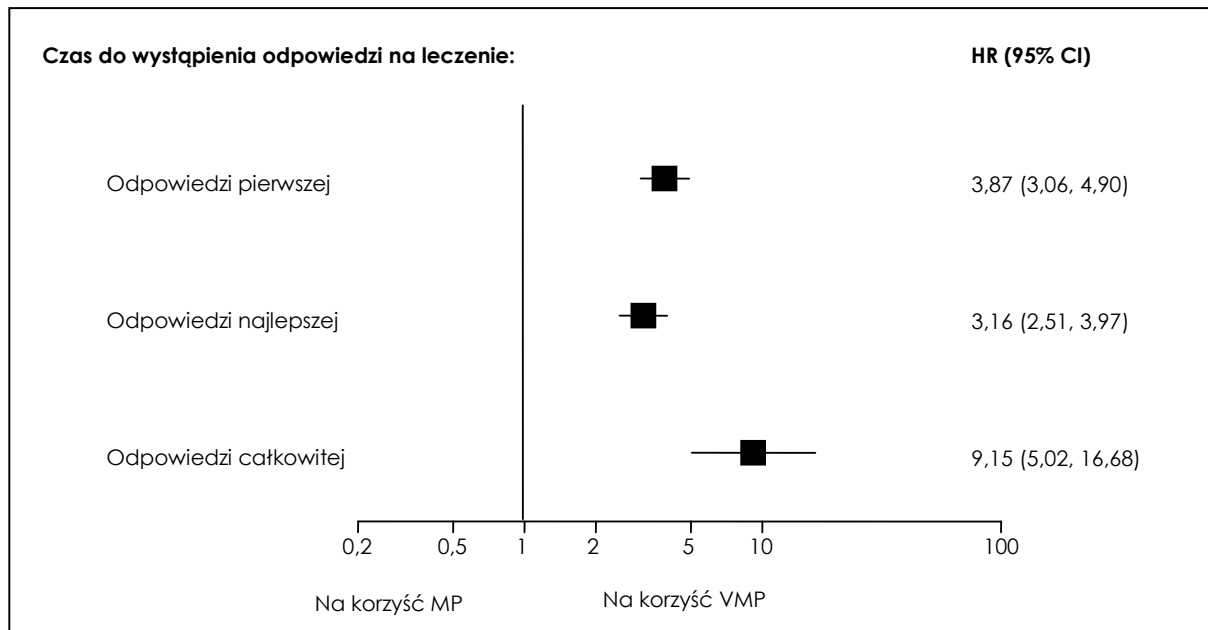
o parametry charakterystyki wyjściowej takie jak: stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny, stężenie albumin czy stadia zaawansowania choroby wg ISS.

Znamienne statystycznie wyniki na korzyść bortezomibu otrzymano również w ocenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz całkowitego czasu przeżycia. Uzyskano także istotne statystycznie wyniki na korzyść ocenianej interwencji w ocenie: czasu do wystąpienia odpowiedzi pierwszej, najlepszej, czy całkowitej. Również czas trwania odpowiedzi na leczenie zarówno całkowitej, jak i całkowitej lub częściowej po wprowadzeniu bortezomibu był dłuższy w grupie VMP w porównaniu z MP, jednak otrzymane różnice nie wykazały znamienności statystycznej. W ramieniu leczonym VMP nie osiągnięto mediany czasu do wystąpienia kolejnej terapii szpiczaka mnogiego (wykazano różnice znamienne statystycznie pomiędzy grupami) jak również mediany czasu wolnego od leczenia (brak różnic istotnych statystycznie).



\*Dane zaczerpnięte z protokołu do badania VISTA [data on file]

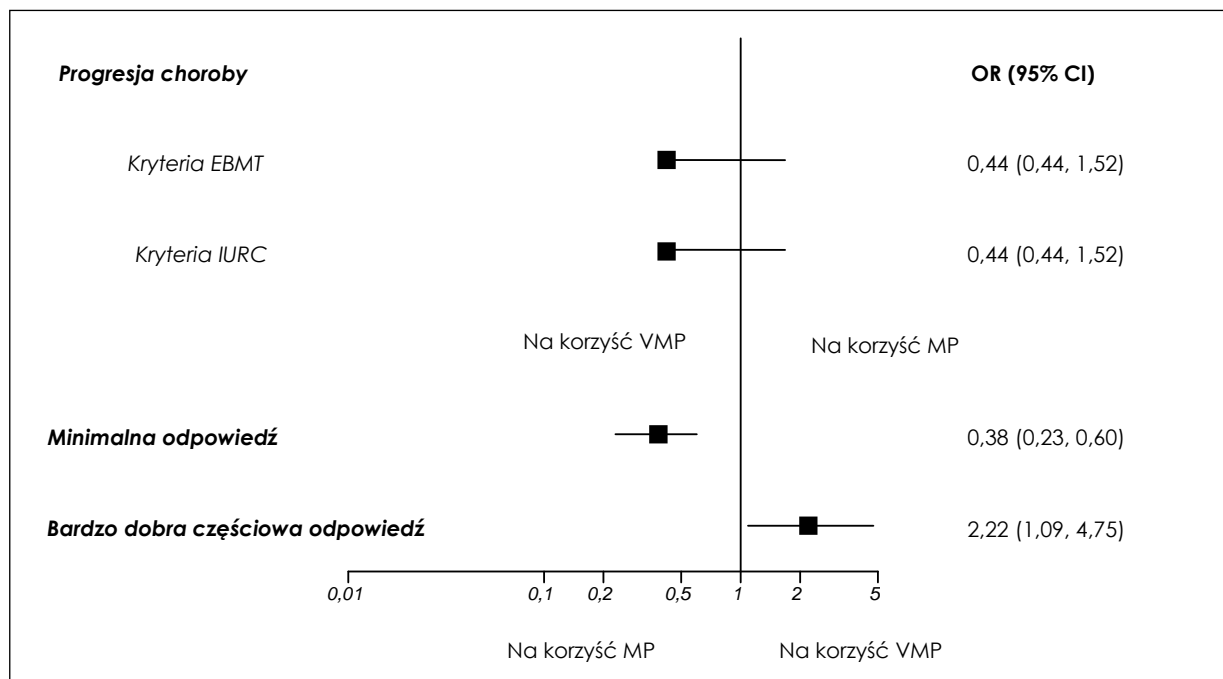
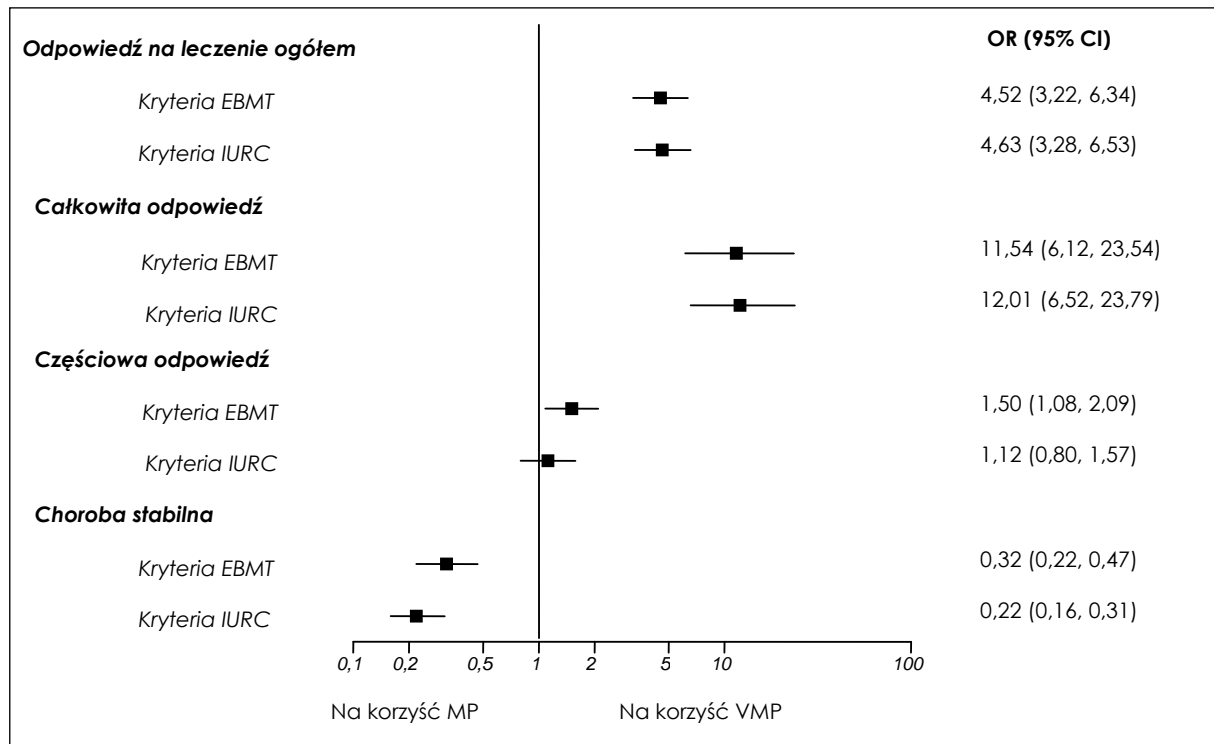




#### Odpowiedź na leczenie, choroba stabilna, progresja choroby

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż stosowanie bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem przez okres 54 tyg. przynosi korzystny efekt w szansie wystąpienia odpowiedzi na leczenie ogółem (OR) oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) zarówno dla kryteriów EBMT, jak i IURC. Otrzymane wyniki są istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Także szanse wystąpienia częściowej odpowiedzi (wg kryteriów EBMT) oraz bardzo dobrej częściowej od-

powiedzi na leczenie wykazały znacząco statystycznie na korzyść bortezomibu. Jedyne w przypadku stabilizacji choroby zarówno dla kryteriów EBMT, jak i IURC oraz minimalnej odpowiedzi na leczenie wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Nie uzyskano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla punktu końcowego, jakim jest progresja choroby.



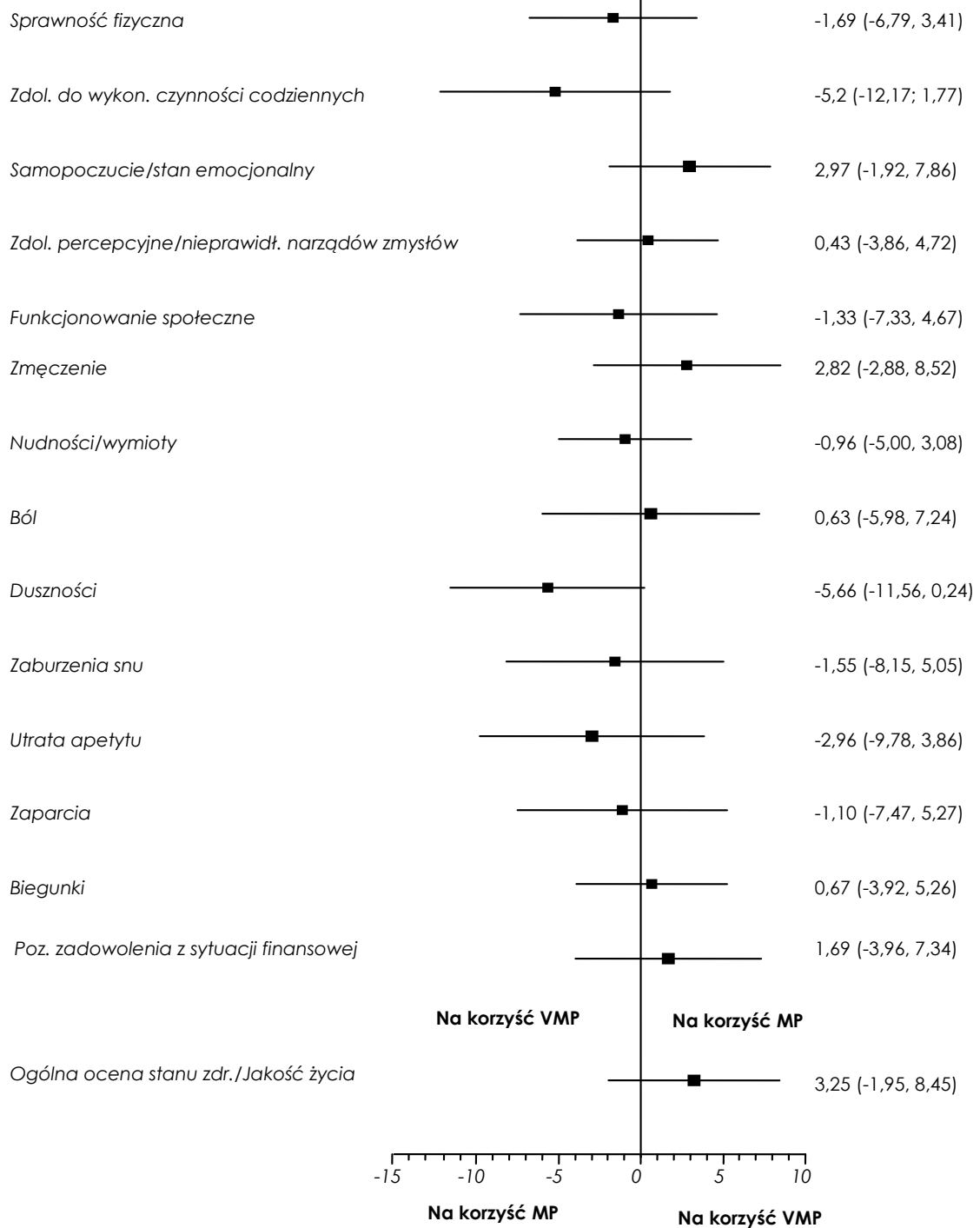
### Jakość życia

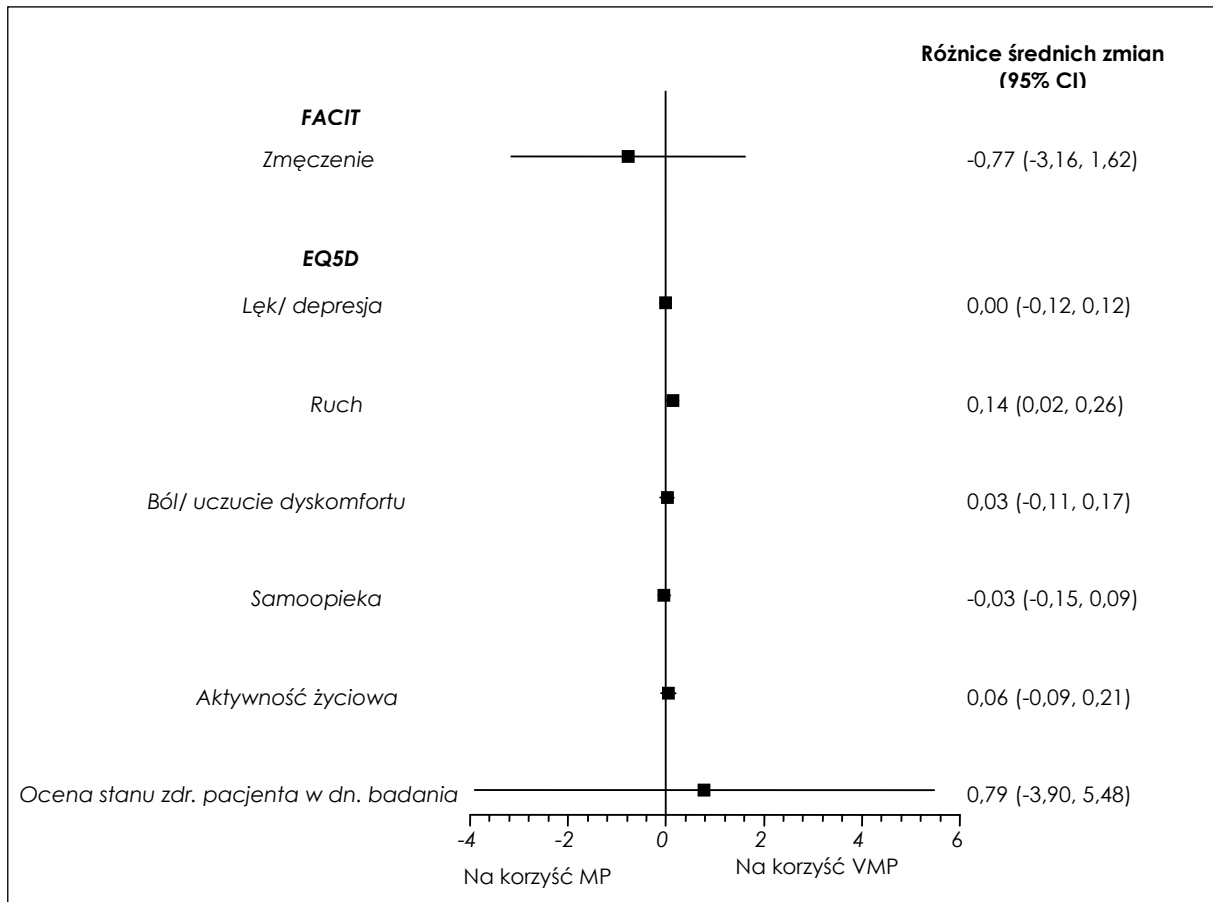
W ocenie jakości życia nie dowiedziono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapii (VMP oraz MP) w żadnej z analizowanych składowych skali EORTC-QLQ-C30. W skali FACIT Fatigue Subscale odnotowano natomiast mniejsze średnie pogorszenie

w stosunku do wartości wyjściowej w grupie pacjentów, którzy przyjmowali terapię skojarzoną z bortezomibem (w porównaniu do MP), a różnica średnich zmian potwierdziła statystycznie znamiennej różnicę na korzyść terapii VMP dla objawu zmęczenia.



## EORTC-QLQ-C30

Różnice średnich zmian  
(95% CI)



W przypadku skali EQ5D znamiennej statystycznie różnicę średnich zmian, pomiędzy analizowanymi ramionami terapii VMP oraz MP odnotowano dla

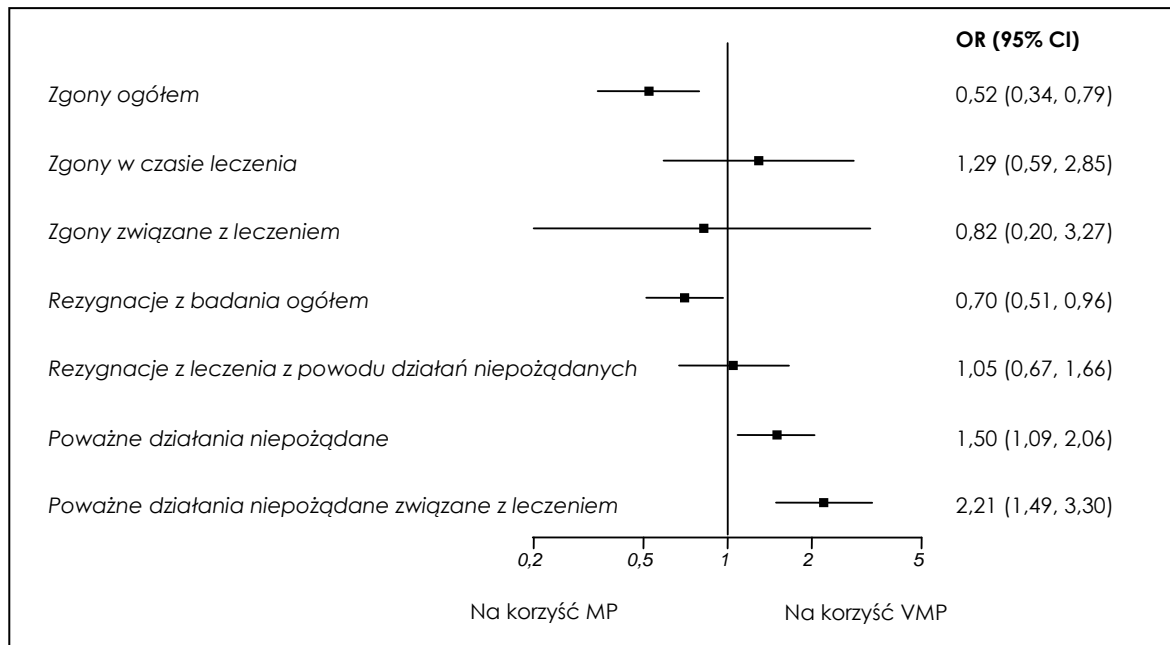
składowej – ruch, wskazując na większą poprawę stanu zdrowia u chorych przyjmujących bortezomib w skojarzeniu z MP.

## Bezpieczeństwo

### Zgony, rezygnacje z leczenia, poważne działania niepożądane

Na podstawie dokonanych obliczeń wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w szansie wystąpienia zgonów ogółem oraz rezygnacji z badania ogółem. Szanse wystąpienia analizowanych punktów końcowych w grupie VMP stanowią odpowiednio 52% oraz 70% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Natomiast w przypadku poważnych dzia-

łań niepożądanych zarówno ogółem, jak i związanych z zastosowanym leczeniem uzyskano wyniki znamienne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie otrzymano wyników znamienych statystycznie. Dokładne dane przedstawiono poniżej.



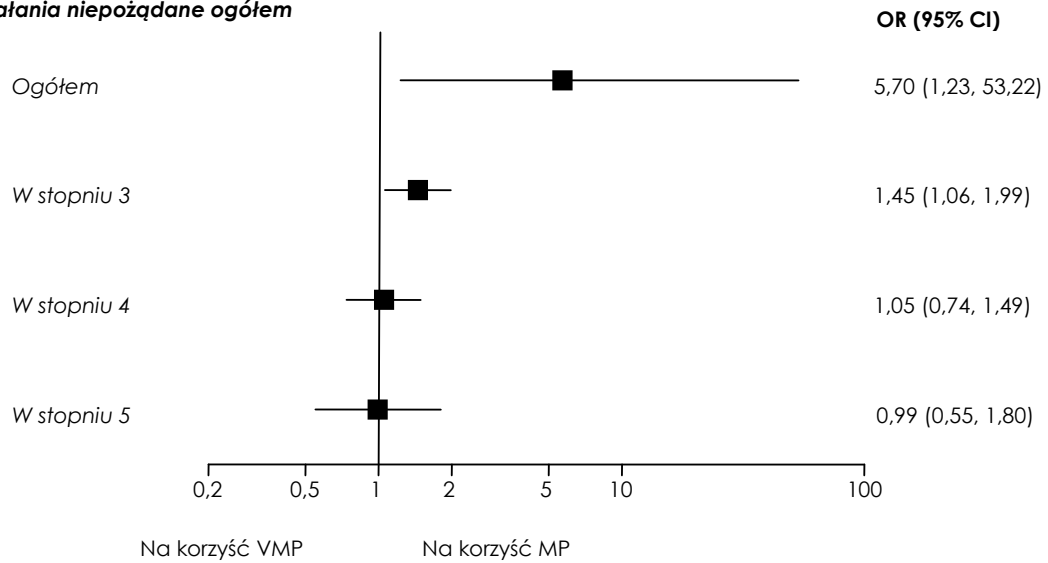
### Działania niepożądane

Opierając się na wykonanych analizach statystycznych wykazano, że szansa wystąpienia działań niepożądanych ogółem (oraz w stopniu 3) w grupie bortezomibu w porównaniu do MP jest statystycznie większa od tej szansy w grupie otrzymującej sam melfalan i prednizon. W przypadku anemii (także w stopniu 4) odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Dla limfopenii (także w stopniach 3 i 4), neuropatii czuciowej, nerwobólu, parestezji, zawrotów głowy, zapalenia płuc, płuca, nudności, biegunki, zaparć, wymiotów oraz bóli brzucha wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść melfalanu i prednizonu. Dodatkowo znamienność statystyczną uzyskały wyniki dla nudności, biegunki i wymiotów występujących w stopniu 3 wg NCI-CTC. W przypadku działań niepożądanych związanych

z układem nerwowym występujących w stopniu 3, jedynie w przypadku neuropatii czuciowej, nerwobólu oraz parestezji ilorazy szans były statystycznie znamienne również na korzyść melfalanu i prednizonu. Podobnie obliczone wartości ilorazów szans w przypadku wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych: gorączki, jadłowstrętu, kaszlu, bezsenności, obrzęków obwodowych, wysypki oraz hipokaliemii są znamienne statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji. Również w przypadku zmęczenia w stopniu 3 wykazano znamienność statystyczną na korzyść melfalanu i prednizonu.

W przypadku pozostałych działań niepożądanych, nie wykazano by pomiędzy ramionami terapeutycznymi zachodziły różnice znamienne statystycznie.



**Działania niepożądane ogółem**


**Hematologiczne działania niepożądane**
**Trombocytopenia**

Ogółem

OR (95% CI)

1,23 (0,90, 1,68)

W stopniu 3

1,28 (0,85, 1,94)

W stopniu 4

1,27 (0,82, 1,97)

**Neutropenia**

Ogółem

1,11 (0,81, 1,51)

W stopniu 3

1,40 (0,98, 2,00)

W stopniu 4

0,65 (0,40, 1,07)

**Anemia**

Ogółem

0,61 (0,45, 0,84)

W stopniu 3

0,76 (0,50, 1,15)

W stopniu 4

0,33 (0,13, 0,73)

**Leukopenia**

Ogółem

1,18 (0,84, 1,65)

W stopniu 3

1,26 (0,83, 1,90)

W stopniu 4

0,76 (0,29, 1,90)

**Limfopenia**

Ogółem

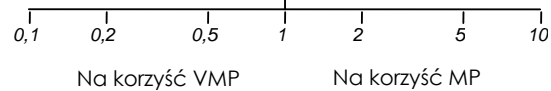
1,55 (1,05, 2,31)

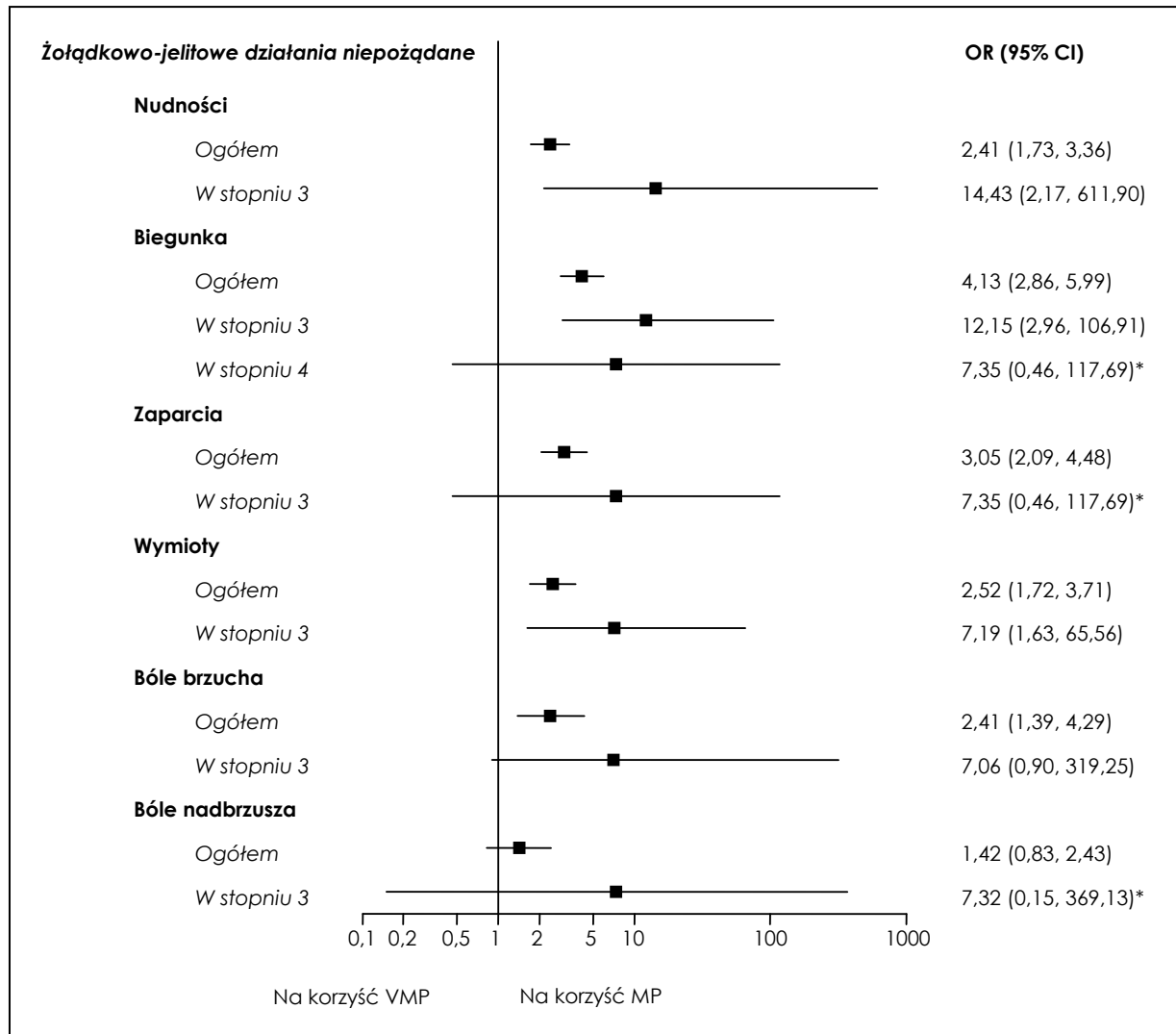
W stopniu 3

1,72 (1,04, 2,89)

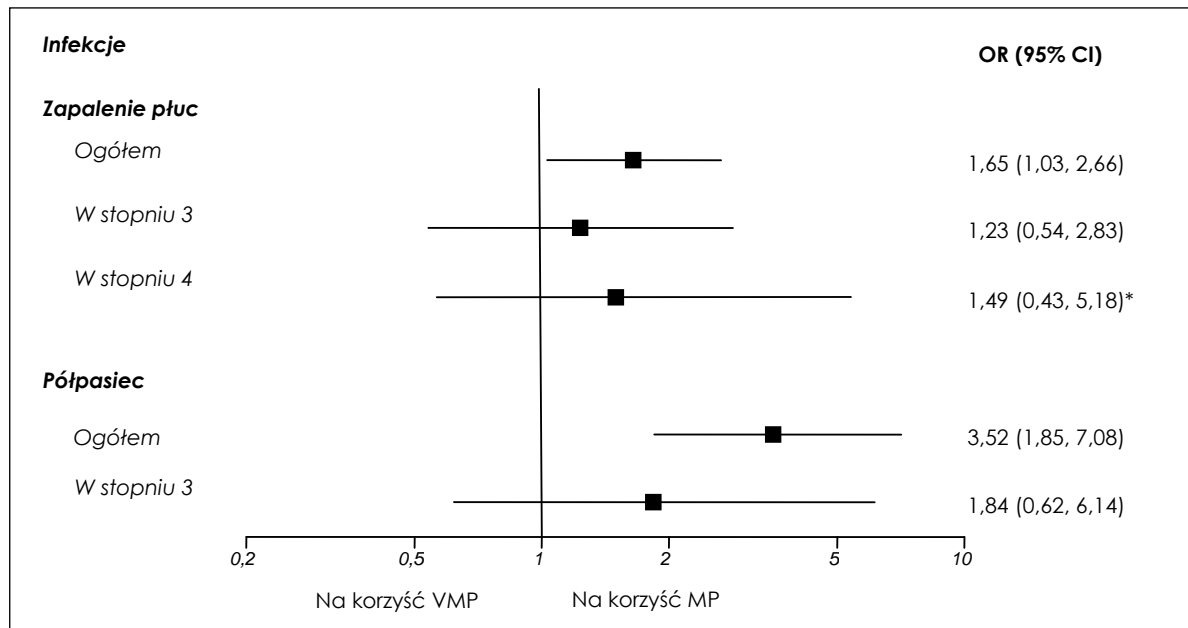
W stopniu 4

2,64 (1,03, 7,56)

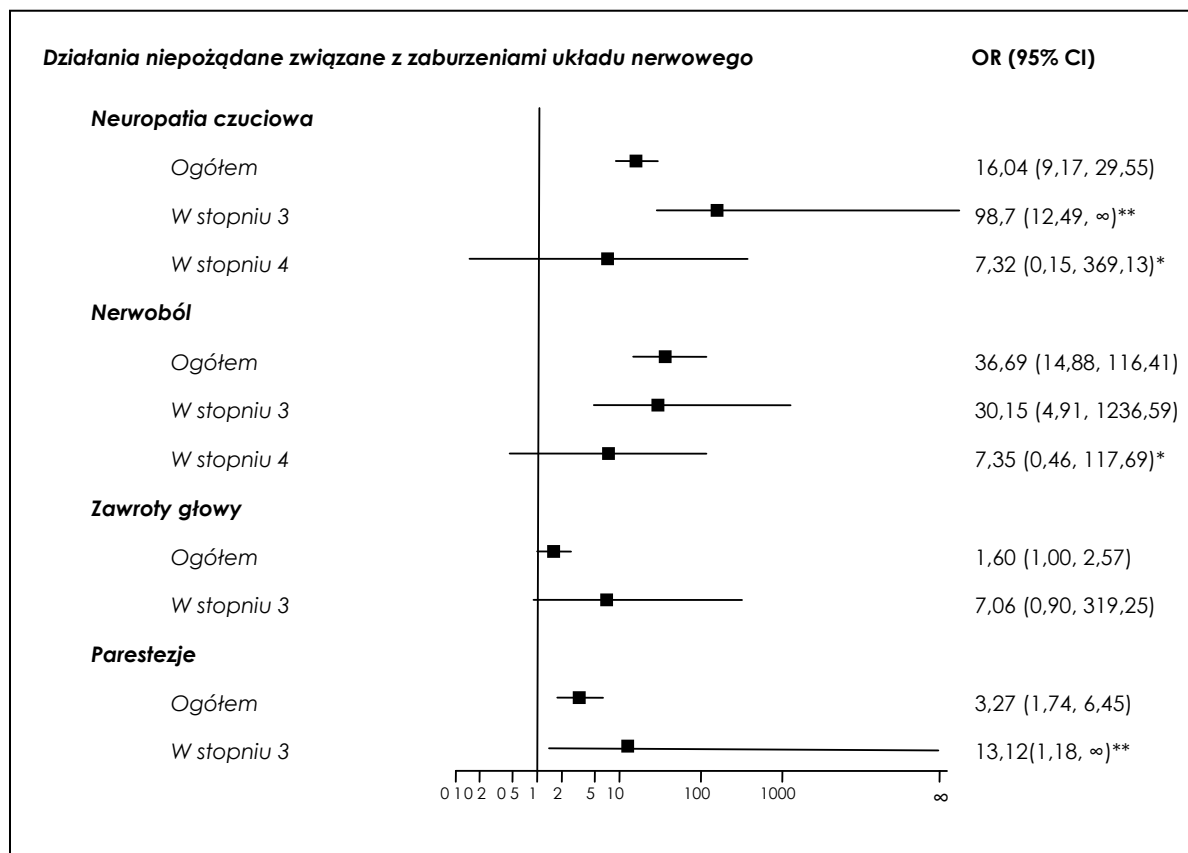




\*Obliczone metodą Peto

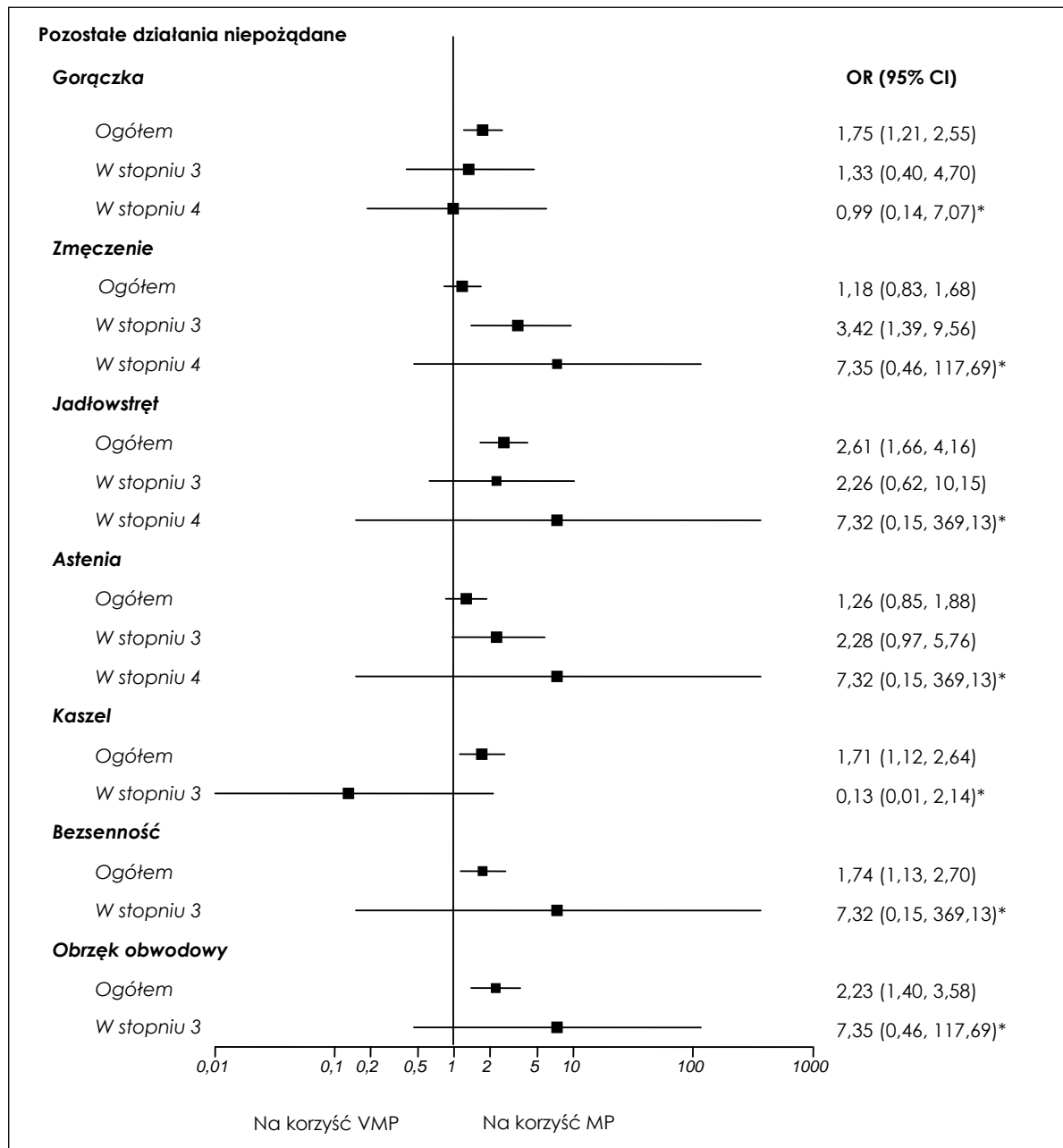


\*Obliczone metodą Peto

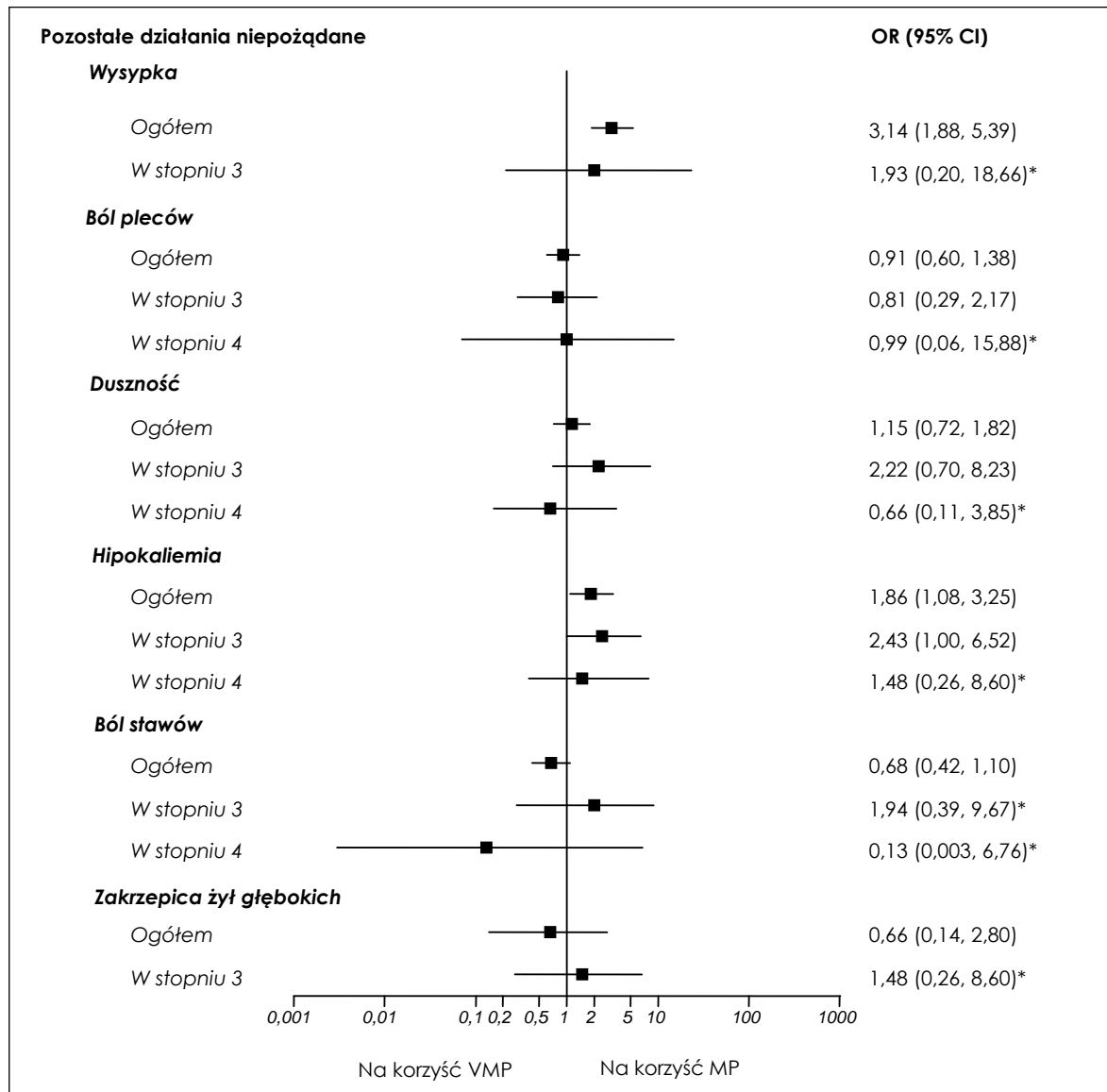


\*Obliczone metodą Peto

\*\*Obliczone metodą M-H\* (Mantela-Heanszla z korektą)



\*Obliczone metodą Peto



\*Obliczone metodą Peto



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



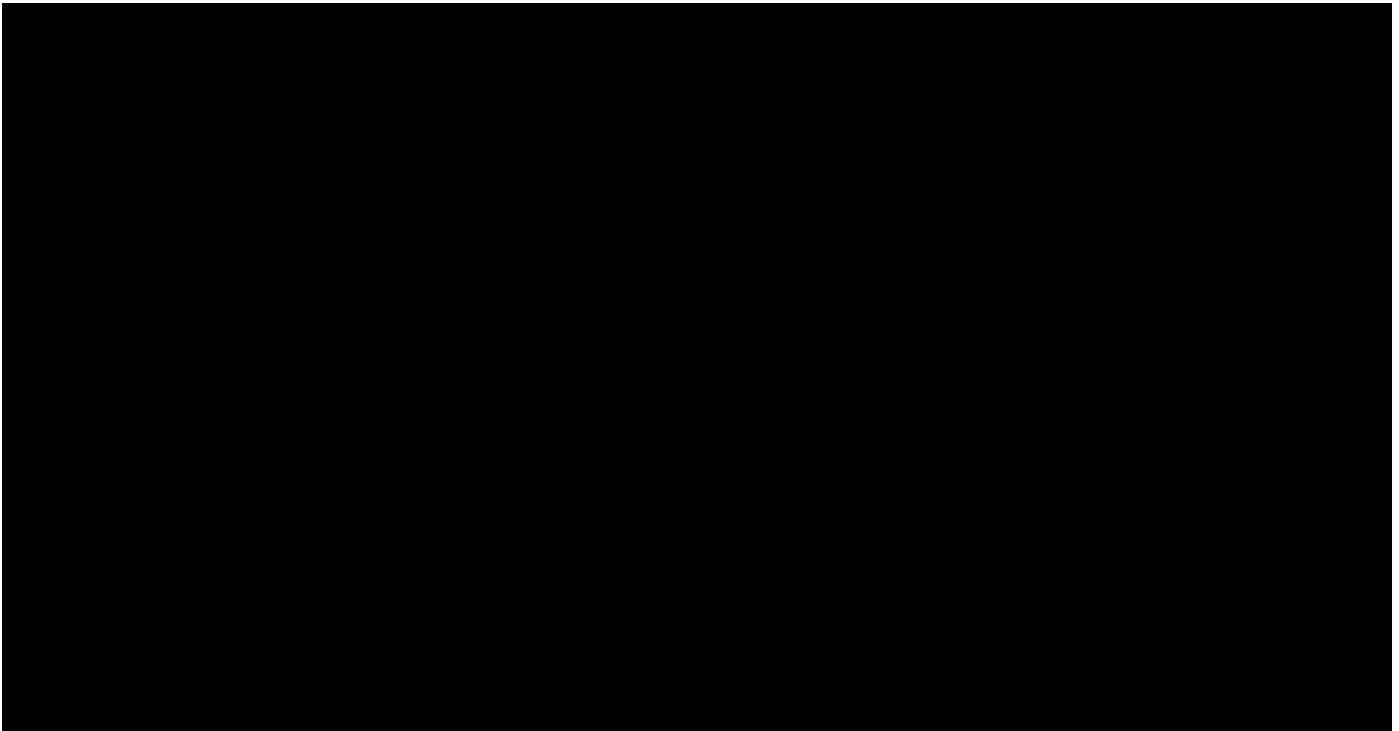
[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

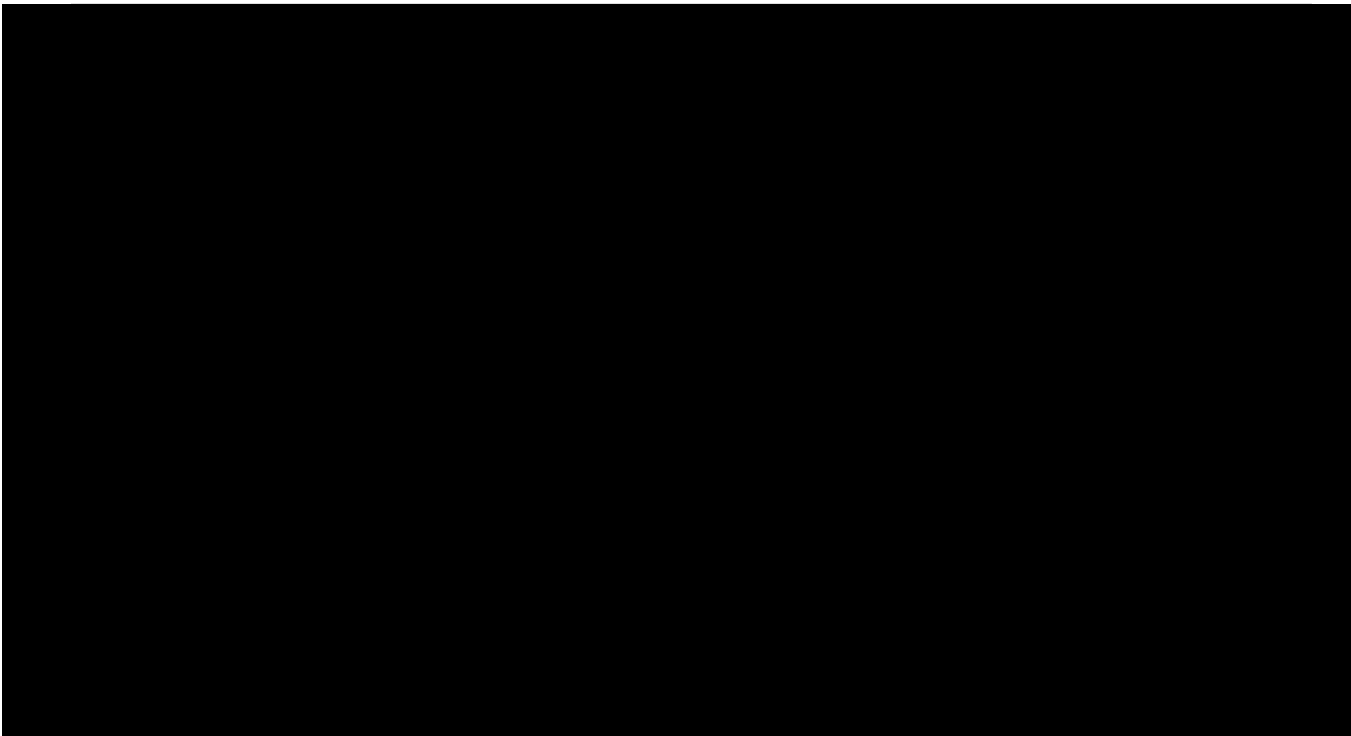
[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

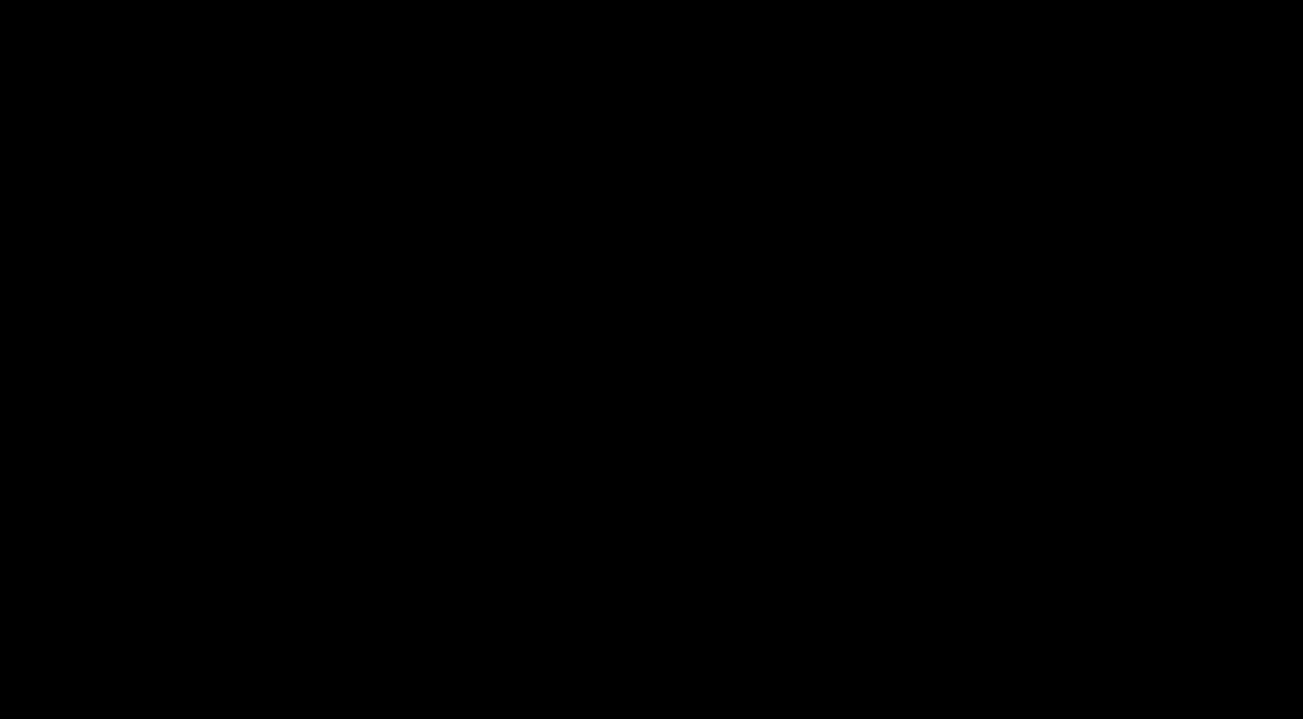
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

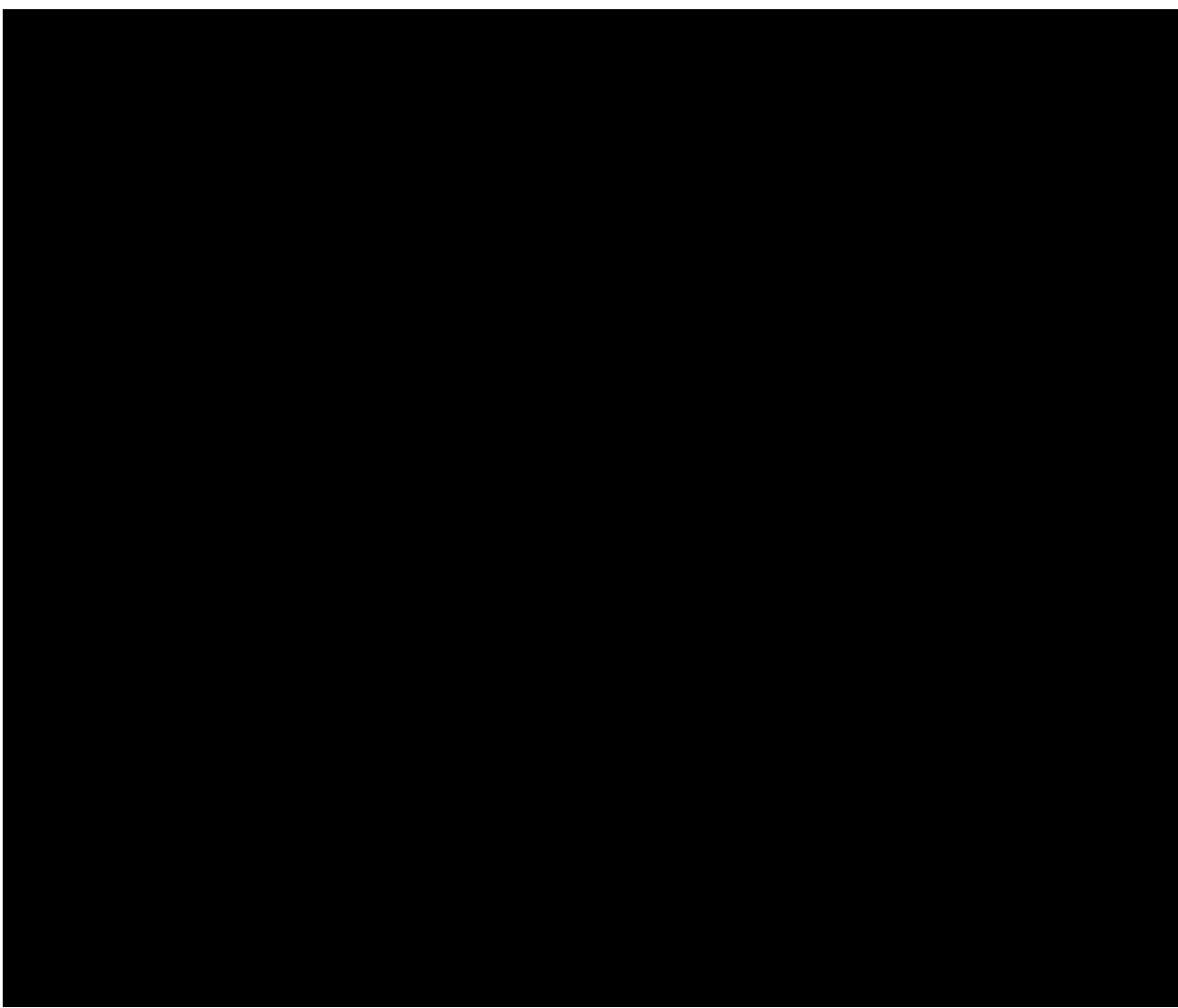
[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

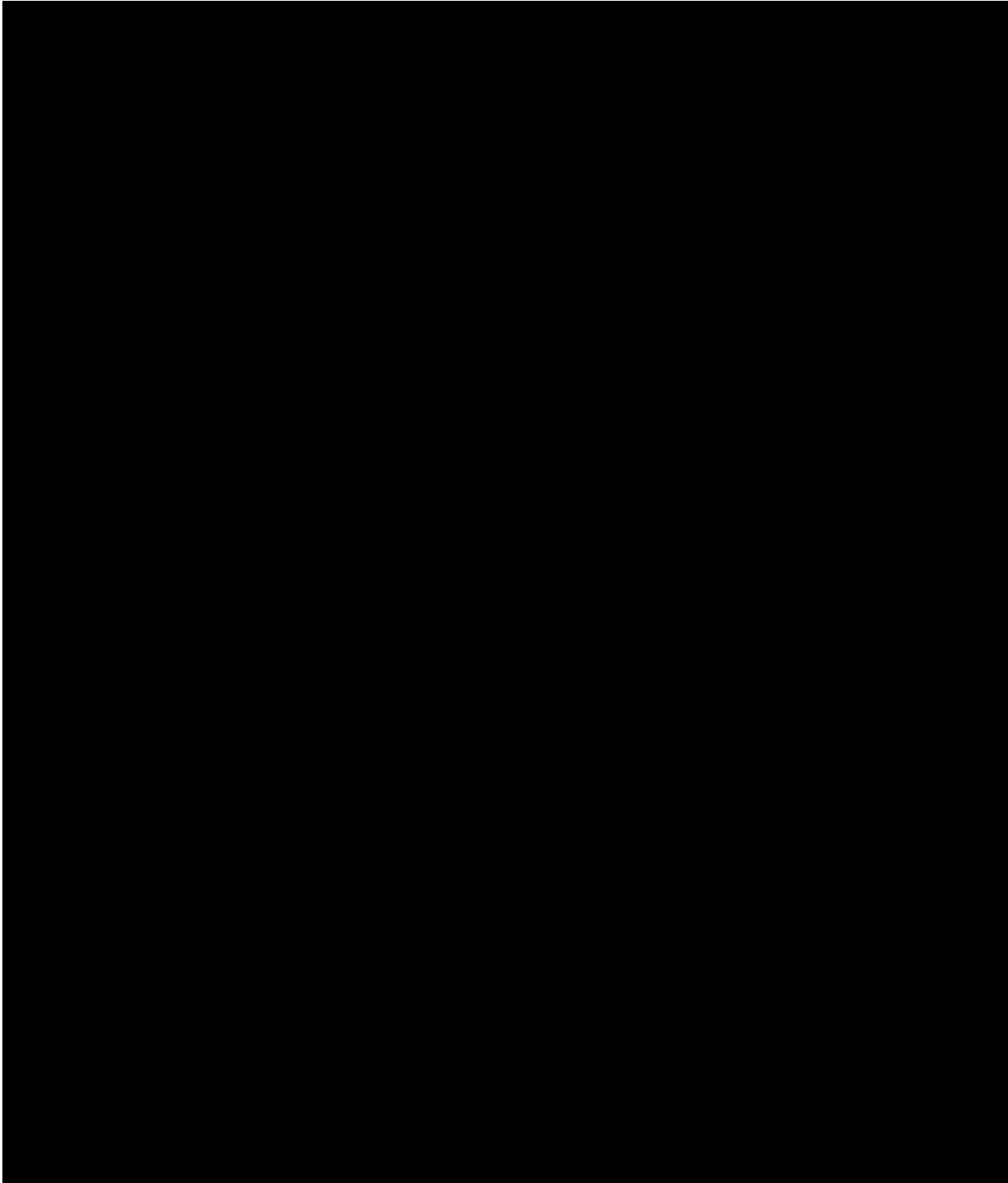


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

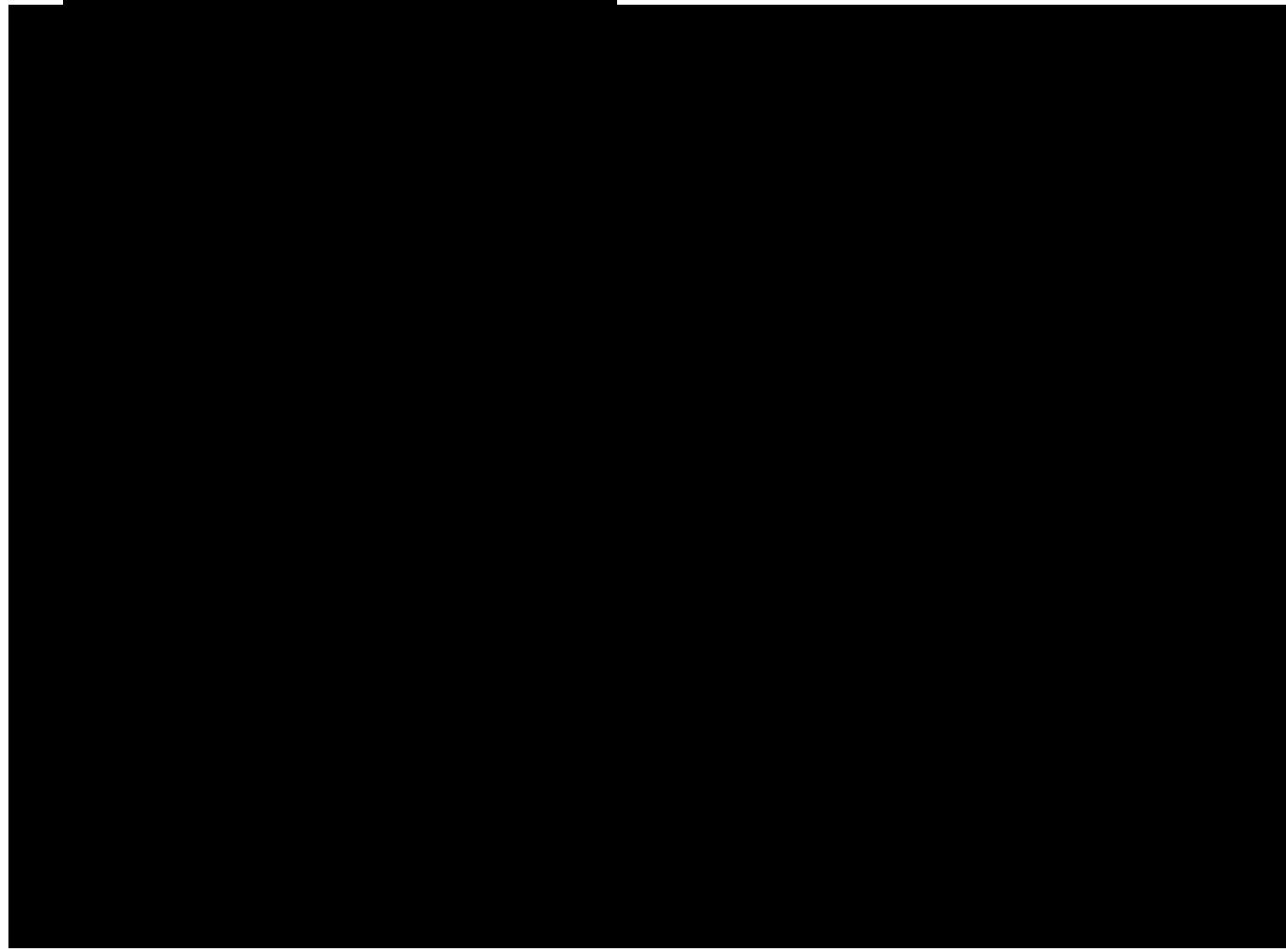


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

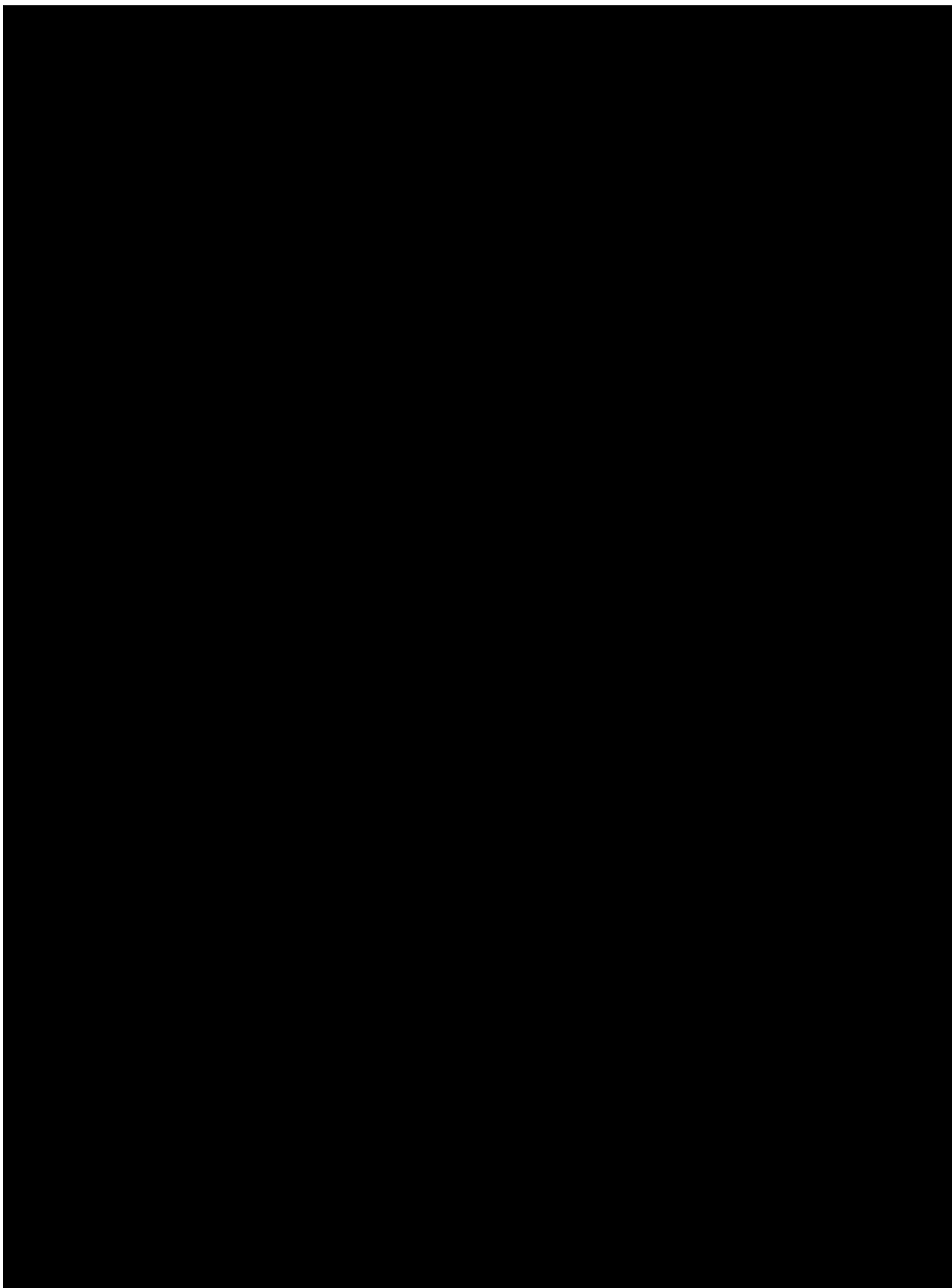
[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]



## 15 OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE Z GRADE

Tabela 186.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania VISTA, w którym porównywano VMP vs MP w I rzucie terapii szpiczaka mnogiego u pacjentów niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii wraz z przeszczepem szpiku kostnego (skuteczność)

Liczba badań: 1	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki 1,2,3,4	Wyniki <sup>A</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: czas do progresji choroby (TTP)</b>								
VISTA (II A)	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	–	Mediana w msc VMP: 24,0 MP: 16,6	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: czas do progresji choroby (analiza w podgrupach)</b>								
VISTA (II A)	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	–	–	niska*&	krytyczna
<b>punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby</b>								
VISTA (II A)	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	–	Mediana w msc VMP: 24,0 MP: 16,6	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: całkowity czas przeżycia</b>								
VISTA (II A)	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	–	–	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: 1-roczy wskaźnik (całkowity czas przeżycia)</b>								
VISTA (II A)	randomizowane	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	–	Odsetki (95% CI) VMP: 89,1 (85,7%; 92,4%)	średnia	krytyczna



Liczba badań: 1	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki 1,2,3,4	Wyniki <sup>A</sup>	Jakość wyników	Waga
	(II A)					MP: 81,8 (77,6%; 86,1%)		
<b>punkt końcowy: 2-letni wskaźnik (całkowity czas przeżycia)</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	–	Odsetki (95% CI) VMP: 82,6 (76,5%; 88,7%) MP: 69,5 (62,3%; 76,7%)	średnia	krytyczna
<b>punkt końcowy: czas do wystąpienia odpowiedzi pierwszej</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	–	Mediana w msc VMP: 1,4; MP: 4,2	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: czas do wystąpienia odpowiedzi najlepszej</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	–	Mediana w msc VMP: 2,3; MP: 4,9	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: czas do wystąpienia odpowiedzi całkowitej</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	–	Mediana w msc VMP: 4,2; MP: 5,3	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: czas trwania odpowiedzi na leczenie</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	–	Mediana w msc Odp. całkowita: VMP: 19,9; MP: 13,1 Odp. całkowita lub częściowa: VMP: 24,0; MP: 12,8	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: czas do wystąpienia kolejnej terapii szpiczaka mnogiego</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	–	Mediana w msc VMP: nie osiągnięto	wysoka	ważna



Liczba badań: 1	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki 1,2,3,4	Wyniki <sup>A</sup>	Jakość wyników	Waga
						MP: 20,8		
<b>punkt końcowy: czas wolny od leczenia</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	-	Mediana w msc VMP: nie osiągnięto MP: 9,4	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: odpowiedź na leczenie ogółem</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	2	-	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: całkowita odpowiedź (CR)</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	2	-	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: częściowa odpowiedź (PR)</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	-	-	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: choroba stabilna (SłD)</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	2	-	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: progresja choroby (DP)</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	-	-	średnia*	ważna



Liczba badań: 1	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki 1,2,3,4	Wyniki <sup>^</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: minimalna odpowiedź (MR)</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	2	-	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	2	-	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: EORTC-QLO-C30</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: FACIT</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: EQ5D</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	krytyczna

<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

<sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

<sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

<sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki

<sup>^</sup>HR, OR lub różnice średnich zmian przedstawione na forest-plotach

\*Nie zachowana analiza ITT

&Analiza w podgrupach (zaburzona istota randomizacji, możliwość przeszacowania wyników)





Tabela 187.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania VISTA, w którym porównywano VMP vs MP w I rzucie terapii szpiczaka mnogiego u pacjentów niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii wraz z przeszczepem szpiku kostnego (bezpieczeństwo)

Liczba badań: 1	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki 1,2,3,4	Jakość wyników <sup>Δ</sup>	Waga
<b>punkt końcowy: zgony</b>							
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	–	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: zgony związane z leczeniem</b>							
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	–	średnia*	krytyczna
<b>punkt końcowy: zgony w czasie leczenia</b>							
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	–	średnia*	krytyczna
<b>punkt końcowy: rezygnacja z badania ogółem</b>							
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	–	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych</b>							
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	–	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: poważne działania niepożądane</b>							
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	2**	średnia*	krytyczna



Liczba badań: 1	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki 1,2,3,4	Jakość wyników <sup>1</sup>	Waga
<b>punkt końcowy: działania niepożądane ogółem</b>							
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	2^^	średnia*	krytyczna
<b>punkt końcowy: hematologiczne działania niepożądane</b>							
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	2^^^	średnia*	krytyczna
<b>punkt końcowy: żołądkowo – jelitowe działania niepożądane</b>							
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	2#	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: infekcje</b>							
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	2&	średnia*	ważne
<b>punkt końcowy: działania niepożądane związane z zaburzeniami układu nerwowego</b>							
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	2***	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: pozostała działania niepożądane</b>							
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	tak	2****	średnia*	średnia

<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

<sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

<sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana



<sup>4</sup> Wykazanie zależności efektu od dawki

△OR przedstawiono na forest-plotach

\*Nie zachowana analiza ITT

\*\*W przypadku poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem

^^W przypadku działań niepożądanych ogółem

^^^W przypadku działań niepożądanych: limfopenia oraz anemia występujące w stopniu 4 wg skali toksyczności NCI-CTC

#W przypadku nudności ogółem oraz w stopniu 3, biegunki ogółem oraz w stopniu 3, zaparcie ogółem, wymiotów ogółem oraz w stopniu 3 wg NCI-CTC oraz bóli brzucha ogółem.

&W przypadku działań niepożądanych: półpasiec ogółem

\*\*\*W przypadku następujących działań niepożądanych: neuropatia czuciowa ogółem oraz występująca w stopniu 3, a także nerwoból ogółem oraz występujący w stopniu 3, a także parestezje ogółem oraz w stopniu 3 wg skali toksyczności NCI-CTC

\*\*\*\*W przypadku działań niepożądanych: zmęczenie w stopniu 3 wg skali NCI-CTC, jadłowstręt ogółem, obrzęki obwodowe ogółem, wysypka ogółem oraz hipokaliemia występująca w stopniu 3 wg skali toksyczności NCI-CTC

Liczba badań: 1	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki	Wyniki <sup>Δ</sup>	Jakość wyników	Waga
						Mediana w msc		
<b>punkt końcowy: czas do progresji choroby (TTP)</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	średnie	-	VMP: 17,6* vs MP: 16,1* VMP: 17,6** vs MP: 16,1**	niska#	krytyczna
<b>punkt końcowy: czas do przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	średnie	-	VMP: 16,6* vs MP: 14,1*	niska#	krytyczna
<b>punkt końcowy: całkowity czas przeżycia (OS)</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	średnie	-	bd	niska#	krytyczna
<b>punkt końcowy: odpowiedź na leczenie ogółem</b>								



Liczba badań: 1	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki	Wyniki <sup>A</sup>	Jakość wyników	Waga
						Mediana w msc		
VISTA (II A)	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	średnie	2	-	niska#	ważna
<b>punkt końcowy: całkowita odpowiedź (CR)</b>								
VISTA (II A)	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	średnie	2	-	niska#	ważna
<b>punkt końcowy: częściowa odpowiedź (PR)</b>								
VISTA (II A)	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	średnie	2	-	niska#	ważna
<b>punkt końcowy: przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych</b>								
VISTA (II A)	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	średnie	-	-	niska#	ważna
<b>punkt końcowy: poważne działania niepożądane</b>								
VISTA (II A)	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	średnie	-	-	niska#	krytyczna
<b>punkt końcowy: działania niepożądane ogółem</b>								
VISTA (II A)	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	średnie	-	-	niska#	krytyczna



Liczba badań: 1	Rodzaj badania	Jakość badania (metodologia)	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki	Wyniki <sup>1</sup>	Jakość wyników	Waga
						Mediana w msc		
<b>punkt końcowy: działania niepożądane występujące w stopniu 3</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	średnie	-	-	niska#	krytyczna
<b>punkt końcowy: działania niepożądane występujące w stopniu 4</b>								
<b>VISTA (II A)</b>	randomizowane (II A)	brak zaślepienia	nie dotyczy	średnie	-	-	niska#	krytyczna

<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

<sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

<sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

<sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki

\*Wyniki przedstawione dla subpopulacji pacjentów  $\geq 75$  r.ż.

\*\*Wyniki przedstawione dla subpopulacji pacjentów z klirensiem kreatyniny  $< 60$  ml/min

#Wyniki podano dla subpopulacji pacjentów o złym rokowaniu (pacjenci  $\geq 75$  r.ż., z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, klirensiem kreatyniny  $< 60$  ml/min), co może w konsekwencji prowadzić do nierównowagi między porównywanymi interwencjami nieznanymi czynnikami rokowniczymi (istota randomizacji nie została zachowana).

<sup>^</sup>HR lub OR przedstawiono na forest-plotach

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted header text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



## 16 WNIOSKI

### 16.1 Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT

Przeprowadzona analiza statystyczna w oparciu o badanie VISTA (*initial analysis* oraz *updated analysis*) wykazała, że zastosowanie bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I rzucie terapii szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego jest terapią skuteczniejszą oraz o porównywalnym profilu bezpieczeństwa względem samego melfalanu i prednizonu.

Inhibitor proteasomu – bortezomib, wykazuje znamienne większą skuteczność nad grupą kontrolną w ocenie czasu do wystąpienia progresji choroby, przeżycia wolnego od progresji choroby czy całkowitego przeżycia. Stosując bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem uzyskano odpowiedź na leczenie ogółem u ponad 70% chorych, w tym CR u ponad 30%.

Wyniki z badania VISTA-*updated* potwierdzają, że zastosowanie schematu VMP istotnie wydłuża czas całkowitego przeżycia (VMP: nie osiągnięto vs MP: 43,1 msc.). Odsetki pacjentów dla 3-letniego wskaźnika OS są znacząco wyższe w grupie VMP (68,5%) w porównaniu do grupy MP. Istotnym jest fakt, iż schemat VMP zapewnia znaczące dla pacjentów korzyści kliniczne: dłuższy czas do zastosowania alternatywnej metody leczenia szpiczaka mnogiego (VMP: 28,1 msc. vs MP: 19,2 msc.) oraz wydłużony czas wolny od leczenia (VMP: 17,6 msc. vs MP: 8,4 msc.).

W oparciu o przeprowadzoną analizę bezpieczeństwa wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść bortezomibu w ocenie takich punktów końcowych jak: zgony ogółem, anemia czy rezygnacje z leczenia ogółem czy z powodu progresji choroby. Natomiast zaobserwowano, iż zastosowanie bortezomibu przynosi negatywne efekty w postaci wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym oraz działań niepożądanych związanych z układem nerwowym. Należy jednak pamiętać, że w chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią nieodzowny



element terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia pacjenta oraz opóźnienie postępu choroby.

W dodatkowej analizie bezpieczeństwa nie zidentyfikowano nowych, istotnych działań niepożądanych związanych z ocenianą terapią. Zwraca się jednak uwagę na potrzebę stosowania profilaktyki antywirusowej, celem uniknięcia wystąpienia półpaśca.

Podsumowując, przytoczone wyniki badania VISTA jednoznacznie wskazują na wyższość schematu VMP nad standardowym układem MP

Zatem można się spodziewać, że w/w rodzaj terapii powinien zastąpić standardowe leczenie cytostatyczne oparte na melfalanie i prednizonie u wszystkich chorych, u których nie ma przeciwwskazań do stosowania inhibitora proteasomu.

## 16.2 Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż bortezomib podawany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w terapii I rzutu szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepem szpiku kostnego

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL preparatu VELCADE® do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczono zaburzenia hematologiczne tj.: trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie oraz limfopenie. Bardzo często obserwowano również zaburzenia ze strony układu żołądkowo-jelitowego (nudności, biegunki, spadek apetytu i zaparcia), zaburzenia neurologiczne (czuciowa neuropatia obwodowa, parestezje), a także zmęczenie, złe samopoczucie, osłabienie. Do innych istotnych z punktu widzenia pacjenta działań niepożądanych zaliczono: okazjonalnie występującą wysoką temperaturę, zapalenie płuc, odwodnienie czy zawroty głowy.

Należy podkreślić, iż dodatkowe dane zawarte w próbach klinicznych: *PETHEMA*, *GIMEMA*, *GEM05 study*, *UPFRONT*, *Gasparetto 2010* oraz *Richardson 2009* są zbieżne z wynikami analizy głównej w oparciu o randomizowaną próbę kliniczną VISTA. Bortezomib jest terapią dobrze tolerowaną przez pacjentów ze szpiczakiem mnogim, a do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczono działania niepożądane związane z toksycznym działaniem na krew oraz czuciowe neuropatie obwodowe.



Leczenie bortezomibem wiąże się z większą podatnością na zakażenia, częste są infekcje wirusowe tkanki łącznej w szczególności półpasiec. Wskazane jest zatem profilaktyczne stosowanie preparatów antywirusowych w celu uniknięcia wystąpienia u pacjentów zakażenia wirusem półpaśca. Bardzo często leczenie bortezomibem wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, a w szczególności czuciowej neuropatii obwodowej. Przy wczesnym wykryciu neuropatii obwodowej i stosowaniu algorytmu zmniejszania dawki lub przerywania podawania leku, u większości chorych występuje poprawa w zakresie objawów neurologicznych. Istotnym jest także fakt, iż w trakcie leczenia bortezomibem w długim okresie obserwacji nie odnotowano wystąpienia ani nasilenia się skrobiawicy.

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono także o dodatkowe źródła informacji, uzyskane po wprowadzeniu leku na rynek (okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa – PSUR). Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika. Najbardziej aktualne dane z PSUR dla preparatu VELCADE® obejmowały okres od 26 października 2010 do 25 kwietnia 2011 roku.

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat VELCADE® można uznać za bezpieczną, dobrze tolerowaną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się działań niepożądanych za akceptowalną

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted paragraph of text]

- [Redacted bullet point text]

- [Redacted bullet point text]

- [Redacted bullet point text]

- [Redacted bullet point text]

- [Redacted bullet point text]

- [Redacted bullet point text]

- [Redacted bullet point text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



## 19 ZAŁĄCZNIK

### 19.1 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 194.  
Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie CRD

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	bortezomib	17
2.	velcade	5
3.	3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid	0
4.	n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazine-carboxamide	0
5.	PS 341	0
6.	PS-341	0
7.	ldp 341	0
8.	ldp341	0
9.	mg 341	0
10.	mg341	0
11.	mln 341	0
12.	mln341	0
13.	ps 341	0
14.	ps341	0
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 # OR # 14	17
16.	Multiple Myeloma	112
17.	Kahler disease	0
18.	morbus kahler	0
19.	myeloma multiplex	0
20.	myeloma, multiple	1
21.	myelomatosis	0
22.	plasma cell myeloma	1
23.	Cell Myeloma, Plasma	0



Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
24.	Cell Myelomas, Plasma	0
25.	Myelomas, Plasma Cell	0
26.	Plasma Cell Myelomas	
27.	Myeloma, Plasma-Cell	
28.	Myeloma, Plasma Cell	
29.	Myelomas, Plasma-Cell	
30.	Plasma-Cell Myeloma	1
31.	Plasma-Cell Myelomas	0
32.	Myeloma-Multiple	1
33.	Myeloma-Multiples	0
34.	Myelomatoses	0
35.	Multiple Myelomas	3
36.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	113
37.	#15 AND #36	14

Data ostatniego wyszukiwania: 10 listopada 2011r.

## 19.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 195.  
Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	bortezomib [Supplementary Concept]	2206
2.	bortezomib	3144
3.	velcade	3175
4.	[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid	0
5.	n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazine-carboxamide	0
6.	PS 341	3189
7.	PS-341	3189
8.	ldp 341	3144



Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
9.	ldp341	1
10.	mg 341	1
11.	mg341	2
12.	mln 341	4
13.	mln341	3
14.	ps 341	3189
15.	ps341	36
16.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	3231
17.	"Multiple Myeloma"[Mesh]	28213
18.	Multiple Myeloma	33339
19.	Kahler disease	33491
20.	morbus kahler	4
21.	myeloma multiplex	36
22.	myeloma, multiple	33339
23.	myelomatosis	33447
24.	plasma cell myeloma	33918
25.	Cell Myeloma, Plasma	33918
26.	Cell Myelomas, Plasma	33380
27.	Myelomas, Plasma Cell	33380
28.	Plasma Cell Myelomas	33380
29.	Myeloma, Plasma-Cell	33918
30.	Myeloma, Plasma Cell	33918
31.	Myelomas, Plasma-Cell	33380
32.	Plasma-Cell Myeloma	33918
33.	Plasma-Cell Myelomas	33380
34.	Myeloma-Multiple	33339
35.	Myeloma-Multiples	33339
36.	Myelomatoses	33339
37.	Multiple Myelomas	33436





Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
38.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	34294
39.	#16 AND #38	1741
40.	#16 AND #38 Limits: Publication Date from 2010/10/27 to 2011/11/09	336

Data ostatniego wyszukiwania: 9 listopada 2011r.

**Tabela 196.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane**

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	(bortezomib):ti,ab,kw	191
2.	(Velcade):ti,ab,kw	23
3.	(3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid):ti,ab,kw	0
4.	(n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinocarboxamide):ti,ab,kw	0
5.	(PS 341):ti,ab,kw	7
6.	(PS-341):ti,ab,kw	7
7.	(ldp 341):ti,ab,kw	0
8.	ldp341):ti,ab,kw	0
9.	(mg 341):ti,ab,kw	113
10.	(mg341):ti,ab,kw	0
11.	(mln 341):ti,ab,kw	0
12.	(mln341):ti,ab,kw	0
13.	(ps 341):ti,ab,kw	7
14.	(ps341):ti,ab,kw	0
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	313
16.	MeSH descriptor Multiple Myeloma explode all trees	700
17.	(Multiple Myeloma):ti,ab,kw	1497
18.	(Kahler disease):ti,ab,kw	0
19.	(morbus kahler):ti,ab,kw	0
20.	(myeloma multiplex):ti,ab,kw	0
21.	(myeloma, multiple):ti,ab,kw	21945



Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
22.	(myelomatosis):ti,ab,kw	29
23.	(plasma cell myeloma):ti,ab,kw	58
24.	(Cell Myeloma, Plasma):ti,ab,kw	4516
25.	(Cell Myelomas, Plasma):ti,ab,kw	4090
26.	(Myelomas, Plasma Cell):ti,ab,kw	4090
27.	(Plasma Cell Myelomas):ti,ab,kw	2
28.	(Myeloma, Plasma-Cell):ti,ab,kw	1743
29.	(Myeloma, Plasma Cell):ti,ab,kw	4316
30.	(Myelomas, Plasma-Cell):ti,ab,kw	143
31.	(Plasma-Cell Myeloma):ti,ab,kw	51
32.	(Plasma-Cell Myelomas):ti,ab,kw	1
33.	(Myeloma-Multiple):ti,ab,kw	8
34.	(Myeloma-Multiples):ti,ab,kw	8
35.	Myelomatoses:ti,ab,kw	0
36.	(Multiple Myelomas):ti,ab,kw	13
37.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	25803
35.	#15 AND #37	164
36.	#15 AND #37 (from 2010 to 2011)	52

Data ostatniego wyszukiwania: 9 listopada 2011r.

**Tabela 197.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie Embase**

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
1.	bortezomib'/exp OR bortezomib	9168
2.	bortezomib	9168
3.	velcade	2133
4.	'3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid'	0
5.	'n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinocarboxamide'	0
6.	ps 341'	1217



Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
7.	ps-341'	1217
8.	'ldp 341	34
9.	ldp341	1
10.	mg 341'	12
11.	mg341	3
12.	mln 341'	35
13.	mln341	4
14.	'ps 341	1217
15.	ps341	57
16.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	9221
17.	multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma	42,683
18.	multiple myeloma	42,683
19.	Kahler disease	1222
20.	morbis kahler	5
21.	myeloma multiplex	95
22.	myeloma, multiple	42,683
23.	myelomatosis	748
24.	plasma cell myeloma	14,625
25.	Cell Myeloma, Plasma	14,625
26.	Cell Myelomas, Plasma	403
27.	Myelomas, Plasma Cell	403
28.	Plasma Cell Myelomas	403
29.	Myeloma, Plasma-Cell	6,884
30.	Myeloma, Plasma Cell	14,625
31.	Myelomas, Plasma-Cell	187
32.	Plasma-Cell Myeloma	6,884
33.	Plasma-Cell Myelomas	187
34.	Myeloma-Multiple	52
35.	Myeloma-Multiples	0



Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania
36.	Myelomatoses	2
37.	Multiple Myelomas	665
38.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	47214
39.	#16 AND #38	4709
40.	#16 AND #38 AND [27-10-2010]/sd NOT [9-11-2011]/sd	1101

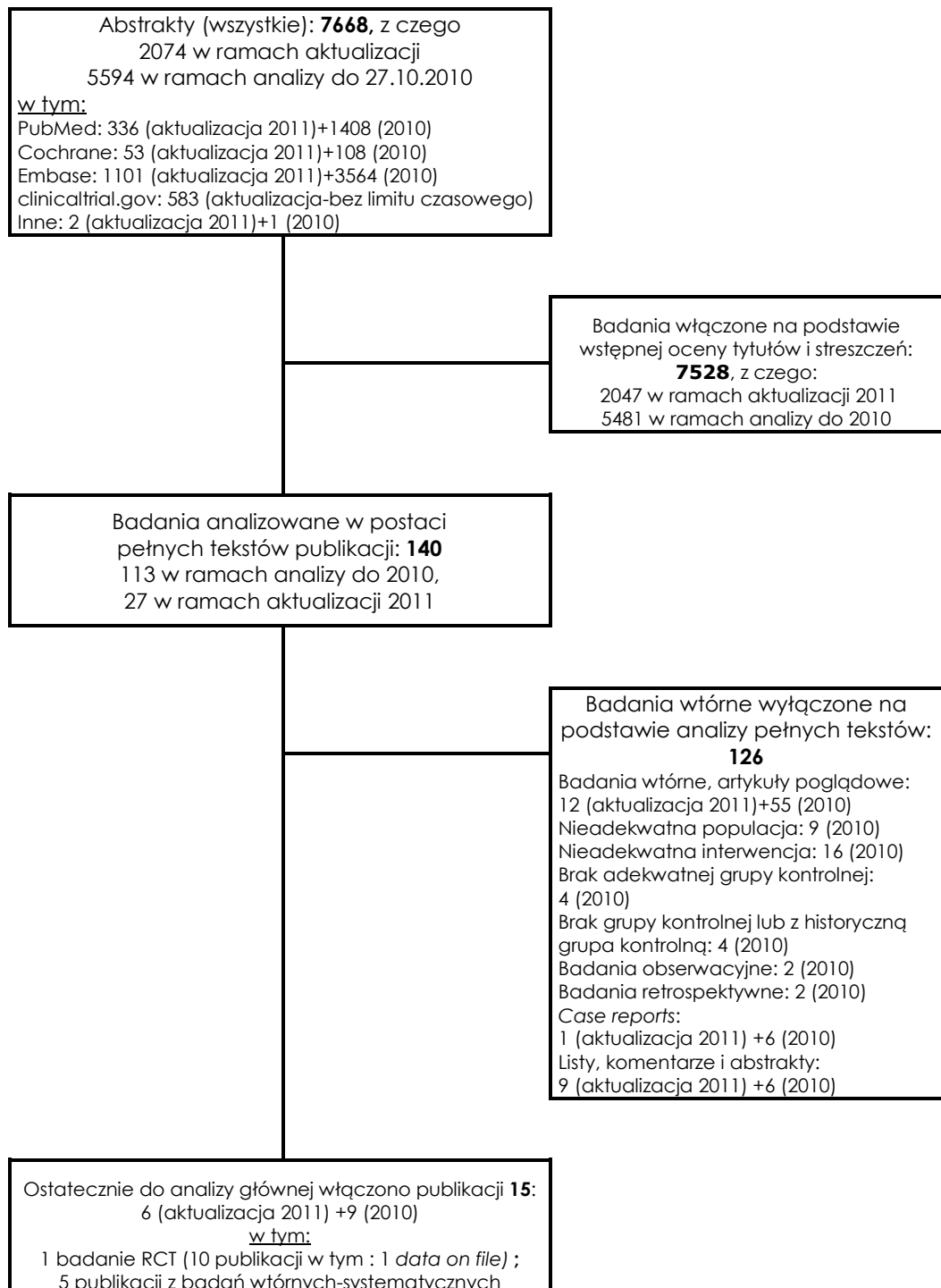
Data ostatniego wyszukiwania: 9 listopada 2011r



### 19.3 Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1.

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (zgodnie z QUOROM)





## 19.4 Opis arkusza Jadad

Wiarygodność wszystkich badań włączonych do opracowania oceniono zgodnie ze skalą Jadad.

Tabela 198.  
Opis arkusza skali JADAD

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1
<b>Max</b>	<b>5</b>

Tabela 199.  
Opis arkusza skali JADAD (VISTA, VISTA-updated)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1
<b>Max</b>	<b>3</b>



## 19.5 Siła rekomendacji – skale oceny

### 19.5.1 Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*:

#### Levels of evidence

<i>Level</i>	<i>Type of evidence</i>
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

#### Grades of recommendations

<i>Grade</i>	<i>Type of recommendation</i>
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+

See appendix B of "A *Guideline Developer's Handbook*" 2008 edition.

<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexb.html>



### 19.5.2 Skala oceny rekomendacji wg wytycznych Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001):

#### Grades of recommendations

- A Good scientific evidence suggests that the benefits of the clinical service substantially outweigh the potential risks. Clinicians should discuss the service with eligible patients (consistent level 1 studies).
- B At least fair scientific evidence suggests that the benefits of the clinical service outweigh the potential risks. Clinicians should discuss the service with eligible patients (consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies).
- C At least fair scientific evidence suggests that there are benefits provided by the clinical service, but the balance between benefits and risks are too close for making general recommendations. Clinicians need not offer it unless there are individual considerations (level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies).
- D At least fair scientific evidence suggests that the risks of the clinical service outweigh potential benefits. Clinicians should not routinely offer the service to asymptomatic patients (level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level).
- E Scientific evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, such that the risk versus benefit balance cannot be assessed. Clinicians should help patients understand the uncertainty surrounding the clinical service.

### 19.5.3 Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów zgodnie z *The National Comprehensive Cancer Network 2010 (NCCN)*:

Tabela 200

Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych NCCN

Kategoria	Definicja
1	the recommendation is based on high-level evidence (e.g. randomized controlled trials) and there is uniform NCCN consensus
2A	the recommendation is based on lower-level evidence and there is uniform NCCN consensus
2B	the recommendation is based on lower-level evidence and there is nonuniform NCCN consensus (but no major disagreement).
3	the recommendation is based on any level of evidence but reflects major disagreement





## 19.6 Kryteria odpowiedzi EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*)

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

### 19.6.1 Zmodyfikowane kryteria EBMT

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



## 19.7 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Tabela 201.

Charakterystyka badania VISTA, VISTA-updated (San Miguel 2008, Mateos 2010, Dimopoulos 2009, Harousseau 2010)

VISTA, VISTA-updated (San Miguel 2008, Mateos 2010, Dimopoulos 2009, Harousseau 2010) – 3 punkty w skali Jadad		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<p><b>Kryteria włączenia do badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowo zdiagnozowany, uprzednio nieleczony, symptomatyczny szpiczak mnogi;</li> <li>• szpiczak mnogi potwierdzony obecnością białka monoklinalnego (w surowicy oraz moczu) lub obecnością guza plazmocytozy w zajętych narządzie lub tkankach miękkich;</li> <li>• pacjenci niekwalifikujący się do wysokodawkowej chemioterapii wraz z przeszczepieniem szpiku kostnego ze względu na wiek (<math>\geq 65</math> r.ż) lub stan zdrowia;</li> <li>• KPS (<i>Karnosky Performance Status</i>) <math>\geq 60\%</math>;</li> <li>• następujące wyniki badań laboratoryjnych na 14 dni przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ poziom płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/L</math> lub <math>\geq 70 \times 10^9/L</math> jeśli trombocytopenia została uznana za główną przyczynę spowodowania przenikania choroby do szpiku kostnego;</li> <li>▪ poziom hemoglobiny <math>\geq 8</math> g/dl;</li> <li>▪ bezwzględna liczba neutrofilii ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math>;</li> <li>▪ transferazy AST oraz ALT <math>\leq 2,5</math> powyżej górnej granicy normy;</li> <li>▪ całkowita bilirubina <math>\leq 1,5</math> powyżej górnej granicy normy;</li> <li>▪ stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 2</math> mg/dl;</li> <li>▪ stężenie wapnia w surowicy <math>&lt; 14</math> mg/dl;</li> </ul> </li> <li>• zgoda na stosowanie antykoncepcji podczas trwania badania oraz negatywny wynik testu (<math>\beta</math>-HCG) podczas skryningu;</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia z badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowany „łłący” szpiczak mnogi lub gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS);</li> <li>• makroglobulinemia Waldenstoma ;</li> <li>• reakcje alergiczne związane z występowaniem związków boronu lub manitolu w historii choroby;</li> <li>• przebyta radioterapia, plazmoferaza lub poważny zabieg operacyjny w ciągu ostatnich 30 dni przed okresem randomizacji;</li> <li>• obecność neuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego w stopniu 2 wg skali NCI-CTC;</li> <li>• choroby układu krążenia klasy III wg klasyfikacji <i>New York Heart Association</i>: niekontrolowana lub poważna choroba sercowo-naczyniowa z wystąpieniem zawału mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed randomizacją lub choroby układu krążenia klasy IV wg NYHA takie jak: niekontrolowana dusznica bolesna, klinicznie istotne zapalenie osierdzia lub amyloidoza serca;</li> </ul>	<p>Pacjentów spełniających kryteria włączenia losowo przypisano do jednej z dwóch grup, przyjmujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bortezomib podawany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem</li> <li>• melfalan i prednizon</li> </ul> <p>Bortezomib podawano w skojarzeniu z przyjmowanym doustnie melfalanem i prednizonem przez okres dziewięciu 6-tygodniowych cykli terapeutycznych.</p> <p>bortezomib (V): cykl 1–4 dwa razy w tygodniu (dni: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32) w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>; cykl 5–9 raz w tygodniu (dni: 1, 8, 22, 29) w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>;</p> <p>melfalan (M): podawany w dawce 9 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 2, 3, 4;</p> <p>prednizon (P): w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p><b>Okres leczenia:</b> 54 tyg. <b>Okres obserwacji:</b> 16,7 msc (<i>initial analysis</i>) <b>Okres obserwacji:</b> 36,7 msc (<i>updated analysis</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowity czas przeżycia (<i>overall survival</i>);</li> <li>• czas do progresji choroby (<i>time to progression</i>);</li> <li>• czas do wystąpienia kolejnej terapii szpiczaka mnogiego;</li> <li>• całkowita (CR) oraz częściowa (PR) odpowiedź na leczenie;</li> <li>• stabilna postać choroby (StD);</li> <li>• progresja choroby;</li> <li>• jakość życia.</li> <li>• zgony;</li> <li>• rezygnacje z leczenia;</li> <li>• poważne działania niepożądane</li> <li>• hematologiczne działania niepożądane.</li> </ul>



- inny nowotwór złośliwy w ciągu 5 ostatnich lat (oprócz podstawno komórkowego lub płaskokomórkowego raka skóry, śródłonkowy rak szyjki macicy lub raka szyjki macicy w stopniu 1 wg *International Federation of Gynecology and Obstetrics*);
- choroby współistniejące takie jak: ogólnoustrojowe zakażenia, niekontrolowana cukrzyca;
- przyjmowanie ocenianych leków w ciągu ostatnich 30 dni przed randomizacją;
- wcześniejsze lub obecne leczenie szpiczaka mnogiego kortykosteroidami (z wyjątkiem nagłego użycia – max 4 dni) lub stosowanie przed randomizacją lub wcześniej kortykosteroidów;
- leczenie bisfosfonianami.

Parametr		VMP	MP
Liczebność populacji, N		344	338
Mediana wieku w latach (zakres)		71 (57–90)	71 (48–91)
Pacjenci < 65 r.ż., n (%)		14 (4)	9 (3)
Pacjenci ≥ 75 r.ż., n (%)		107 (31)	101 (30)
Mężczyźni, n (%)		175 (51)	166 (49)
Rasa, n (%) <sup>^</sup>	Biała	304 (88)	295 (87)
	Azjańska	33 (10)	36 (11)
	Czarna	5 (1)	7 (2)
	Inna	2 (1)	0
Region, n (%) <sup>^^</sup>	Europa	272* (79)	264* (78)
	Ameryka Północna	31* (9)	30* (9)
	Inny	38* (11)	44* (13)
Stopień sprawności w skali Karnofsky'ego ≤ 70 %, n (%)		122 (35)	111 (33)



Typ szpiczaka, n (%)	IgG	220* (64)	210* (62)
	IgA	83* (24)	88* (26)
	IgD	3* (1)	3* (1)
	IgM	3* (1)	3* (1)
	łańcuch lekki	28* (8)	27* (8)
	Dwuklonalny (Biclonal)	7* (2)	7* (2)
Zmiany osteolityczne w kościach, n (%)		224 (65)**	222 (66)***
Mediana procentowej zawartości plazmacytów w biopsji szpiku		40%	41%
Stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji ISS, n (%)	I	65* (19)	64* (19)
	II	162* (47)	159* (47)
	III	120* (35)	115* (34)
Mediana stężenia $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy, mg/l (zakres)		4,2 (1,7–21,6)	4,3 (0,6–60,9)
Stężenie $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy, n (%) <sup>^^</sup>	< 2,5 mg/l	42 (12)	40 (12)
	2,5 – 5,5 mg/l	188 (55)	186 (55)
	> 5,5 mg/l	114 (33)	112 (33)
Mediana stężenia albuminy w g/l (zakres)		3,3 (1,3–4,7)	3,3 (1,4–5,0)
Poziom albumin, n (%) <sup>^^</sup>	< 3,5 g/dl	200* (58)	210* (62)
	≥ 3,5 g/dl	144* (42)	128* (38)



<b>Mediana stężenia hemoglobiny w g/l (zakres)</b>		104,00 (64,0–159,0)	106,0 (73,0–165,0)
<b>Mediana liczby płytek krwi/mm<sup>3</sup> (zakres)</b>		221,500 (68,000–515,000)	221,500 (33,000–587,000)
<b>Klirens kreatyniny, n (%)</b>	<b>&lt; 30 ml/min</b>	21* (6)	17* (5)
	<b>30–60 ml/min</b>	165* (48)	169* (50)
	<b>&gt; 60 ml/min</b>	158* (46)	155* (46)
<b>Przebyta choroba sercowa, n (%)</b>		121 (35)	105 (31)

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Populacja wzięta pod uwagę w analizowanym punkcie końcowym: N=343; \*\*\*Populacja wzięta pod uwagę w analizowanym punkcie końcowym: N=336

^Przynależność do odpowiedniej rasy określona w opinii pacjenta tzw. *self-reported*

^^W oparciu o przynależność do powyższych podgrup przed okresem randomizacji przeprowadzono proces stratyfikacji pacjentów

**Uwagi dotyczące badania:**

Typ oraz podtyp badania: wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne, podtyp: II A

Ilość ośrodków: 151

Kryteria włączenia i wykluczenia: określono precyzyjnie

Sposób określenia wielkości próby: badanie zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym ( $p = 0,05$ ) z mocą statystyczną 80% wykryć, co najmniej 33% poprawę w czasie do wystąpienia progresji w grupie bortezomibu podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w porównaniu do grupy otrzymującej sam melfalan i prednizon. Wielkość próby dla zagwarantowania mocy statystycznej badania wynosiła 340 pacjentów i została osiągnięta.

Hipoteza badawcza: *superiority*, badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości wnioskowanej technologii (VMP) nad technologią opcjonalną (MP)

Porównywalność badanych grup: populacje wyjściowe są do siebie zbliżone

Opis metody randomizacji: randomizację przeprowadzono na podstawie stworzonej przez program komputerowy tabeli (wielkość bloku była równa 4), której powstawanie nadzorował sponsor korzystając z automatycznego systemu odpowiedzi głosowych (Interactive Voice Response System). Randomizacja (1:1) ze stratyfikacją wg początkowego poziomu  $\beta_2$ -mikroglobulin (< 2,5 mg/l vs 2,5 – 5,5 mg/l vs > 5,5 mg/l) oraz albumin w surowicy (< 3,5 g/dl vs  $\geq 3,5$  g/dl), a także regionu (Północna Ameryka vs Europa vs inny region).

Ukrycie kodu randomizacji: autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*)

Zaślepienie badania klinicznego: nie zastosowano (*open-label*)

Analiza „intention-to-treat”: zachowana dla głównych punktów końcowych analizy skuteczności: czasu do wystąpienia progresji choroby, czasu do zastosowania następnego leczenia oraz całkowitego czasu przeżycia oraz w przypadku oceny bezpieczeństwa dla zgonów oraz rezygnacji z badania. Analiza mITT została przedstawiona dla pozostałych punktów bezpieczeństwa. Dla pozostałych punktów końcowych analizy skuteczności wyniki przedstawiono dla populacji PPA. Natomiast zmodyfikowana analiza ITT zachowana dla pozostałych punktów oceny bezpieczeństwa.

Utrata pacjentów z badania: Spośród pacjentów zrandomizowanych do grupy VMP 139 nie ukończyło badania (24 – progresja choroby; 32 – decyzja pacjenta; 50 – działania niepożądane [37 – związane z zastosowanym leczeniem oraz 13 – nie związane z zastosowanym leczeniem], 14 – zgon; 19 – inne), z kolei w grupie otrzymującej MP 166 osób nie ukończyło badania (72 – progresja choroby; 18 – decyzja pacjenta; 47 – działania niepożądane [5 – związane z zastosowanym leczeniem oraz 12 – nie związane z zastosowanym leczeniem] 17 – zgon; 12 – inne)



Sponsorzy: Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development and Millennium Pharmaceuticals

Stan upublicznienia: The New England Journal of Medicine 359:9 August 28, 2008; J Clin Oncol. 2010 May 1;28(13):2259-66; J Clin Oncol. 2009 Dec 20;27(36):6086-93

## 19.8 Formularze ekstrakcji danych

### Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały)..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....					
Populacja			Interwencja		Punkty końcowe
Kryteria włączenia:					
Kryteria wykluczenia:					
Parametry (wyjściowo)	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	



--	--	--	--	--	--



## Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

### Uwagi dotyczące badania:

Rodzaj badania:

Sposób randomizacji

Ukrycie kodu randomizacji:

Sposób określenia wielkości próby:

Porównywalność badanych grup:

Zaślepienie:

Utrata pacjentów z badania:

Analiza „intention-to-treat”:

Upublicznienie:

Sponsorzy:

### Publikacje:





**Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)



## Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istośćność statystyczna różnicy (p)
		N	n	[%]	N	n	[%]	



### Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analytyk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)



### Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

[Redacted header text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted header text]



[Redacted main body text]

[Redacted text]



[Redacted text]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text]

- [Redacted list item]

[Redacted text]

- [Redacted list item]



[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]

- [Redacted text]

- [Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]

- [Redacted text]

- [Redacted text]

- [Redacted text]

- [Redacted text]



[Redacted section header]

- [Redacted list item 1]
- [Redacted list item 2]
- [Redacted list item 3]
- [Redacted list item 4]
- [Redacted list item 5]
- [Redacted list item 6]
- [Redacted list item 7]
- [Redacted list item 8]
- [Redacted list item 9]
- [Redacted list item 10]
- [Redacted list item 11]
- [Redacted list item 12]
- [Redacted list item 13]
- [Redacted list item 14]
- [Redacted list item 15]
- [Redacted list item 16]
- [Redacted list item 17]
- [Redacted list item 18]
- [Redacted list item 19]
- [Redacted list item 20]
- [Redacted list item 21]
- [Redacted list item 22]
- [Redacted list item 23]
- [Redacted list item 24]
- [Redacted list item 25]
- [Redacted list item 26]
- [Redacted list item 27]
- [Redacted list item 28]
- [Redacted list item 29]
- [Redacted list item 30]
- [Redacted list item 31]
- [Redacted list item 32]
- [Redacted list item 33]
- [Redacted list item 34]
- [Redacted list item 35]
- [Redacted list item 36]
- [Redacted list item 37]
- [Redacted list item 38]
- [Redacted list item 39]
- [Redacted list item 40]
- [Redacted list item 41]
- [Redacted list item 42]
- [Redacted list item 43]
- [Redacted list item 44]
- [Redacted list item 45]
- [Redacted list item 46]
- [Redacted list item 47]
- [Redacted list item 48]
- [Redacted list item 49]
- [Redacted list item 50]
- [Redacted list item 51]
- [Redacted list item 52]
- [Redacted list item 53]
- [Redacted list item 54]
- [Redacted list item 55]
- [Redacted list item 56]
- [Redacted list item 57]
- [Redacted list item 58]
- [Redacted list item 59]
- [Redacted list item 60]
- [Redacted list item 61]
- [Redacted list item 62]
- [Redacted list item 63]
- [Redacted list item 64]
- [Redacted list item 65]
- [Redacted list item 66]
- [Redacted list item 67]
- [Redacted list item 68]
- [Redacted list item 69]
- [Redacted list item 70]
- [Redacted list item 71]
- [Redacted list item 72]
- [Redacted list item 73]
- [Redacted list item 74]
- [Redacted list item 75]
- [Redacted list item 76]
- [Redacted list item 77]
- [Redacted list item 78]
- [Redacted list item 79]
- [Redacted list item 80]
- [Redacted list item 81]
- [Redacted list item 82]
- [Redacted list item 83]
- [Redacted list item 84]
- [Redacted list item 85]
- [Redacted list item 86]
- [Redacted list item 87]
- [Redacted list item 88]
- [Redacted list item 89]
- [Redacted list item 90]
- [Redacted list item 91]
- [Redacted list item 92]
- [Redacted list item 93]
- [Redacted list item 94]
- [Redacted list item 95]
- [Redacted list item 96]
- [Redacted list item 97]
- [Redacted list item 98]
- [Redacted list item 99]
- [Redacted list item 100]

[Redacted header text]



[Redacted main body text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted header text]



[Redacted main body text]

[Redacted header text]



- [Redacted list item 1]
- [Redacted list item 2]
- [Redacted list item 3]
- [Redacted list item 4]
- [Redacted list item 5]
- [Redacted list item 6]
- [Redacted list item 7]
- [Redacted list item 8]
- [Redacted list item 9]
- [Redacted list item 10]
- [Redacted list item 11]
- [Redacted list item 12]
- [Redacted list item 13]
- [Redacted list item 14]
- [Redacted list item 15]
- [Redacted list item 16]
- [Redacted list item 17]
- [Redacted list item 18]
- [Redacted list item 19]
- [Redacted list item 20]

[Redacted section header]

- [Redacted list item 21]
- [Redacted list item 22]
- [Redacted list item 23]
- [Redacted list item 24]
- [Redacted list item 25]
- [Redacted list item 26]
- [Redacted list item 27]
- [Redacted list item 28]
- [Redacted list item 29]
- [Redacted list item 30]
- [Redacted list item 31]
- [Redacted list item 32]
- [Redacted list item 33]
- [Redacted list item 34]
- [Redacted list item 35]
- [Redacted list item 36]
- [Redacted list item 37]
- [Redacted list item 38]
- [Redacted list item 39]
- [Redacted list item 40]



[Redacted header text]



[Redacted main body text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header text]



- [Redacted list item 1]
- [Redacted list item 2]
- [Redacted list item 3]
- [Redacted list item 4]
- [Redacted list item 5]
- [Redacted list item 6]
- [Redacted list item 7]
- [Redacted list item 8]
- [Redacted list item 9]
- [Redacted list item 10]
- [Redacted list item 11]
- [Redacted list item 12]
- [Redacted list item 13]
- [Redacted list item 14]
- [Redacted list item 15]
- [Redacted list item 16]
- [Redacted list item 17]
- [Redacted list item 18]
- [Redacted list item 19]
- [Redacted list item 20]

[Redacted section header]

- [Redacted list item 21]
- [Redacted list item 22]
- [Redacted list item 23]
- [Redacted list item 24]
- [Redacted list item 25]
- [Redacted list item 26]
- [Redacted list item 27]
- [Redacted list item 28]
- [Redacted list item 29]
- [Redacted list item 30]
- [Redacted list item 31]
- [Redacted list item 32]
- [Redacted list item 33]
- [Redacted list item 34]
- [Redacted list item 35]
- [Redacted list item 36]
- [Redacted list item 37]
- [Redacted list item 38]
- [Redacted list item 39]
- [Redacted list item 40]

[Redacted header text]



[Redacted paragraph 1]

[Redacted section header]

[Redacted paragraph 2]

[Redacted section header]

[Redacted paragraph 3]

[Redacted section header]

[Redacted paragraph 4]

[Redacted section header]

[Redacted paragraph 5]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted header text]



[Redacted main body text]

[Redacted header text]



[Redacted text]

[Large redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]



[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted header text]



[Large redacted text block]

[Redacted header text]



[Large redacted text block consisting of multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted header text]



[Redacted main body text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]





# Instytut Arcana

ul. Płk. S. Dąbka 8/305, 30-732 Kraków, tel./fax. +12 263 60 38

Kraków 2012



**Instytut Arcana**

**Bortezomib w skojarzeniu z melfalanem  
i prednizonem w terapii I rzutu szpiczaka  
mnogiego**

[Redacted]

[Redacted]

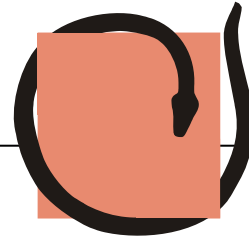
[Redacted]

[Redacted]

**- analiza ekonomiczna**

Jarosław Stelmachowski





**Instytut Arcana**

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

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

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



## SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI.....	4
LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA .....	6
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
1. STRESZCZENIE.....	9
2. ANALIZA KOSZTY–UŻYTECZNOŚĆ BORTEZOMIBU W LECZENIU PACJENTÓW Z WCZEŚNIEJ NIELECZONYM SZPICZAKIEM MNOGIM .....	12
2.1. Cel analizy .....	12
2.2. Opis problemu zdrowotnego .....	12
2.3. Charakterystyka interwencji .....	16
2.4. Charakterystyka komparatora .....	20
2.5. Metodyka.....	21
2.5.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego .....	21
2.5.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej .....	23
2.5.3. Perspektywa .....	24
2.5.4. Horyzont czasowy .....	24
2.5.5. Dyskontowanie .....	25
2.5.6. Technika analityczna .....	25
2.6. Modelowanie.....	26
2.6.1. Opis modelu .....	26
2.6.2. Dane kliniczne .....	33
2.6.3. Użyteczności .....	37
2.6.4. Analiza kosztów .....	38
2.7. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	73
2.8. Wyniki analizy koszty–użyteczność .....	78
2.9. [REDACTED] .....	80
2.10. Analiza wrażliwości .....	82
2.11. Analiza scenariuszy skrajnych .....	97
2.12. Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	99
2.13. Przegląd analiz ekonomicznych bortezomibu w leczeniu szpiczaka mnogiego .....	104
2.14. Ograniczenia analizy .....	105
2.15. Dyskusja wyników i wnioski końcowe.....	106
3. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA REFUNDACJI PREPARATU VELCADE® W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO .....	109
3.1. Cel analizy .....	109



3.2.	Metodyka.....	109
3.3.	Scenariusze porównywane .....	110
3.4.	Oszacowanie populacji docelowej .....	111
3.4.1.	.....	118
3.4.2.	.....	119
3.5.	Udziały w rynku .....	121
3.6.	Dane kosztowe .....	126
3.6.1.	Koszty diagnostyki szpiczaka mnogiego.....	126
3.6.2.	Koszty terapii pierwszego rzutu .....	127
3.6.3.	Koszty leczenia działań niepożądanych.....	132
3.6.4.	Koszty monitorowania terapii.....	134
3.6.5.	Koszty terapii drugiego rzutu.....	135
3.7.	Dane kliniczne .....	136
3.8.	Wyniki analizy wpływu na budżet .....	139
3.8.1.	Zużycie zasobów .....	139
3.8.2.	Wydatki z budżetu NFZ.....	143
3.8.3.	.....	170
3.8.4.	Analiza scenariuszy skrajnych.....	201
3.8.5.	.....	206
3.8.6.	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	211
3.9.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	220
3.10.	Aspekty etyczne i społeczne .....	221
3.11.	Wnioski z analizy wpływu na system opieki zdrowotnej .....	224
4.	ZAŁĄCZNIK 1 .....	227
5.	ZAŁĄCZNIK 2 .....	231
6.	ZAŁĄCZNIK 3 .....	232
7.	ZAŁĄCZNIK 4 .....	235
8.	ZAŁĄCZNIK 5 .....	237
9.	SPIS WYKORZYSTANYCH SKRÓTÓW, SŁOWNIK .....	238
10.	PIŚMIENNICTWO .....	242
11.	SPIS TABEL .....	249
12.	SPIS RYSUNKÓW .....	256



## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
1.	[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Analiza koszty-użyteczność</li><li>• Analiza wpływu na budżet</li></ul>
2.	[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Analiza koszty-użyteczność</li><li>• Analiza wpływu na budżet</li></ul>
3.	[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Analiza koszty-użyteczność</li><li>• Analiza wpływu na budżet</li></ul>
4.	[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Weryfikacja założeń</li><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>
5.	[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Akceptacja komparatora</li><li>• Konsultacje w kwestii oszacowania populacji docelowej</li><li>• Oszacowanie wielkości udziałów w rynku</li></ul>
6.	[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Konsultacje w kwestii zużycia zasobów</li></ul>
7.	[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>
8.	[REDAKTED]	[REDAKTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>



Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
1.	[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Analiza koszty-użyteczność</li><li>• Analiza wpływu na budżet</li></ul>
2.	[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Konsultacje w kwestii oszacowania populacji docelowej</li><li>• Oszacowanie wielkości udziałów w rynku</li><li>• Przebieg leczenia w II i III rzucie</li></ul>
3.	[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Konsultacje w kwestii zużycia zasobów (leczenie działań niepożądanych)</li></ul>

[Redacted]



[Redacted]

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
1.	[Redacted]	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Analiza koszty-użyteczność</li><li>• Analiza wpływu na budżet</li></ul>



## 1. STRESZCZENIE

### Cel

Celem opracowania jest przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność oraz analizy wpływu na system ochrony zdrowia stosowania bortezomibu (preparat Velcade®) w leczeniu pacjentów

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o.

### Metodyka

Ocenę opłacalności leczenia nowo zdiagnozowanego szpiczaka mnogiego bortezomibem wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (z ang. *Cost-utility Analysis, CUA*). Analizę przeprowadzono w oparciu o model *BESTFIRST v4 (beta) – Bortezomib Economic and Survival Trends for FIRST-line Treatment of Multiple Myeloma* udostępniony przez firmę Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o., zestawiający koszty oraz efekty zdrowotne interwencji i komparatora w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W analizie rozważono leczenie bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (VMP)

Jednostkami efektywności w analizie były zyskane lata życia (LYG) oraz zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY), zaś wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt zyskania roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu schematu leczenia z udziałem bortezomibu zamiast schematu konkurencyjnego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent). Stabilność uzyskanych w analizie wyników oceniono w ramach deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości. Ponadto przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych.

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel 2003*.

Populację docelową stanowią pacjenci

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 2. ANALIZA KOSZTY–UŻYTECZNOŚĆ BORTEZOMIBU W LECZENIU PACJENTÓW Z WCZEŚNIEJ NIELECZONYM SZPICZAKIEM MNOGIM

### 2.1. Cel analizy

Celem opracowania jest przeprowadzenie analizy koszty–użyteczność bortezomibu (preparat Velcade®) w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. Analiza została przygotowana na zlecenie firmy Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o.

### 2.2. Opis problemu zdrowotnego

Szpiczak mnogi (MM), zwany też szpiczakiem plazmocytowym, to choroba wywołana przez nowotworowy rozrost komórek plazmatycznych, będących komórkami końcowego stadium różnicowania limfocytów B, które są zdolne do produkcji nadmiernych ilości nieprawidłowych, monoklonalnych (jednej klasy i typu) immunoglobulin lub ich fragmentów. U człowieka zdrowego komórki plazmatyczne stanowią do 5 % komórek jądrzastych szpiku. W szpiczaku mnogim aktywność proliferacyjna transformowanych nowotworowo komórek plazmatycznych wzrasta, a ich liczba osiąga 10–90 % wszystkich komórek szpiku [1].

Istotne cechy szpiczaka mnogiego wynikają z postępującego gromadzenia się patologicznych komórek na terenie szpiku kostnego powodując:

- zakłócenie prawidłowej jego funkcji, najczęściej manifestujące się niedokrwistością; może wystąpić również zmniejszenie liczby krwinek białych i płytek krwi,
- uszkodzenie otaczającej kości (osteoliza),
- uwalnianie białka monoklonalnego (białko M) do krwi krążącej powodujące „zespół nadlepkoci”,
- supresję prawidłowej czynności immunologicznej, która jest odzwierciedlana przez zmniejszone stężenia prawidłowych immunoglobulin i zwiększoną podatność na zakażenie [2],
- niewydolność nerek (w części przypadków).

Szpiczak mnogi jest drugim pod względem częstości zachorowań nowotworem hematologicznym [3].



Aktualnie zapadalność na szpiczaka mnogiego w Stanach Zjednoczonych wynosi 3-4/100 000 mieszkańców, co stanowi około 1 % zachorowalności dla wszystkich typów nowotworów. Każdego roku w USA występuje w przybliżeniu 15 000 nowych przypadków MM (*multiple myeloma*). Choroba jest bardziej powszechna u Afroamerykanów niż u osobników rasy kaukaskiej (np. w Los Angeles wśród ludności afroamerykańskiej zapadalność wynosi 9,8/100 000 *versus* 4,3/100 000 dla osobników rasy kaukaskiej). Zapadalność na MM jest zróżnicowana w zależności od kraju – od niskiej, poniżej 1/100 000 w Chinach, do blisko 4/100 000 w większości uprzemysłowionych krajów zachodnich. Choroba ta częściej dotyka mężczyzn (ok. 60% przypadków) Ryzyko zachorowalności wzrasta ponadto z wiekiem [2]: szczyt zachorowań przypada na szóstą i siódmą dekadę życia [4]. Średni wiek w momencie rozpoznania choroby wynosi 63 lata, a czas, jaki upływa od inicjacji choroby do wystąpienia jawnych objawów może wynosić nawet 20-30 lat [3]. Przebieg choroby jest bardzo często podstępny, a choroba z powodu mało charakterystycznych objawów jest zwykle rozpoznawana w zaawansowanym stadium klinicznym. Opóźnienie w diagnozie u ok. 20 % pacjentów jest spowodowane brakiem charakterystycznych symptomów, a w pozostałych przypadkach najczęściej występowaniem objawów nieswoistych.

Kryteria rozpoznania szpiczaka dzielimy na duże i małe. Osoby spełniające jedno kryterium duże i jedno małe lub trzy kryteria małe (w tym kryterium pierwsze i drugie) należy uznać za mające zdiagnozowanego szpiczaka mnogiego [3].

Do kryteriów dużych zalicza się obecność:

- plazmocytów w biopsji tkankowej,
- plazmocytów w szpiku > 30 %,
- białka monoklonalnego: > 3,5 g/dl IgG, > 2,0 g/dl IgA, > 1,0 g/dl łańcuchów lekkich w moczu.

Kryteria małe obejmują:

- obecność plazmocytów w szpiku 10-30 %,
- obecność białka w surowicy w mniejszym stężeniu niż w kategoriach dużych,
- wystąpienie ognisk osteolitycznych w kościach,
- wartości stężenia w surowicy IgG < 600 mg/dl, IgA < 100mg/dl, IgM < 50 mg/dl [3].

Wyróżnia się trzy stadia kliniczne zaawansowania choroby (wg Durie i Salmona). Stadium I charakteryzuje się małą masą nowotworową ( $0,6 \times 10^{12}$  komórek/ $m^2$ ). Stadium II to pośrednia masa nowotworowa ( $0,6-1,2 \times 10^{12}$  komórek/ $m^2$ ). Natomiast duża masa nowotworowa występuje w III. stadium zaawansowania szpiczaka, które określa zagęszczenie komórek nowotworowych na poziomie  $1,2 \times 10^{12}$  komórek/ $m^2$  [3].



Obecnie, częściej w praktyce używa się klasyfikacji klinicznej ISS zamiast klasyfikacji Durie-Salmona, która miała pewne ograniczenia w określaniu zmian litycznych kości. Międzynarodowy System Klasyfikacji dla szpiczaka mnogiego przedstawiono w tabeli poniżej [67].

Tabela 1.  
Międzynarodowy System Klasyfikacji (ISS – *International Staging System*) dla szpiczaka mnogiego.

Stopień	Parametry	Mediana przeżycia
1	$\beta_2$ -mikroglobulina < 3.5 mg/l i albuminy > 35 g/l	62 miesiące
2	$\beta_2$ -mikroglobulina < 3.5 mg/l i albuminy < 35 g/l lub $\beta_2$ -mikroglobulina 3.5 – 5.5 mg/l	44 miesiące
3	$\beta_2$ -mikroglobulina > 5.5 mg/l	29 miesięcy

Patofizjologię szpiczaka mnogiego można zestawić w sposób pokazany poniżej:

- układ kostny:
  - pojedyncze lub liczne zmiany osteolityczne,
  - rozlana osteoporoza (osteopenia),
- skutki związane ze zniszczeniem kości:
  - zwiększone stężenie wapnia w surowicy krwi,
  - hiperkalciuria (zwiększony poziom wapnia w moczu),
  - liczne złamania kości,
  - obniżenie wysokości ciała (złamania kompresyjne trzonów kręgowych),
- szpiczak mnogi poza szkieletem:
  - zajęcie tkanek miękkich, najczęściej w rejonie głowy/szyi (np. nosogardziel); także wątroba, nerki i inne lokalizacje w tkankach miękkich,
- krew obwodowa:
  - niedokrwistość,
  - zaburzenia krzepnięcia,
  - leukopenia,
  - trombocytopenia,
  - krążące monoklonalne limfocyty B (prekursory komórek MM),
- zmiany poziomu białek w osoczu:
  - hiperproteinemia (zwiększone stężenie białka w surowicy),
  - hiperwolemia (zwiększenie objętości krwi krążącej),
  - podwyższony poziom immunoglobulin monoklonalnych (klasy IgG lub IgA lub IgM lub IgD albo łańcuchów lekkich),
  - zmniejszona luka anionowa (niskie stężenie sodu w surowicy),



- o zwiększone stężenie  $\beta$ 2-mikroglobuliny w surowicy,
- o zmniejszony poziom albuminy w surowicy,
- o zwiększone stężenie IL-6 i białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy,
- zaburzenia nerkowe:
  - o proteinuria, wałeczki nerkowe bez leukocytów lub erytrocytów,
  - o dysfunkcja kanalikowa z kwasicyą,
  - o mocznica (niewydolność nerek),
  - o amyloidoza [2].

Do obecnych opcji leczenia szpiczaka mnogiego należą:

- chemioterapia,
- wysokodawkowa chemioterapia połączona z przeszczepem szpiku kostnego,
- radioterapia,
- leczenie podtrzymujące (np. interferon alfa),
- leczenie wspomagające (np. erytropoetyna, bisfosfoniany, antybiotyki, leczenie bólu, czynniki wzrostu, dieta, ćwiczenia fizyczne, pomoc w nagłych przypadkach: dializoterapia, plazmafereza, leczenie chirurgiczne),
- specyficzne postępowanie w postaci odpornej i/lub nawrotowej szpiczaka,
- nowe sposoby leczenia szpiczaka: bortezomib – inhibitor proteasomów (Velcade), talidomid i jego analogi, długodziałająca adriamycyna, trójtlenek arsenu, mini-alloprzeszczep (bez całkowitej mieloablacji), inhibitory białka HSP-90 [2], [5].

Dodatkowo w badaniach klinicznych testowane są obecnie nowe leki:

- perifosyna (Zentaris) – oddziałuje na błonę komórkową i moduluje wewnątrzkomórkowe przekazywanie sygnałów wzrostu,
- geldamycyna i tanespimycyna – należą do grupy inhibitorów białek HSP (*heat shock proteins*), wszechstronnie opiekujących się innymi białkami wewnątrzkomórkowymi (m.in. pomagającymi zachować konformację białek),
- inhibitor proteasomu NPI-0052,
- przeciwciała monoklonalne – anty IGF, anty-IL6, anty-CD56, anty-CD40, anty-CD138, anty-CS1, anty-CD70,
- szczepionki.



### 2.3. Charakterystyka interwencji

Preparat Velcade® ma formę fiolek zawierających proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Substancją czynną jest bortezomib (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego). Po rozpuszczeniu, 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1 mg bortezomibu. Wskazaniem do jego stosowania, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, jest leczenie pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. Stosowanie preparatu Velcade® wskazane jest również w monoterapii w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden program leczenia, oraz u których zastosowano już transplantację szpiku lub się do takiego leczenia nie kwalifikują [6].

Bortezomib należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe (kod ATC: LO1XX32). Jest inhibitorem proteasomu. Hamuje podobną do chymotrypsyny czynność 26S proteasomu w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Hamowanie 26S proteasomu zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki nowotworowej, prowadząc w końcu do jej śmierci [6]. Badania *in vitro* wykazały, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest procesem odwracalnym i potrafi wpływać wielorako na komórki nowotworowe, między innymi poprzez zmianę białek regulatorowych, kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B (ang. *Nuclear Factor kappa B (NF-kB)*), odpowiedzialnego za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Czynniki te wpływają bowiem na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływanie między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku, bortezomib ma wpływ na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku. Komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na prowadzące do apoptozy działanie spowodowane hamowaniem proteasomu, niż komórki zdrowe. Reasumując, bortezomib *in vivo* powoduje spowolnienie wzrostu nowotworu [6].

Badania eksperymentalne wskazują, że maksymalne osoczowe stężenie bortezomibu po podaniu pierwszej dawki 1,3 mg/m<sup>2</sup> wynosi 112 ng/ml, natomiast w przypadku kolejnych dawek sięga 120 ng/ml. Średni okres połowicznej eliminacji bortezomibu po podaniu dawek wielokrotnych mieści się w zakresie od 40 do 193 godzin. Bortezomib jest wydalany szybciej po podaniu pierwszej dawki niż po podaniu dawek wielokrotnych. Ponadto ulega znaczącej dystrybucji do tkanek obwodowych. W przedziale stężeń bortezomibu od 0,01 do 1 µg/ml,



zbadany *in vitro* stopień wiązania z białkami osocza krwi człowieka, wynosił średnio 82,9%. Odsetek bortezomibu związanego z białkami osocza nie był zależny od stężenia produktu [6].

Preparat Velcade® wstrzykiwany jest dożylnie w bolusie, w ciągu 3-5 sekund przez obwodowo lub centralnie umieszczony cewnik (po podaniu produktu cewnik należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzyknięć), w skojarzeniu z podawanymi doustnie melfalanem i prednizonem, przez dziewięć 6-tygodniowych cykli terapeutycznych. Podczas cykli 1-4 preparat Velcade® podaje się dwa razy w tygodniu (dni: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 oraz 32), natomiast podczas cykli 5-9 raz w tygodniu (dni: 1, 8, 22 oraz 29). Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego, według wytycznych dotyczących modyfikacji dawkowania w terapii skojarzonej:

- liczba trombocytów powinna wynosić  $\geq 70 \times 10^9/l$ , a bezwzględna liczba neutrofilii powinna wynosić  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ,
- toksyczność niehematologiczna nie powinna przekraczać stopnia 1. lub powinna być całkowicie wyeliminowana [6].

Przeciwwskazaniem do stosowania bortezomibu jest:

- nadwrażliwość na bortezomib, boron lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia [6].

W przebiegu pięciu nieporównawczych badań klinicznych II fazy i jednego badania III fazy zaobserwowano następujące działania niepożądane (bardzo częste  $\geq 1/10$  i częste  $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ) przypuszczalnie związane ze stosowaniem bortezomibu: zakażenia (półpasiec (wraz z postacią rozsianą), zapalenie płuc i oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie nosogardła, opryszczka zwykła, zaburzenia krwi i układu chłonnego (trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, limfopenia), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zmniejszony apetyt, odwodnienie, hipokaliemia, hiperglikemia), zaburzenia psychiczne (stan dezorientacji, depresja, bezsenność, lęk), zaburzenia układu nerwowego (obwodowa neuropatia czuciowa, parestezje, ból głowy, polineuropatia, nasilenie neuropatii obwodowej, zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia czucia, niedoczulica, drżenie), zaburzenia wzroku (niewyraźne widzenie, ból oka), zaburzenia naczyniowe (niedociśnienie – w tym ortostatyczne, zapalenie żył, krwiaki, nadciśnienie tętnicze), zaburzenia pracy układu oddechowego oraz klatki piersiowej i śródpiersia (duszność – w tym powysiłkowa, krwawienie z nosa, kaszel, wodnisty wyciek z nosa), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty, biegunka, nudności, zaparcia, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, luźne stolce, bóle w nadbrzuszu, wzdęcia, czkawka, owrzodzenia jamy ustnej, ból gardła i krtani, suchość



w ustach), zaburzenia struktury i funkcji skóry i tkanki podskórnej (wysypka, obrzęk okołoooczodołowy, pokrzywka, wysypka z towarzyszącym świądem, świąd, rumień, zwiększona potliwość, suchość skóry, wyprysk), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból mięśni, osłabienie siły mięśniowej, bóle mięśniowo-kostne, bóle kończyn, kurcze mięśni, bóle stawów, bóle kostne, ból pleców, obrzęki obwodowe), zaburzenia nerek i dróg moczowych (zaburzenie czynności nerek, bolesne oddawanie moczu), zaburzenia ogólne oraz w miejscu podania (zmęczenie, gorączka, astenia, osłabienie, letarg, dreszcze, złe samopoczucie, objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe, ból w klatce piersiowej) [6].

Preparat Alkeran® ma postać powlekanych tabletek zawierających 2 mg *melfalanum* (melfalanu). Wskazaniem do jego stosowania jest leczenie szpiczaka mnogiego oraz zaawansowanych stadiów gruczolakoraka jajnika. Preparat Alkeran® może być wykorzystywany w leczeniu zaawansowanego stadium raka piersi najczęściej jako lek wspomagający (np. po operacyjnym leczeniu raka piersi) [6].

Melfalan należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe (kod ATC: L01AA03). Jest dwufunkcyjnym związkiem alkilującym. Utworzenie przez każdą z dwóch grup bis-2-chloroetylowych karbonyowych związków pośrednich umożliwia alkilację poprzez kowalencyjne ich związanie z występującymi w DNA w cząsteczce guaniny w pozycji 7 atomami azotu, co prowadzi do powstania wiązań krzyżowych pomiędzy dwoma łańcuchami DNA i do zahamowania podziałów komórkowych [6].

Preparat Alkeran® podawany jest w skojarzeniu z prednizonem, ze względu na wyższą skuteczność jego działania w porównaniu z leczeniem wyłącznie melfalanem. Typowy schemat doustnego dawkowania leku w terapii szpiczaka mnogiego polega na podaniu 0,15 mg/kg masy ciała/dobę w dawkach podzielonych przez 4 dni i jest powtarzany co sześć tygodni. Stosowanie melfalanu dłużej niż rok nie daje dalszej poprawy wyników terapeutycznych [6].

Badania nad farmakokinetyką leku wykazały, że wchłanianie melfalanu po doustnym podaniu dawki 0,6 mg/kg masy ciała jest zróżnicowane, zarówno gdy oceniano czas pojawienia się leku w osoczu (0-336 min) jak i najwyższe stężenie osiągniętego w osoczu (70 - 630 ng/ml). Melfalan w dawce od 0,2 do 0,25 mg/kg masy ciała podawany doustnie powoduje wzrost jego stężenia w osoczu (87 - 350 ng/ml) w ciągu od 0,5 do 2 godzin. Średni okres półtrwania leku wyniósł  $1,12 \pm 0,15$  godz. Przyjmowanie preparatu Alkeran® bezpośrednio po posiłku opóźnia wystąpienie maksymalnego stężenia leku w osoczu oraz zmniejsza pole pod krzywą stężenia leku w osoczu o 39% do 45% [6].





Przeciwwskazaniem do stosowania preparatu Alkeran® jest nadwrażliwość na melfalan. Nie należy podawać leku kobietom ciężarnym a matki leczone melfalanem powinny przerwać karmienie piersią [6].

Silny hamujący wpływ leku na działalność szpiku kostnego wymusza wśród pacjentów prowadzenie ścisłej kontroli morfologii krwi w celu uniknięcia wystąpienia nadmiernej mielosupresji i ryzyka powstania nieodwracalnej aplazji szpiku. Po wystąpieniu pierwszych objawów nadmiernego zmniejszenia się liczby leukocytów lub płytek krwi leczenie trzeba okresowo przerywać. Preparat Alkeran® należy ostrożnie podawać pacjentom poddanym w ostatnim okresie radioterapii lub chemioterapii, gdyż może ujawnić się nasilony toksyczny wpływ leku na szpik kostny [6].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stosowania melfalanu są: leukopenia i małopłytkowość jako objawy zahamowania czynności szpiku kostnego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności i wymioty u 30% pacjentów); rzadziej notuje się zapalenia jamy ustnej czy sporadyczne reakcje alergiczne (pokrzywka, obrzęk, wysypka skórna oraz wstrząs anafilaktyczny – częściej po podaniu leku dożylnie) [6].

Preparat Encorton® dostępny jest w postaci tabletek o zawartości 1, 5, 10 i 20 mg substancji czynnej prednizonu. Stosowany jest jako przewlekła kortykoterapia pozasubstytucyjna wg ogólnie przyjętych zasad. Wskazanie powyższego preparatu obejmuje zastosowanie leku w onkologii, hematologii, reumatologii, dermatologii, alergologii/pneumonologii, gastroenterologii, endokrynologii, okulistyce, transplantologii, neurochirurgii oraz w klinice chorób zakaźnych [7].

Prednizon, wg WHO zaliczany jest do dwu grup farmakoterapeutycznych: kortykosteroidy do systematycznego stosowania (kod ATC: H02AB07) oraz czynniki przeciwzapalne/przeciwiinfekcyjne (kod ATC: A07EA03). Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym (około 4-krotnie przewyższającym hydrokortyzon) oraz działaniu przeciwalergicznym, immunosupresyjnym i słabym działaniu mineralokortykoidowym. Nieznacznie wpływa na zatrzymywanie wody i sodu w organizmie, zwiększa wydalanie potasu. Posiada umiarkowany wpływ hamujący na podwzgórze i przysadkę mózgową. W wątrobie ulega konwersji do prednizolonu, który jest jego aktywnym metabolitem, wykazującym działanie biologiczne (ciężka niewydolność wątroby może znacząco ograniczać dostępność leku) [7].

Lek podaje się doustnie w dawce ustalonej indywidualnie w zależności od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu efektu klinicznego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Odstawianie leku można rozpocząć poprzez zmniejszenie dawki o 1 mg miesięcznie, przy długotrwałym leczeniu dużymi dawkami



oraz o 2,5 mg co 2-7 dni przy krótkim okresie leczenia. Przy podawaniu leku w dawce do 40 mg przez okres krótszy niż 7 dni lek można odstawić bez ryzyka zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Przeciętne stosowane dawki wynoszą 5-60 mg na dobę dla dorosłych i dzieci powyżej 12 lat, maksymalnie do 250 mg na dobę oraz 2 mg/kg mc. na dobę w dawce jednorazowej lub w 3-4 dawkach u dzieci [7].

Przeciwwskazaniami do stosowania prednizonu są:

- nadwrażliwość na składniki preparatu,
- układowe zakażenia grzybicze.

Ostrożność należy zachować w przypadku: wrzodziejącego zapalenia okrężnicy, uchyłkowatości jelit, choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy, niewydolności nerek, nadciśnienia tętniczego, osteoporozy, miastenii, cukrzycy, choroby wątroby, jaskry, zaburzeń psychicznych, zakażeń grzybiczych lub wirusowych, niewydolności krążenia oraz obrzęków. W ciąży i okresie karmienia piersią lek należy stosować jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności. Nie należy go stosować co najmniej 8 tygodni przed i 2 tygodnie po szczepieniach ochronnych [7].

Zaobserwowano następujące działania niepożądane prednizonu: hamowanie wydzielania kortykotropiny i endogennych hormonów steroidowych przez nadnercza (posteroidea niedoczynność kory nadnerczy), objawy zespołu Cushinga (purpurowe rozstępy i zmiany troficzne skóry, skaza naczyniowa, trądzik, nadmierne owłosienie, zmiana sylwetki ciała, zaniki mięśni, nadciśnienie tętnicze, obrzęki, hipokaliemia, zaburzenia tolerancji glukozy do cukrzycy posteroidea, osteoporoza, zaburzenia miesiączkowania, impotencja), aseptyczna martwica kości, zaćma, jaskra, owrzodzenie żołądka, krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, zaburzenia immunologiczne (spadek odporności organizmu, podatność na zakażenia, grzybice, zaburzenia gojenia ran), zaburzenia równowagi, parestezje, zaburzenia psychiczne, zaburzenia snu [7].





## 2.5. Metodyka

### 2.5.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności leczenia pierwszej linii szpiczaka mnogiego z zastosowaniem bortezomibu (preparat Velcade®) przeprowadzono w ramach analizy typu koszty–użyteczność (ang. *Cost-Utility Analysis* – CUA) w oparciu o model decyzyjny *BESTFIRST v4 (beta)* – *Bortezomib Economic and Survival Trends for FIRST-line Treatment of Multiple Myeloma* [15] udostępniony przez firmę Janssen–Cilag Polska sp. z o.o. w celu dostosowania do warunków polskich. Model ten został skonstruowany w programie *Microsoft Excel®* i zestawia koszty oraz efekty zdrowotne dla zdefiniowanych poniżej interwencji i komparatorów.

#### **Populacja**

Populację docelową analizy stanowią pacjenci chorzy na nieleczonego wcześniej szpiczaka mnogiego, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



### *Interwencja*

W analizie oceniano opłacalność stosowania bortezomibu (preparat Velcade®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego (schemat VMP). Szczegółowy opis rozważanej interwencji znajduje się w rozdziale 2.3 Charakterystyka interwencji.

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



### ***Efekty zdrowotne***

W analizie koszty–użyteczność miarę efektywności wyrażono w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years – QALYs*). Inkrementalny współczynnik koszty–użyteczność (ang. *Incremental Cost–Utility Ratio – ICUR*), stanowiący wynik analizy koszty–użyteczność, wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastosowaniu leczenia szpiczaka mnogiego z użyciem bortezomibu zamiast terapii z udziałem komparatora.

#### **2.5.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej**

Analizę koszty–użyteczność przeprowadzono w oparciu o udostępniony przez firmę Janssen- Cilag Polska Sp. z o.o. model decyzyjny *BESTFIRST v4 (beta) – Bortezomib Economic and Survival Trends for FIRST-line Treatment of Multiple Myeloma* [15], w którym na podstawie zgromadzonych danych klinicznych określono efektywność kosztową schematu bortezomib-melfalan-prednizon (VMP) w [REDACTED]. Zadanie analityczne polegało na dostosowaniu modelu w ten sposób, aby uwzględniał on aktualną praktykę kliniczną leczenia szpiczaka mnogiego w Polsce oraz polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów.

W modelu, na podstawie badania [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Indeksy użyteczności stanów zdrowia oszacowano korzystając z informacji zawartych w publikacji *van Agthoven 2004* [17].

Koszty oraz zużycie zasobów w celu uwzględnienia warunków polskich zostały oszacowane na podstawie następujących źródeł:

- Aktualnych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.
- Informacji o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2012 roku.
- Stron internetowych zamieszczających aktualne informacje dotyczące cen substancji leczniczych: Indeksu leków portalu Medycyna Praktyczna [22].
- Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. [23].



- Cennika hurtowni leków dla leków sprowadzanych w ramach importu docelowego.
- Badania klinicznego wykorzystanego w analizie [REDACTED]
- Dostępnych publikacji medycznych (*Czechowska 2007* [24], *Szczeklik 2006* [25], *Jurczyszyn 2006* [2], *Pawlicki 2002* [26], *Łuczak 2000* [27], *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2008* [28], *Dworacka 2007* [29], *Gwieździński 2007* [30], *Colson 2008* [31], *Gilron 2006* [32], *Morowiec-Bajda 2004* [33], *O'Brien 2005* [34], *Franek 2006* [35], *Hilgier 2006* [36], *Filipecki 2000* [37], *Dellinger 2004* [38], *Jankowski 2003* [39], *Dale 2005* [40], *Głowania 2001* [41], *Roth 2001* [42], *Torbicki 2008* [43]).

➤ [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

### 2.5.3. Perspektywa

W celu obliczenia kosztów całkowitych stosowanych terapii w analizie koszty–użyteczność przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ).

Za wyborem powyższej perspektywy przemawia fakt, iż koszty leczenia szpiczaka mnogiego ponoszone są głównie przez płatnika publicznego (substancje stosowane w chemioterapii, hospitalizacja, porady specjalistyczne, diagnostyka i kontrola leczenia w ramach programu lekowego). Wydatki z budżetu pacjentów stanowią relatywnie niewielki odsetek całkowitych kosztów (deksametazon oraz niektóre leki stosowane w leczeniu działań niepożądanych).

Dodatkowo, Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [90] analizę koszty–użyteczność przeprowadzono także z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjent + NFZ).

### 2.5.4. Horyzont czasowy

W analizie koszty–użyteczność przyjęto dożywotni (30 lat) horyzont czasowy przy założeniu cykli w modelu decyzyjnym o długości 6 tygodni (42 dni). Należy zauważyć, że zgodnie z wynikami modelu przed osiągnięciem 15 lat od rozpoczęcia leczenia na ramieniu interwencji umiera około 93% pacjentów, zaś na ramieniu komparatora ponad 98% chorych. Długość cyklu odpowiada długości jednego cyklu chemioterapii w badaniu [REDACTED]



### 2.5.5. Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych stopa dyskontowa w analizie koszty–użyteczność wynosi 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

### 2.5.6. Technika analityczna

W celu oceny zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania odpowiedniego efektu klinicznego, w oparciu o obliczenia przeprowadzone w modelu decyzyjnym dla porównania bortezomibu z komparatorem, w analizie przedstawione zostały:

- Tabelaryczne zestawienie kosztów i konsekwencji;
- Wyniki analizy koszty–użyteczność (CUA; ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty–użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost – Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (zależna od zdrowia jakość życia jest jednym z istotnych wyników leczenia bortezomibem).

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami) na wyniki i wnioski analizy oceniono w jedno- i wielokierunkowej analizie wrażliwości. Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości, w której odzwierciedlono rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *second order uncertainty*).

Protokół analizy ekonomicznej był konsultowany z ekspertem klinicznym. Stosowanie interwencji w warunkach badań eksperymentalnych, stanowiących źródło danych o skuteczności, nie odbiegało od warunków rzeczywistej praktyki.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie do modelu zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania bortezomibu w leczeniu szpiczaka mnogiego (szczegóły znajdują się w rozdziale Przegląd analiz ekonomicznych bortezomibu w leczeniu szpiczaka mnogiego).

W ramach walidacji zewnętrznej porównano wyniki uzyskane w analizie z rezultatami innych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność schematu VMP (*Mateos 2010a* [80], *Palumbo 2010* [81], *Bringhen 2010* [82]) (rozdział Dyskusja wyników i wnioski końcowe).



## 2.6. Modelowanie

### 2.6.1. Opis modelu

W celu przeprowadzenia analizy koszty–użyteczność bortezomibu w leczeniu wcześniej nieleczzonego szpiczaka mnogiego skonstruowano model decyzyjny, w którym porównywano następujące strategie terapeutyczne pierwszej linii:

- Bortezomib w terapii skojarzonej z melfalanem i prednizonem (VMP),



Model decyzyjny, decyzyjny *BESTFIRST v4 (beta) – Bortezomib Economic and Survival Trends for FIRST-line Treatment of Multiple Myeloma* [15], został udostępniony przez producenta leku, firmę Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o. Model ten skonstruowano na podstawie danych pochodzących z randomizowanego badania klinicznego [redacted]. Obliczenia związane z efektami zdrowotnymi przeprowadzono w oparciu o analizę przeżycia (*Partitioned Survival Analysis*), która pozwala przyporządkować dane dotyczące przeżycia pacjentów do poszczególnych stanów zdrowotnych.

W modelu dla [redacted] dla okresów 6, 12, 18, 24 oraz 36 miesięcy od rozpoczęcia terapii wykorzystano dane o przeżyciu pacjentów (ang. *overall survival*, OS) pochodzące z badania [redacted]. Dla okresu późniejszego dokonano ekstrapolacji danych, przyjmując, że krzywa przeżycia przyjmuje rozkład wykładniczy, a wartości hazardów (ang. *hazard rate*) dla przedziałów czasowych po 48 miesiącach są równe wartości hazardu oszacowanego pomiędzy 36 a 48 miesiącem. Przeżycie całkowite w grupie pacjentów stosujących schemat VMP obliczono wykorzystując dane [redacted].



Ekstrapolacja danych o przeżywalności poza horyzont badania klinicznego pozwala oszacować w modelu wpływ osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR – *complete response*) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (PR – *partial response*) na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia. Główne założenie wykorzystane w *Partitioned Survival Analysis*





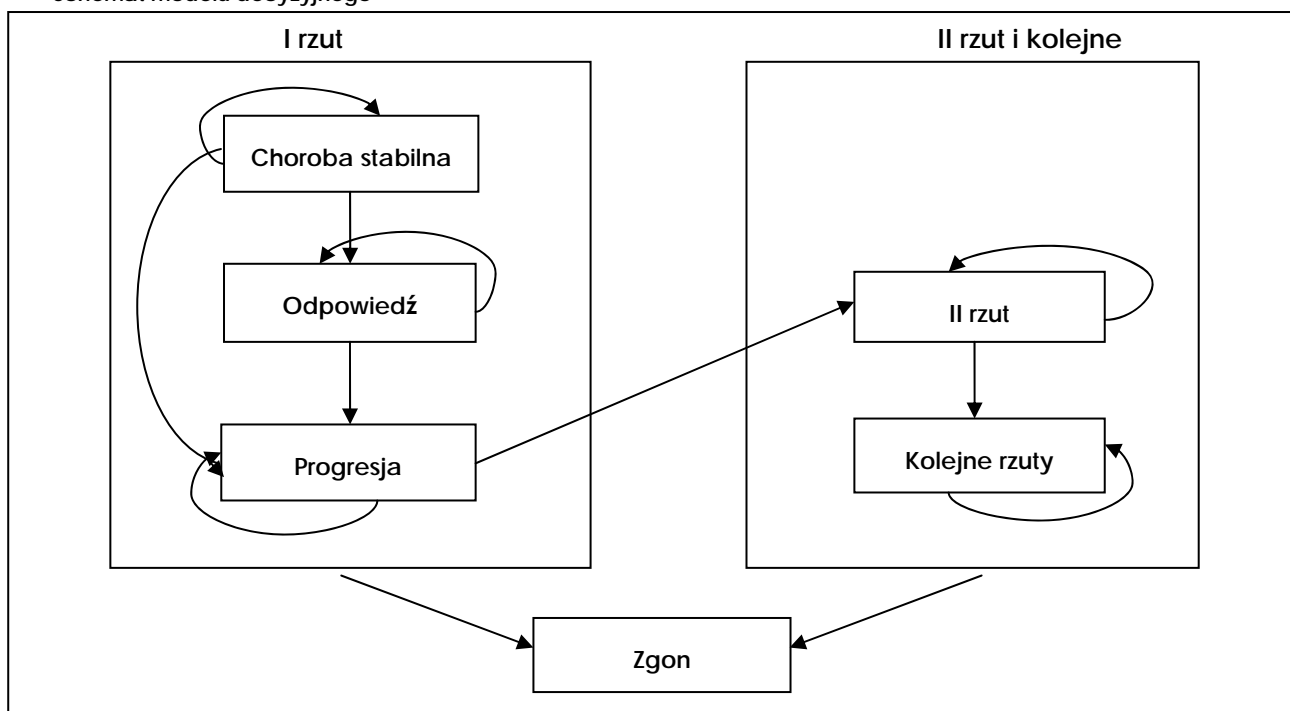
(opisane w publikacjach *Gelber 1991* [44] oraz *Gelber 1995* [45]) polega na tym, że długość przeżycia jest rozpatrywana oddzielnie w trzech różnych stanach zdrowotnych:

- Choroba stabilna (bez odpowiedzi na leczenie bądź progresji, *stable*),
- Odpowiedź na leczenie (bez progresji, *response*),
- Wystąpienie progresji (*post progression*).

Czwarty stan modelu – zgon (*death*) – jest stanem terminalnym (przejście do tego stanu możliwe jest z każdego innego stanu). Średnia długość trwania każdego ze stanów dla [REDACTED] jest zdeterminowana przez dane pochodzące z [REDACTED] które zostały uzyskane na podstawie standardowej analizy krzywych Kaplan–Meiera.

Schemat modelu decyzyjnego został zaprezentowany na poniższym rysunku.

Rysunek 1.  
Schemat modelu decyzyjnego



Poniżej przedstawiono sposób liczenia QALY zastosowany w modelu:

1. Oszacowano średnią długość całkowitego przeżycia ( $\mu\text{OS}$ ) od rozpoczęcia leczenia do śmierci.
2. Oszacowano średnią długość przeżycia w stanie bez progresji ( $\mu\text{PFS}$ ) od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji lub śmierci.
3. Oszacowano średnią długość przeżycia po progresji ( $\mu\text{PROG} = \mu\text{OS} - \mu\text{PFS}$ ).



4. Oszacowano średni czas przed uzyskaniem odpowiedzi ( $\mu_{\text{PreRESP}}$ ): od rozpoczęcia leczenia aż do uzyskania odpowiedzi, wystąpienia progresji lub śmierci (zawiera wszystkich pacjentów także z brakiem odpowiedzi na leczenie przy założeniu, że będą oni mieli progresję lub zgon albo zostali wykluczeni z badania [*censored*]).
5. Oszacowano średni czas od uzyskania odpowiedzi na leczenie do wystąpienia progresji lub śmierci ( $\mu_{\text{DOR}} = \mu_{\text{PFS}} - \mu_{\text{PreRESP}}$ ).
6. Na podstawie odnalezionej publikacji oszacowano następujące użyteczności:
  - $U_{\text{PRE}}$  – od rozpoczęcia leczenia do uzyskania odpowiedzi dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie ( $U_{\text{PRE}}$ ); (taka samą użyteczność przyjęto także w okresie od rozpoczęcia leczenia do czasu uzyskania progresji u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie (stan: choroba stabilna)).
  - $U_{\text{R}}$  – od uzyskania odpowiedzi na leczenie do wystąpienia progresji dla odpowiadających na leczenie (stan: odpowiedź na leczenie).
  - $U_{\text{PROG}}$  – od wystąpienia progresji do zgonu (stan: wystąpienie progresji).

Ilość zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) dla każdej strategii leczenia obliczono według następującego wzoru:

$$\text{QALY} = (U_{\text{PRE}} * \mu_{\text{PreRESP}}) + (U_{\text{R}} * \mu_{\text{DOR}}) + (U_{\text{PROG}} * \mu_{\text{PROG}})$$

Pierwszy człon wyrażenia ( $U_{\text{PRE}} * \mu_{\text{PreRESP}}$ ) odpowiada sumie QALY związanej z czasem do osiągnięcia odpowiedzi, wystąpieniem progresji lub śmierci dla pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie oraz czasem do wystąpienia progresji lub śmierci dla pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie. Środkowy człon zawiera sumę QALY uzyskaną w czasie od wystąpienia odpowiedzi na leczenie do wystąpienia progresji lub śmierci. Ostatni człon wyrażenia zawiera sumę QALY zyskaną w czasie od uzyskania progresji aż do śmierci (dla wszystkich pacjentów).

Koszty oraz zużycie zasobów powiązane z każdym ze stanów zdrowotnych (koszty leków, procedur medycznych, koszty związane z wystąpieniem działań niepożądanych oraz progresji choroby) zostały oszacowane na podstawie dostępnych źródeł: aktualnych katalogów NFZ, *Indeksu leków* portalu Medycyna Praktyczna [22], Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r., dostępnych publikacji (*Chechowska 2007* [24], *Szczeklik 2006* [25], *Jurczyszyn 2006* [2], *Pawlicki 2002* [26], *Łuczak 2000* [27], *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2008* [28], *Dworacka 2007* [29], *Gwieździński 2007* [30], *Colson 2008* [31], *Gilron 2006* [32], *Morowiec-Bajda 2004* [33], *O'Brien 2005* [34], *Franek 2006* [35], *Hilgier 2006* [36], *Filipecki 2000*



[37], Dellinger 2004 [38], Jankowski 2003 [39], Dale 2005 [40], Głowania 2001 [41], Roth 2001 [42], Torbicki 2008 [43]) oraz opinii eksperta klinicznego. Metoda pomiaru użyteczności stanu zdrowia przy pomocy kwestionariusza EQ-5D posłużyła do oszacowania zaobserwowanej u pacjentów jakości życia w poszczególnych stanach zdrowotnych (użyteczności oszacowano na podstawie informacji zawartych w publikacji *van Agthoven 2004* [17]). W oparciu o opisane wcześniej metody oraz na podstawie powyższych danych w modelu oszacowano koszty całkowite, zyskane lata życia (LYG), zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz współczynnik ICER.

W modelu założono, że po wystąpieniu progresji choroby pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią drugiego rzutu oraz, po wystąpieniu kolejnej progresji, trzeciego rzutu. Częstość stosowania poszczególnych chemioterapii drugiego i trzeciego rzutu w warunkach polskich została ustalona na podstawie konsultacji z ekspertem medycznym, w oparciu o następujące założenia:

- Około 15% chorych przerywa leczenie cytostatyczne I linii z powodu nietolerancji terapii (na podstawie *Mateos 2010* [71]) i wymaga zmiany leczenia;
- Około 5% chorych w każdej linii leczenia przerywa leczenie cytostatyczne z powodu pogorszenia stanu zdrowia i jest kwalifikowana do kortykoterapii (deksametazon w wysokich dawkach [ang. *high dose dexamethasone* – HDD] lub prednizon – monoterapia);
- Nowe leki zajmują miejsce klasycznej chemioterapii i kortykoterapii;
- W III linii terapia lenalidomidem obejmie 30% leczonych (na podstawie *Mateos 2010* [71]).

Przyjęto, że na rozkład terapii III rzutu nie wpływa rodzaj stosowanej terapii w II rzucie i zależy on wyłącznie od schematu, jaki pacjenci otrzymywali w pierwszej linii [REDACTED]. W poniższej tabeli znajduje się zestawienie poszczególnych ścieżek leczenia przyjęte w modelu, w zależności od zastosowanej terapii pierwszego rzutu.



Tabela 2.  
Schematy leczenia drugiego i późniejszych rzutów terapii przyjęte w analizie



Należy zwrócić uwagę, że oszacowanie przeprowadzone dla III linii leczenia jest wysoce niepewne – wynika to z trudności z wiarygodnym oszacowaniem odsetków pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami (niewielka grupa chorych, krótki czas przeżycia oraz wysoce zindywidualizowane leczenie).

W celu oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem terapii występujących w II i III rzucie leczenia, w analizie przyjęto, że każdą z wymienionych w powyższej tabeli grup terapii reprezentuje wybrany schemat leczenia. Poniżej przedstawiono wybrane schematy.

Tabela 3.  
Schematy leczenia reprezentujące daną grupę terapii stosowanych w II i III rzucie leczenia

Terapia	Schemat leczenia reprezentujący daną grupę	Źródło danych o skuteczności i dawkowaniu schematu	
		II rzut leczenia	III rzut leczenia
Terapia z udziałem bortezomibu	Bortezomib w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (Vel+HDD)	<i>Richardson 2005 [72]</i>	
Terapia z udziałem talidomidu	Cyklofosfamid + talidomid + deksametazon (CTD)	<i>Dmoszyńska 2010 [73]</i>	Efekty zdrowotne jak Vel+HDD
Klasyczna chemioterapia	Winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon (VAD)	<i>Sonneveld 2001 [74]</i>	Efekty zdrowotne jak Vel+HDD
Kortykoterapia	Deksametazon w wysokich dawkach (HDD)	<i>Richardson 2005 [72]</i>	
Terapia z udziałem lenalidomidu	Lenalidomid + deksametazon (Rev+Dex)	Nie występuje	<i>Weber 2007 [75]</i>

Graficzne zestawienie możliwych ścieżek leczenia w kolejnych rzutach terapii szpiczaka mnogiego występujące w modelu przedstawiono na poniższym rysunku.



Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie podstawowych zmiennych występujących w modelu.

Tabela 4.  
Zestawienie głównych zmiennych występujących w modelu

Zmienna	Przyjęta wartość	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Parametry rozpatrywane w deterministycznej analizie wrażliwości		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





Zmienna	Przyjęta wartość	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 2.6.2. Dane kliniczne

W Analizie efektywności klinicznej bortezomibu (VELCADE®) podawanego w skojarzeniu

[REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

[REDACTED] [58] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie randomizowanych badań klinicznych, w których występowało leczenie szpiczaka mnogiego z udziałem terapii z wykorzystaniem następujących substancji: bortezomib + melfalan + prednizon, w pierwszym rzucie, dla populacji nie kwalifikującej się do wysokodawkowej chemioterapii wspomagananej przeszczepieniem kwiotwórczych komórek macierzystych. Szczegółowy opis strategii wyszukiwania wraz z zastosowanymi kryteriami włączenia i wyłączenia znajduje się w Analizie efektywności klinicznej [58].

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jedno pierwotne, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne (podtyp II A), spełniające kryteria włączenia: [REDACTED]

[REDACTED]  
 [REDACTED]

[REDACTED] w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

[REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

W modelu wykorzystanym w analizie koszty-użyteczność wykorzystano dane pochodzące z powyższych publikacji, a także informacje bezpośrednio zaczerpnięte z protokołu badania

[REDACTED]



### 2.6.2.1 Przeżycie całkowite (overall survival)

Dane dotyczące przeżycia pacjentów leczonych schematem MP zostały zebrane na podstawie informacji z [redacted]. Dla pierwszych czterech lat od rozpoczęcia leczenia wyznaczono średnie odsetki żyjących pacjentów odczytane z publikowanych krzywych przeżycia wyznaczonych metodą Kaplana-Meiera: zestawienie zamieszczono w tabeli poniżej.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]					[redacted]

Na podstawie powyższych danych obliczono prawdopodobieństwo zgonu na cykl dla pacjentów stosujących schemat MP w pierwszych czterech latach od rozpoczęcia leczenia. Dla okresu późniejszego założono stałą wartość prawdopodobieństwa zgonu na cykl równą wartości tego parametru w najdłuższym punkcie czasowym dostępnym z badań, tj. 48 miesiącu. Założono, że krzywa przeżycia przyjmuje rozkład wykładniczy, a wartości hazardów dla przedziałów czasowych następujących po 48 miesiącach są równe wartości hazardu oszacowanego dla okresu pomiędzy 36 a 48 miesiącem.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W oparciu o opisane w niniejszym rozdziale dane oraz na podstawie przeprowadzonych w modelu obliczeń wyznaczono średnie zdyskontowane wartości całkowitego przeżycia dla obu ramion modelu.

W modelu istnieje możliwość przeprowadzenia analizy wariantowej, w której wykorzystywane są alternatywne dane o przeżyciu całkowitym [redacted]. [redacted] oraz na podstawie informacji zaczerpniętych z rejestru pacjentów prowadzonego w Wielkiej Brytanii). Dopuszczono także możliwość korzystania z dostępnych danych dla okresów późniejszych niż 48 miesięcy (tj. 48 – 60 oraz 60 – 72 miesiące), bez domyślnego przyjęcia stałej wartości prawdopodobieństwa zgonu na cykl równej wartości tego parametru dla okresu 36 – 48 miesięcy.





### 2.6.2.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (*progression free survival*)

Dane dotyczące przeżycia pacjentów wolnego od progresji choroby leczonych [REDACTED] zostały zebrane na podstawie informacji z badania [REDACTED]. Dla pierwszych dwóch lat od rozpoczęcia leczenia wyznaczono średnie odsetki żyjących pacjentów bez progresji odczytane z publikowanych krzywych przeżycia wyznaczonych metodą Kaplana-Meiera: zestawienie zamieszczono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

Na podstawie powyższych danych obliczono prawdopodobieństwo progresji na cykl dla pacjentów [REDACTED] w pierwszych dwóch latach od rozpoczęcia leczenia. Dla okresu późniejszego założono stałą wartość prawdopodobieństwa progresji na cykl równą wartości tego parametru w najdłuższym punkcie czasowym dostępnym z badań, tj. 24 miesiącu. Założono, że krzywa progresji przyjmuje rozkład wykładniczy, a wartości hazardów dla przedziałów czasowych następujących po 24 miesiącach są równe wartości hazardu oszacowanego dla okresu pomiędzy 18 a 24 miesiącem.

Prawdopodobieństwa progresji na cykl w grupie leczonej schematem VMP otrzymano po przemnożeniu ryzyka progresji na cykl w [REDACTED] przez wartość hazardu względnego (HR) PFS VMP/MP. Wartość hazardu względnego zaczerpnięto z protokołu badania [REDACTED] i wynosi ona 0,609 (95% CI, 0,486; 0,763);  $p = 0.00001$ .

W oparciu o opisane w niniejszym rozdziale dane oraz na podstawie przeprowadzonych w modelu obliczeń wyznaczono średnie zdyskontowane wartości przeżycia wolnego od progresji dla obu ramion modelu.

### 2.6.2.3 Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, progresji lub śmierci (*time to response, progression, death*)

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, progresji lub śmierci w grupie pacjentów, którzy rozpoczęli terapię, dla obu ramion modelu [REDACTED] został oszacowany z wykorzystaniem analizy tablic przeżycia utworzonych bezpośrednio na podstawie danych z badania [REDACTED] (dla grupy pacjentów bez odpowiedzi na leczenie, którzy zostali wyłączeni z badania lub zmarli). Na podstawie przeprowadzonych w modelu obliczeń wyznaczono średnie zdyskontowane wartości czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, progresji lub śmierci.



### 2.6.2.4 Czas rozpoczęcia i czas trwania terapii drugiego i trzeciego rzutu

Parametr *time to next therapy* (TtNT) określa średni czas, w którym pacjenci rozpoczynają terapię II rzutu. W publikacji [redacted] podano wartości średniego TtNT, jednakże w modelu, mając na uwadze możliwość wystąpienia różnych wartości średniego PFS (w zależności od wykorzystanych źródeł oraz przyjętych założeń dla sposobu obliczania prawdopodobieństw zgonu i progresji) średni TtNT obliczono za pomocą wzoru:

$$\frac{\text{[redacted]} + \text{[redacted]} + \text{[redacted]}}{\text{[redacted]}}$$

Dane wykorzystane do oszacowania średniego czasu rozpoczęcia terapii II rzutu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.  
Średni czas rozpoczęcia terapii drugiego rzutu w modelu

[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

W modelu średnie czasy trwania terapii drugiego i trzeciego rzutu wyznaczają wartości *time to progression* (czas do wystąpienia progresji choroby, TTP) występujące w odnalezionych randomizowanych badaniach klinicznych, w których jedną ze stosowanych interwencji był jeden ze schematów występujących w analizie w II lub III rzucie leczenia. W poniższej tabeli zestawiono długości leczenia w II i III linii, wraz z prezentacją źródeł danych.

Tabela 8.  
Średnia długość terapii drugiego i trzeciego rzutu

Terapia	Średni czas leczenia [miesiące]		Parametr	Źródło
	II rzut leczenia	III rzut leczenia		
Vel/ Vel+HDD	7,0	4,9	TTP	Richardson 2005 [72]
HDD	5,6	2,9	TTP	Richardson 2005 [72]
CTD	10,0	Przyjęto wartość równą TTP dla Vel	TTP	Dmoszyńska 2010 [73]
VAD	5,8		PFS	Sonneveld 2001 [74]
Rev+Dex	Nie występuje	10,2	TTP	Weber 2007 [75]



W modelu przyjęto, że leczenie III linii rozpocznie się w momencie wystąpienia progresji po II rzucie leczenia (tj. w czasie, kiedy zakończona zostanie terapia drugiego rzutu). Wyjątek stanowi leczenie bortezomibem (lub bortezomibem w skojarzeniu z HDD), ponieważ dla tego schematu odnaleziono w literaturze wartość parametru opisującego średni czas rozpoczęcia leczenia kolejnego rzutu – *time to alternative therapy* (TtAT) z publikacji *Niesvizky 2008* [76], która wynosi 10,6 miesięcy (wykorzystano w analizie).

### 2.6.3. Użyteczności

Struktura modelu w analizie koszty-użyteczność opiera się na trzech stanach (choroba stabilna, odpowiedź na leczenie, wystąpienie progresji), dlatego konieczne było odnalezienie użyteczności odpowiadających każdemu z wyróżnionych stanów.

Jakość życia pacjentów oszacowano na podstawie analizy *van Agthoven 2004* [17], w której użyteczności otrzymano korzystając bezpośrednio z wieloatrybutowego instrumentu EuroQol EQ-5D, dla okresu 6, 12, 18 oraz 24 miesięcy. W tabeli poniżej przedstawiono krótką charakterystykę omawianej publikacji.

Tabela 9.  
Charakterystyka publikacji *van Agthoven 2004* [17]

Publikacja	<i>van Agthoven 2004</i> [17]
Kraj, liczba pacjentów	Holandia, n = 261
Charakterystyka pacjentów	Wiek: mediana 55/56 lat; płeć: 61% mężczyźni
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne
Pomiar jakości życia	Kwestionariusz EuroQol
Interwencje	Wysokodawkowana chemioterapia [Chemo] (n = 129), wysokodawkowana chemioterapia wspomagana przeszczepem komórek macierzystych [HDT SCT] (n = 132)
Wartości użyteczności	Grupa pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• po 6 miesiącach: 0,81 vs 0,65;</li> <li>• po 12 miesiącach: 0,8 vs 0,62;</li> <li>• po 18 miesiącach: 0,81 vs 0,69;</li> <li>• po 24 miesiącach: 0,77 vs 0,75.</li> </ul> Grupa pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie (założenie): 0,644

Publikacja *van Agthoven 2004* [17] została uznana za najbardziej odpowiednie źródło raportujące jakość życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim z dwóch powodów: (1) prezentuje użyteczności dla grupy pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz progresją choroby, co pozwala bezpośrednio przyporządkować je poszczególnym stanom modelu,



(2) użyteczności zostały oszacowane z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, w przeciwieństwie do stosowanych w innych publikacjach mniej wiarygodnych metodach pomiaru.

Zakres użyteczności uzyskanych w publikacji *van Agthoven 2004* [17] dla grupy pacjentów z odpowiedzią na leczenie, stosujących chemioterapię waha się między wartościami 0,81 (po 6 i 18 miesiącach intensywnej chemioterapii) oraz 0,77 (po 24 miesiącach terapii). W analizie dla stanu „odpowiedź na leczenie” przyjęto maksymalną wartość użyteczności (0,81), zaś dla stanu „stabilny” wartość minimalną (0,77) z omawianej publikacji. Dla stanu „wystąpienie progresji” założono taką samą wartość jak w analizie *van Agthoven 2004* [17]. Zestawienie użyteczności występujących w modelu znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
**Użyteczności występujące w analizie koszty–użyteczność**

Stan modelu	Wartość
Choroba stabilna	0,77
Odpowiedź na leczenie	0,81
Wystąpienie progresji	0,64
Zgon	0,00

Ponieważ działania niepożądane mają charakter tymczasowy, a oszacowanie użyteczności pacjentów z chemioterapią obejmuje wszystkie jej aspekty (łącznie z występującymi podczas leczenia działaniami niepożądanymi), w modelu przyjęto, że spadek użyteczności związany z działaniami niepożądanymi nie zostanie uwzględniony.

W trakcie prac nad dostosowywaniem modelu do warunków polskich dodatkowo przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych, w których występują użyteczności w szpiczaku mnogim, w bazach: *PubMed* oraz *Cost-Effectiveness Analysis Registry*. Strategie wyszukiwania wraz z uzyskanymi wynikami oraz diagram opisujący proces selekcji badań zawiera Załącznik 3.

#### 2.6.4. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich:

- koszty schematów terapeutycznych stosowanych w pierwszym rzucie leczenia szpiczaka mnogiego [REDACTED]
- koszty diagnostyki szpiczaka mnogiego oraz monitorowania terapii,
- koszty terapii II oraz III rzutu,



- koszty leczenia działań niepożądanych oraz powikłań powstałych w wyniku stosowania schematów chemioterapii (koszty specjalistycznej opieki ambulatoryjnej, koszty hospitalizacji, koszty leków dodatkowych),
- pozostałe koszty po wystąpieniu progresji choroby (inne niż chemioterapia i leczenie działań niepożądanych).

Oszacowanie zużycia zasobów przeprowadzono metodą kosztów ogólnych z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia), a także dodatkowo z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Dane wykorzystane w analizie pochodziły z badań pierwotnych, literatury, katalogów świadczeń szpitalnych i ambulatoryjnych oraz ogólnych rekomendacji i opinii ekspertów klinicznych. Wycenę monetarną jednostek zużytych zasobów dokonano na podstawie aktualnych taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (dotyczących świadczeń medycznych oraz leków).

Nie zidentyfikowano bezpośrednich kosztów niemedycznych, które potencjalnie mogłyby stanowić koszty różniące. W analizie nie uwzględniono ponadto kosztów pośrednich związanych z leczeniem szpiczaka mnogiego, które definiuje się jako koszty utraconych zasobów z powodu ograniczonej zdolności do wypełniania ról i funkcji społecznych, rodzinnych, zawodowych, itp. (objawy choroby i działania niepożądane wynikające z leczenia ograniczają funkcjonowanie chorego). Wynika to z faktu, że większość chorych należących do populacji docelowej analizy osiągnęła wiek emerytalny – do grupy nie kwalifikującej się do wyskodawkowanej chemioterapii połączonej z transplantacją autologicznych komórek macierzystych należą pacjenci powyżej 65 roku życia (Jurczynszyn 2007 [5], Szczeklik 2006 [25], Orłowski 2006 [8]). Nie uwzględniono również kosztów niewymiernych związanych z subiektywnymi odczuciami chorego (cierpienie, ból, ograniczenie aktywności, pogorszenie jakości życia). Koszty te stanowić mogą istotny element pomiaru konsekwencji choroby i są trudne do oszacowania.

#### **2.6.4.1 Koszty chemioterapeutyków stosowanych**

##### ***Bortezomib***

Obecnie preparat Velcade® jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego plazmocytowego ICD-10 C 90”. Cenę bortezomibu zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. [23]. Zestawienie kosztów fiolek zawierających bortezomib zostało zaprezentowane w tabeli poniżej.



Tabela 11.  
Zestawienie kosztów preparatu Velcade®

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] mg/1,7 m <sup>2</sup>	Koszt średniej dawki* [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* Aplikacja 2,21 mg bortezomibu wiąże się ze zużyciem 3 fiolek x 1 mg, zakładając, że każde otwarte opakowanie traktuje się jako zużyte

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podanie bortezomibu wiąże się z koniecznością jednodniowego pobytu pacjenta na oddziale szpitalnym. Wycenę punktową takiej hospitalizacji zaczerpnięto z Załącznika nr 1k do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku [20]. Cenę jednostkową punktu dla świadczeń szpitalnych objętych programem lekowym założono na poziomie 52 PLN. Wartość punktową oraz koszt hospitalizacji jednodniowej związanej z podaniem chemioterapii zaprezentowano w poniższej tabeli.



Tabela 13.  
Wycena punktowa i koszt hospitalizacji w ramach chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52	468

Koszty chemioterapii z zastosowaniem bortezomibu przypadające na cykl zostały zestawione w tabeli poniżej.

Tabela 14.

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

Średnią liczbę wlewów preparatu Velcade® w trakcie trwania terapii I rzutu w analizie określono na podstawie danych z protokołów badania [REDACTED] wprowadzonych do modelu *BESTFIRST v4 (beta) – Bortezomib Economic and Survival Trends for FIRST-line Treatment of Multiple Myeloma* [15]. Całkowitą liczbę podań bortezomibu w poszczególnych cyklach przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 15.  
Liczba podań preparatu Velcade® na podstawie protokołu z badania Vista

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

[REDACTED] podstawie informacji zawartych w tabeli obliczono średnią liczbę podań preparatu Velcade® przypadającą na jednego pacjenta: wynosi ona [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Melfalan**

Schemat podawania melfalanu oparto na danych z badania [REDACTED] w którym uwzględnione zostało dawkowanie 9 mg substancji na 1 m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1-4 każdego sześciotygodniowego cyklu. Czas trwania leczenia obejmuje 54 tygodnie (9 cykli).

Cenę melfalanu określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012





r. [23]. Koszt preparatu Alkeran zawierającego melfalan został zaprezentowany w tabeli poniżej.

Tabela 16.

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

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

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

**Prednizon**

Schemat podawania prednizonu oparto na danych z badania [REDACTED] w którym uwzględniono dawkowanie 60 mg substancji na 1 m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1-4 każdego sześciotygodniowego cyklu. Czas trwania leczenia obejmuje 54 tygodnie (9 cykli).

Cena preparatów zawierających prednizon pochodzi z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. [23] i stanowi podstawę dalszych kalkulacji kosztów terapii. Koszt preparatów Encorton zawierających prednizon został zaprezentowany w tabeli poniżej.



Tabela 19.  
Zestawienie kosztów preparatu Encorton

Preparat	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]*
Encorton 1 mg x 20 tabl.	3,24	3,47	3,68	0,71	2,97
Encorton 20 mg x 20 tabl	9,87	10,56	14,17	14,17	0,00

\* poziom odpłatności pacjenta w chorobach nowotworowych: bezpłatnie

Kalkulację kosztów leczenia prednizonem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.  
Wielkość oraz koszt dawki dziennej prednizonu

Nazwa preparatu	Cena/ opak. [PLN]	Dawka dzienna na 1 m <sup>2</sup> p.c. [mg]	Średnia powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	Średnia dawka dzienna [mg]	Koszt 1 tabl. [PLN]	Koszt średniej dziennej dawki [PLN]*
<b>Perspektywa NFZ</b>						
Encorton (Prednisonum) 1 mg x 20 tabl.	0,71	60	1,7	102	0,036	(2 x 0,036) + (5 x 0,709) = 3,61
Encorton (Prednisonum) 20 mg x 20 tabl	14,17				0,709	
<b>Perspektywa wspólna</b>						
Encorton (Prednisonum) 1 mg x 20 tabl.	3,68	60	1,7	102	0,184	(2 x 0,184) + (5 x 0,709) = 3,91
Encorton (Prednisonum) 20 mg x 20 tabl	14,17				0,709	

\* Podanie 102 mg prednizonu wiąże się ze zużyciem 5 tabletek po 20 mg i 2 tabletek po 1 mg preparatów Encorton.

Tabela 21.  
Koszty jednego cyklu terapii prednizonem

Perspektywa	Koszt średniej dawki dziennej leku [PLN]	Liczba podań leku w każdym cyklu	Koszt prednizonu/ cykl [PLN]
NFZ	3,61	4	14,45
NFZ + pacjent	3,91		15,64



Koszt jednego cyklu terapii prednizonem z perspektywy NFZ wynosi 14,45 PLN, zaś z perspektywy wspólnej 15,64 PLN.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

#### 2.6.4.2 Koszty diagnostyki i monitorowania terapii

W analizie ocenione zostały dodatkowe koszty, jakie poniesie płatnik publiczny (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia), związane z diagnostyką szpiczaka mnogiego oraz monitorowaniem terapii z zastosowaniem [Redacted]. Monitorowanie dotyczy zarówno czasu leczenia pacjenta, jak i okresu po zakończeniu podawania chemioterapii. Schemat monitorowania stanu pacjenta ustalono na podstawie konsultacji w ekspercie klinicznym, w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. [23] (załącznik B.13) oraz *Poradnik dla Lekarzy* [2].

Poniżej wymieniono wstępne badania diagnostyczne w szpiczaku mnogim, które są wykonywane w ramach wizyty w poradni hematologicznej:

- Morfologia krwi;



- OB;
- $\beta$  (beta)-2-mikroglobulina;
- Stężenie albuminy w osoczu;
- pomiary białka M (elektroforeza białek surowicy krwi);
- AspAT;
- Fosfataza alkaliczna;
- Bilirubina całkowita;
- Kreatynina w surowicy krwi;
- Mocznik w surowicy krwi;
- Potas w surowicy krwi;
- Wapń w surowicy krwi;
- Badanie ogólne moczu;
- Pomiary białka M w moczu (jakościowe i ilościowe);
- Stężenie immunoglobulin IgG, IgA, IgM;
- Klirens kreatyniny;
- Diagnostyka radiologiczna szkieletu;
- FLC (free light chain: wolne łańcuchy lambda, kappa) w surowicy krwi (u niektórych pacjentów).

W tabeli poniżej, na podstawie Załącznika 5a do Zarządzenia Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych) [18], przedstawiono koszt jednostkowy Świadczenia kompleksowego 4-go typu w poradni hematologicznej, w ramach którego wykonywane są badania diagnostyczne szpiczaka mnogiego.

Tabela 23.

Koszty diagnostyki szpiczaka mnogiego: porada kompleksowa w poradni hematologicznej

Typ świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
Świadczenie kompleksowe 4-go typu w poradni hematologicznej	21	10,04	210,84

W ramach diagnostyki szpiczaka mnogiego przeprowadza się także badania, których nie obejmuje świadczenie kompleksowe. Zalicza się do nich: biopsję aspiracyjną i trepanobiopsję szpiku kostnego oraz badanie cytogenetyczne. W analizie przyjęto, że biopsja aspiracyjna



oraz trepanobiopsja szpiku kostnego to świadczenia realizowane w warunkach szpitalnych (rozliczenie w ramach systemu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP)). Badanie cytogenetyczne nie jest obecnie standardowo wykonywaną procedurą u chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, w Polsce, mimo że zaleca się jego wykonanie u wszystkich pacjentów. W analizie przyjęto, że powyższe świadczenie rozliczone w ramach procedury: kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych (z *Katalogu zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie*, stanowiącego Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 67/2011/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 18 października 2011 r. [50]). Koszty jednostkowe dodatkowych badań diagnostycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.  
Koszty dodatkowych badań diagnostycznych

Typ świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni 5.51.01.0016004 (kod S04)	15	52,00	780,00
Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych 5.10.00.0000041	45	11,12	500,40

Łączny koszt badań diagnostycznych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.  
Łączne koszty badań diagnostycznych

Koszt jednostkowy wizyty w poradni [PLN]	Koszt dodatkowej diagnostyki (bez badania cytogenetycznego) [PLN]	Koszt dodatkowej diagnostyki (z badaniem cytogenetycznym) [PLN]	Łączny koszt diagnostyki (bez badania cytogenetycznego) [PLN]	Łączny koszt diagnostyki (z badaniem cytogenetycznym) [PLN]
210,84	780,00	1 280,40	990,84	1 491,24

Koszt diagnostyki szpiczaka mnogiego bez uwzględnienia badania cytogenetycznego wynosi 990,84 PLN, natomiast łącznie z badaniem cytogenetycznym wynosi odpowiednio 1 491,24 PLN. Ponieważ badanie cytogenetyczne nie jest standardowo wykonywaną procedurą u chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim w Polsce w analizie przyjęto koszt diagnostyki wynoszący 990,84 PLN.

W celu kontroli stanu pacjentów, którzy przyjmują chemioterapię wykonywane są badania okresowe. Przyjęto, że badania te rozliczane są w ramach wizyty w poradni hematologicznej (świadczenie specjalistyczne 2-go typu) i obejmują one:

- Morfologia krwi + rozmaz;
- AspAT
- Bilirubina całkowita
- Stężenie immunoglobulin IgG, IgA, IgM



- Klirens kreatyniny
- Kreatynina w surowicy krwi
- Mocznik w surowicy krwi
- Potas w surowicy krwi
- Wapń w surowicy krwi.

Cenę punktu w poradni hematologicznej obliczono jako średnią cenę punktu we wszystkich tego typu poradniach w 2012 roku i wynosi ona 10,04 PLN. W tabeli poniżej, na podstawie Załącznika 5a do Zarządzenia Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych) [18], przedstawiono koszt jednostkowy Świadczenia specjalistycznego 2-go typu w poradni hematologicznej, w ramach którego wykonywane są badania kontrolne.

Tabela 26.

Koszty monitorowania szpiczaka mnogiego: porada kompleksowa w poradni hematologicznej

Typ świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu w poradni hematologicznej	7	10,04	70,28

W tabeli poniżej przedstawiono, w oparciu o Załącznik nr 1k do Zarządzenia Nr 27/2012 DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2011 roku [20], koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu lekowego.

Tabela 27.

Koszty monitorowania szpiczaka mnogiego w ramach programu lekowego

Typ świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00	104,00

Założono, że pacjenci leczeni w schemacie bortezomib + melfalan + prednizon odbywają 2 wizyty w trybie ambulatoryjnym w ciągu jednego sześciotygodniowego cyklu [13],





Tabela 28.

Koszty monitorowania leczenia MM przypadające na 1 cykl oraz 1 miesiąc terapii

		Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt całkowity/ cykl [PLN]	Koszt całkowity/ miesiąc [PLN]
		104,00	208,00	156,00
		70,28	70,28	105,42

Na podstawie opinii eksperta klinicznego, w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. [23] (załącznik B.13) oraz *Poradnik dla Lekarzy* [2] przyjęto, że monitorowanie choroby po zakończeniu terapii (tj. uzyskaniu odpowiedzi na leczenie) polega na przeprowadzeniu niezbędnych badań (morfologia krwi + rozmaz, AspAT, bilirubina całkowita, stężenie immunoglobulin IgG, IgA, IgM, klirens kreatyniny, kreatynina w surowicy krwi, mocznik w surowicy krwi, potas w surowicy krwi, wapń w surowicy krwi) raz na 3 miesiące, wraz z wizytą w poradni hematologicznej. Dodatkowo po zakończeniu leczenia jednorazowo wykonuje się biopsję szpiku. Koszty monitorowania choroby w fazie remisji zestawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 29.

Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia

Typ świadczenia	Ilość	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt całkowity/miesiąc [PLN]
Wizyta w poradni hematologicznej	1 x na 3 miesiące	70,28	23,43
Biopsja szpiku kostnego	1 raz po zakończeniu leczenia	780,00	780,00*

\* tylko w pierwszym miesiącu po zakończeniu terapii

### 2.6.4.3 Koszty terapii drugiego i trzeciego rzutu

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale Opis modelu w analizie koszty-żyteczność występują następujące terapie stosowane w II lub III rzucie leczenia:

- Bortezomib w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem (Vel+HDD),
- Cyklofosfamid + talidomid + deksametazon (CTD),
- Winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon (VAD),
- Deksametazon w wysokich dawkach (HDD),
- Lenalidomid + deksametazon (Rev+Dex).

Schemat podawania bortezomibu w leczeniu drugiego lub trzeciego rzutu szpiczaka mnogiego zaczerpnięto z opisu programu lekowego: *Leczenie opornych postaci szpiczaka*



mnogiego plazmocytowego (ICD-10 C 90), stanowiącego Załącznik nr B.13. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. [23] oraz badania *Richardson 2005* [72]. Bortezomib podawany jest w 1, 4, 8 i 11 dniu każdego z 3-tygodniowych cykli w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Obliczenia konieczne do oszacowania zużycia oraz kosztu dawki dziennej bortezomibu przedstawiono w rozdziale [REDACTED]

[REDACTED] Koszty jednego cyklu terapii bortezomibem łącznie z kosztami hospitalizacji w trybie jednodniowym wymaganej przy podaniu leku zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.

Koszt całkowity 1 cyklu chemioterapii bortezomibem w II lub II linii leczenia

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

Z badania *Richardson 2005* [72] zaczerpnięto również schemat podawania deksametazonu w wysokich dawkach (HDD): 12 podań deksametazonu w dawce 40 mg/dobę doustnie w czterech pięcioletniowych cyklach, a następnie 4 podania substancji w identycznej dawce w pięciu czterotygodniowych cyklach.

Cenę najtańszego w Polsce preparatu zawierającego deksametazon, stosowanego doustnie (Pabi-Dexamethason) zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. [23]. Lek jest wydawany pacjentowi za opłatą ryczałtową. Koszt preparatu Pabi-Dexamethason został zaprezentowany w tabeli poniżej.

Tabela 31.

Zestawienie kosztów preparatu Pabi-Dexamethason

Preparat	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]*
Pabi-Dexamethason 1 mg x 20 tabl.	3,24	3,47	4,85	4,85	3,20

Kalkulację kosztów terapii deksametazonem zawiera poniższa tabela.





Tabela 32.  
Wielkość oraz koszt dawki dziennej deksametazonu

Nazwa preparatu	Cena detaliczna / opak. [PLN]	Cena ref. NFZ/ opak. [PLN]	Koszt / tabl. [PLN]	Koszt ref. NFZ/ tabl. [PLN]	Dawka [mg/d]	Koszt/ dawkę dzienną [PLN]	Koszt ref. NFZ/ dawkę dzienną [PLN]
Pabi-Dexamethason ( <i>dexamethasonum</i> ) 1 mg x 20 tabl.	4,85	1,65	0,2425	0,0825	40	9,70	3,30

Całkowity koszt 1 cyklu terapii HDD w drugim lub trzecim rzucie terapii szpiczaka mnogiego z perspektywy płatnika publicznego wynosi 39,60 PLN w przypadku 12 podań deksametazonu lub 13,20 PLN w sytuacji 4 podań substancji na cykl, zaś z perspektywy wspólnej odpowiednio 116,40 PLN oraz 38,8 PLN. Do dalszych obliczeń przyjęto wartość średnią – 26,40 PLN/ cykl z perspektywy NFZ (77,60 PLN/ cykl z perspektywy wspólnej), odpowiadającą kosztowi otrzymania 8 dawek.

Podawanie schematu zawierającego cyklofosfamid + talidomid + deksametazon (CTD) opracowano zgodnie z dawkowaniem opisanym w artykule *Dmoszyńska 2010* [73] i przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.  
Schemat dawkowania CTD na podstawie *Dmoszyńska 2010* [73]

Substancja	Wielkość dawki/podanie	Długość cyklu	Ilość podań na cykl
Cyklofosfamid	625 mg/m <sup>2</sup> [po]	28 dni	1
Talidomid	100 mg [po]		28
Deksametazon	20 mg [po]		8

Podawanie schematu zawierającego winkrystynę + doksorubicynę + deksametazon (VAD) opracowano zgodnie z dawkowaniem opisanym w artykule *Sonneveld 2001* [74] i przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 34.  
Schemat dawkowania VAD na podstawie *Sonneveld 2001* [74]

Substancja	Wielkość dawki/podanie	Długość cyklu	Ilość podań na cykl
Winkrystyna	0,4 mg [iv]	28 dni	4
Doksorubicyna	9 mg/m <sup>2</sup> [iv]		4
Deksametazon	40 mg [po]		12 (cykle nieparzyste) 4 (cykle parzyste)

Podawanie schematu zawierającego lenalidomid + deksametazon (Rev+Dex) opracowano zgodnie z dawkowaniem opisanym w artykule *Weber 2007* [75] i przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.  
Schemat dawkowania Rev+Dex na podstawie *Weber 2007* [75]

Substancja	Wielkość dawki/podanie	Długość cyklu	Ilość podań na cykl
Lenalidomid	25 mg [po]	28 dni	21
Deksametazon	40 mg [po]		12 (cykle 1 -4) 4 (cykle kolejne)

Kalkulację kosztów substancji stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazan i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (cyklofosfamidu, winkrystyny oraz doksorubicyny) przeprowadzono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. [23].

Załącznik C do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. [23] (*Leki stosowane w ramach chemioterapii*) wymienia jeden preparat zawierający cyklofosfamid podawany doustnie – Endoxan. Koszt winkrystyny oszacowano na podstawie ceny najtańszego preparatu umożliwiającego zużycie fiołki 1 mg na jednorazowe podanie leku. Koszt doksorubicyny oszacowano na podstawie ceny preparatu o najniższej dopłacie ponad limit (NFZ finansuje koszt leku do poziomu wyznaczonego przez limit, pozostałą część kosztu pokrywa szpital), umożliwiającego zużycie dwóch fiołek o zawartości 10 mg substancji na jednorazowe podanie leku. Koszt preparatów Endoxan (cyklofosfamid), Biorubina (doksorubicyna) oraz Vincristin-Richter (winkrystyna) został zaprezentowany w tabeli poniżej.



Tabela 36.  
Zestawienie kosztów preparatów Endoxan, Biorubina oraz Vincristin-Richter

Preparat (substancja)	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Endoxan, 50 mg x 50 drażetek (cyklofosfamid)	72,52	77,60	77,60	0,00
BIORUBINA, 2 mg/ml (10 mg/5 ml), 1 fiol. 5 ml (doksorubicyna)	8,96	9,59	9,25	0,00
Vincristin-Richter, 1 mg x 10 fiol.s.subs. (+ rozp.) (winkrystyna)	259,2	277,34	277,34	0,00

Na podstawie schematów dawkowania terapii CTD i VAD przedstawionych w Tabeli 33 oraz Tabeli 34 oszacowano całkowite zużycie cyklofosfamidu, winkrystyny oraz doksorubicyny na pojedynczą dawkę substancji:

- Podanie 625 mg/m<sup>2</sup> cyklofosfamidu wiąże się ze zużyciem 22 tabletek 50 mg preparatu Endoxan (1100 mg),
- Dawka doksorubicyny 9 mg/m<sup>2</sup> przy założeniu średniej powierzchni ciała 1,7 m<sup>2</sup> oznacza jednorazowe zużycie 15,3 mg substancji, co wiąże się z wykorzystaniem dwóch fiolek o zawartości 10 mg substancji preparatu Biorubina,
- Podanie 0,4 mg winkrystyny wiąże się ze zużyciem fiołki o zawartości 1 mg preparatu Vincristin-Richter.

Kalkulację kosztów leczenia cyklofosfamidem, winkrystyną oraz doksorubicyną przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.  
Kalkulacja kosztów cyklofosfamidu, winkrystyny oraz doksorubicyny przypadających na jedno podanie leku

Substancja	Koszt 1mg substancji [PLN, perspektywa NFZ]	Liczba mg/ podanie	Koszt/ podanie [PLN]
Cyklofosfamid	0,031	1 100	34,14
Doksorubicyna	0,93	20	18,49
Winkrystyna	27,73	1	27,73

Zgodnie z *Katalogiem substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów sprowadzonych z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia pacjentów* [19] preparaty zawierające talidomid sprowadzane są na rynek polski w ramach importu docelowego i finansowane w ramach chemioterapii niestandardowej ze względu na brak pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Na podstawie Zarządzenia nr 43/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 13 lipca 2012 r. [91] preparaty zawierające talidomid sprowadzane są na rynek polski z zagranicy na podstawie



decyzji Ministra Zdrowia wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo Farmaceutyczne (import docelowy). Koszt stosowania talidomidu oszacowano na podstawie *Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia* (Załącznik nr 1t do Zarządzenia nr 43/2012/DGL Prezesa NFZ [91]). W obliczeniach przyjęto cene punktu w wysokości 52 PLN. Tabela poniżej zestawia wycenę oraz wartość punktową świadczenia obejmującego: procedurę podania leku i koszt otrzymanej przez pacjenta substancji czynnej.

Tabela 38.  
Kalkulacja kosztów jednostkowych talidomidu

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktowa [PLN]	Koszt podania 100 mg substancji [PLN]
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Thalidomidum) – 100 mg	0,1306	52,00	6,79

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację całkowitego kosztu 1 cyklu terapii CTD, VAD oraz Rev+Dex.

Tabela 40.  
[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted]					

Endoxan (1100 mg),

\*\* – Podanie 0,4 mg winkrystyny wiąże się ze zużyciem fiołki o zawartości 1 mg (cztery razy/cykl),

\*\*\* – dawka 9 mg/m<sup>2</sup> przy założeniu średniej powierzchni ciała 1,7 m<sup>2</sup> oznacza jednorazowe zużycie 15,3 mg doksorubicyny, co wiąże się z wykorzystaniem dwóch fiołek o zawartości 10 mg (cztery razy/cykl),

\*\*\*\* – przyjęto średnią dawkę 320 mg na cykl.

**2.6.4.4 Koszt leczenia działań niepożądanych**

W niniejszym podrozdziale oszacowane zostały koszty leczenia działań niepożądanych związane ze stosowaniem schematów chemioterapii w leczeniu szpiczaka mnogiego. Spośród działań niepożądanych uwzględniono jedynie powikłania bezpośrednio zagrażające życiu lub wymagające hospitalizacji (tj. stopnia III/IV w skali WHO) [86], oraz powodujące konsekwencje finansowe dla budżetu NFZ. Koszt całkowity leczenia działania niepożądanego obliczono jako iloczyn kosztu jednostkowego leczenia danego działania niepożądanego oraz odsetka pacjentów, u których to działanie wystąpiło.



#### 2.6.4.4.1 Koszty ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych

Założono, że leczenie działań niepożądanych występujących w trakcie terapii szpiczaka mnogiego, w przypadku których nie jest wymagana hospitalizacja, polega na odbyciu określonej dla danego powikłania liczby wizyt w poradni hematologicznej. W analizie przyjęto, że leczenie ambulatoryjne działań niepożądanych będzie prowadzone w powyższej poradni w ramach Świadczeń specjalistycznych 1-go typu. Wycenę punktową wizyty w poradni określono na podstawie *Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 roku [18])*. Dla porady specjalistycznej 1-go typu wynosi ona 3,5 punktu. Średnią cenę punktu obliczono na podstawie danych NFZ z 2012 roku (średnia ważona cena punktu w poradniach hematologicznych na podstawie umów zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ) i wynosi ona 10,04 PLN. Poniżej przedstawiono kalkulację kosztów świadczenia specjalistycznego 1-go typu.

Tabela 41.  
Koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu

Typ porady	Wycena punktowa	Wartość punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (poradnia hematologiczna)	3,5	10,04	35,14

Oszacowane koszty wizyt ambulatoryjnych przypadających na czas leczenia działań niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.  
Leczenie ambulatoryjne działań niepożądanych związanych z terapią pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego

Działanie niepożądane	Liczba wizyt w czasie leczenia*	Koszt wizyt [PLN]
Neutropenia	4	140,56
Anemia	1	35,14
Nudności i wymioty	1	35,14
Biegunka	1	35,14
Zaparcia	1	35,14
Półpasiec	6	210,84
Neuropatia	3	105,42
Nerwobóle	1	35,14
Jadłowstręt i astenia	2	70,28
Wysypka	1	35,14



Działanie niepożądane	Liczba wizyt w czasie leczenia*	Koszt wizyt [PLN]
Duszność	6	210,84
Zakrzepica żył głębokich	1	35,14
Ból pleców	1	35,14
Gorączka	1 (90% pacjentów)	31,63
Hipokaliemia	1 (70% pacjentów)	24,60
Bezsenność	1	35,14
Obrzęk obwodowy	1	35,14
Kaszel	1	35,14
Ból	1	35,14
Ból głowy	1	35,14
Parestezje	3	105,42

Koszt opakowań [23] oraz wielkość i koszt dziennych dawek leków stosowanych w leczeniu powyższych działań niepożądanych zestawiono w tabeli, którą przedstawia



Załącznik 4. Koszty refundacji dziennych dawek preparatów stosowanych w leczeniu powikłań terapii szpiczaka mnogiego, odsetki pacjentów stosujących dany preparat bądź schemat leczenia łącznie z przeciętną długością leczenia każdego z działań niepożądanych i całkowitym kosztem leków stosowanych w każdym z powikłań zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Koszty preparatów stosowanych w leczeniu działań niepożądanych i powikłań terapii szpiczaka mnogiego

Działanie niepożądane	Lek (preparat)	Odsetek pacjentów stosujących lek	Czas leczenia	Dawka dzienna	Koszt dawki dziennej [PLN]	Koszt leczenia [PLN]	Całkowity koszt leczenia działania niepożądanego
<b>Perspektywa NFZ</b>							
<b>Neutropenia</b>	Tevagrastim (filgrastim) 1amp-strz. po 0,8ml (48mln j.m.)	100%	28 dni	35 mln j.m*	244,88	6 856,64	6 856,64
<b>Nudności i wymioty</b>	Setronon, (ondansetron) 8mg x 10tabl.	100%	2 dni	16 mg	9,33	18,66	18,66
<b>Biegunka</b>	Loperamid WZF (loperamid) 2mg x 30tabl.	80%	10 dni	16 mg	1,03	10,27	8,78
	Nifuroksazyd Hasco (nifuroksazyd) 0,1g x 24tabl.	10%	7 dni	1,6 g	0,00	0,00	
	Cyprofloksacyna 500 (cyprofloksacyna) 0,5g x 10tabl.	10%	7 dni	1 g	0,81	5,67	
<b>Zaparcia</b>	Lactulose - MIP (laktuloza) syrop 1000 ml (650 mg/ml)	70%	3 dni	30ml	0,00	0,00	0,00
	Czopki glicerolowe 1g x 10 czopków	25%	1	3 g	0,00	0,00	
	Rectanal (fosforany), roztwór doodbytniczy 150ml	5%	1	140-150ml	0,00	0,00	
<b>Półpasiec</b>	Hascovir (acyklovir) 0,8 g x 30tabl.	100%	7 dni	4 g	3,61	25,27	88,36
	Oratram 200 (tramadol) 0,2g x 50 tabl.	100%	3 dni	0,3 g	2,13	6,39	
	Finlepsin (karbamazepinum) 0,4g x 30tabl.	100%	3 miesiące	0,8g	0,63	56,70	
<b>Neuropatia czuciowa i parestezje</b>	Oratram 200 (tramadol) 0,2g x 50 tabl.	100%	3 dni	0,4 g	2,84	8,52	34,62
	Amitriptylinum VP (amitryptylina) 0,025g x 60 draż	100%	3 miesiące	200 mg	0,29	26,10	





Działanie niepożądane	Lek (preparat)	Odsetek pacjentów stosujących lek	Czas leczenia	Dawka dzienna	Koszt dawki dziennej [PLN]	Koszt leczenia [PLN]	Całkowity koszt leczenia działania niepożądanego
Nerwobóle	Oratram 200 (tramadol) 0,2g x 50 tabl.	100%	3 dni	0,4 g	2,84	8,52	27,81
	Dolforin (fentanyl) system transdermalny 0,1mg/h x 5szt	Uporczywy ból (st.4) [6,5% pacjentów]**	1 miesiąc	1 plaster na 72h	9,89	296,70	
Jadłowstręt i astenia	Megace (megestrol) zawiesina 0,04g/1ml, 240ml	100%	2 miesiące	160 mg	2,36	141,60	141,60
Wysypka	Loratadyna Galena (loratadyna) 0,01g x 90tabl.	100%	10 dni	10 mg	0,36	3,60	3,60
Duszność	Ventolin (salbutamol) 20 amp.a 2,5ml (1 mg/ml)	50%	3 miesiące	0,1 mg	0,00	0,00	0,00
	Pulmoterol (salmeterol) 0,05mg/dawkę x 60kaps + inh.	100%	3 miesiące	0,05 mg	0,00	0,00	
	Atrovent (bromek ipratropium) 0,25mg/1ml x 20ml	50%	3 miesiące	0,25 mg	0,00	0,00	
Zakrzepica żył głębokich	Acenocoumarol WZF (acenokumarol) 4mg x 60tabl.	100%	3 miesiące	4 mg	0,12	10,80	10,80
Ból	Paracetamol LGO (paracetamol) 0,5g x 60 tabl.	50%	do 10 dni	1 g	0,00	0,00	4,26
	Oratram 200 (tramadol) 0,2g x 50 tabl.	50%	3 dni	0,4 g	2,84	8,52	
	Dolforin (fentanyl) system transdermalny 0,1mg/h x 5szt	Uporczywy ból (st.4)***	1 miesiąc	1 plaster na 72h	9,89	0,00	
Ból stawów (wędrujące bóle kostne)	Oratram 200 (tramadol) 0,2g x 50 tabl.	100%	3 dni	0,2 g	1,42	4,26	47,89
	Ibuprofen AFL (ibuprofen) 0,2gx 60tabl.	50%	do 10 dni	800 mg	0,24	2,40	
	Dolforin (fentanyl) system transdermalny 0,1mg/h x 5szt	Uporczywy ból (st.4) [14,3%]**	1 miesiąc	1 plaster na 72h	9,89	296,70	
Ból pleców	Paracetamol LGO (paracetamol) 0,5g x 60 tabl.	50%	do 10 dni	1 g	0,00	0,00	35,52
	Oratram 200 (tramadol) 0,2g x 50 tabl.	50%	3 dni	0,4 g	2,84	8,52	
	Dolforin (fentanyl) system transdermalny 0,1mg/h x 5szt	Uporczywy ból (st.4) [9,1%]**	1 miesiąc	1 plaster na 72h	9,89	296,70	
Ból głowy	Paracetamol LGO (paracetamol) 0,5g x 60 tabl.	100%	do 10 dni	2 g	0,00	0,00	0,00



Działanie niepożądane	Lek (preparat)	Odsetek pacjentów stosujących lek	Czas leczenia	Dawka dzienna	Koszt dawki dziennej [PLN]	Koszt leczenia [PLN]	Całkowity koszt leczenia działania niepożądanego
Gorączka	Paracetamol LGO (paracetamol) 0,5g x 60 tabl.	90%z 90%	do 5 dni	3 g	0,00	0,00	0,00
	Pyralgina (metamizol) 500mg x 6 tabl.	10% z 90%	do 5 dni	1,5 g	0,00	0,00	
Hipokalemia	Kalipoz prolongatom (chlorek potasu) 0,391 g K+/750mg tabl. x 60tabl. o przedł. uwalnianiu	70%	do 5 dni	1,5 mg	0,44	2,20	1,54
Bezsenność	Dobroson (zopiklon) 0,0075g x 20tabl.	100%	do 7 dni	7,5 mg	0,00	0,00	0,00
Obrzęk obwodowy	Kalipoz prolongatom (chlorek potasu) 0,391 g K+/750mg tabl. x 60tabl. o przedł. uwalnianiu	100%	do 14 dni	1,5 g	0,44	6,16	6,44
	Furosemidum Polfarmex (furosemid) 0,04g x 30tabl.	100%	do 14 dni	40 mg	0,02	0,28	
Kaszel	Acodin (dekstrometorfan) 15mg x 30tabl.	100%	do 7 dni	90 mg	0,00	0,00	0,00
<b>Perspektywa wspólna</b>							
Neutropenia	Tevagrastim (filgrastim) 1amp-strz. po 0,8ml (48mln j.m.)	100%	28 dni	35 mln j.m*	248,08	6 946,24	6 946,24
Nudności i wymioty	Setronon, (ondansetron) 8mg x 10tabl.	100%	2 dni	16 mg	9,97	19,94	19,94
Biegunka	Loperamid WZF (loperamid) 2mg x 30tabl.	80%	10 dni	16 mg	2,05	20,53	21,84
	Nifuroksazyd Hasco (nifuroksazyd) 0,1g x 24tabl.	10%	7 dni	1,6 g	5,66	39,62	
	Cyprofloksacyna 500 (cyprofloksacyna) 0,5g x 10tabl.	10%	7 dni	1 g	2,08	14,56	
Zaparcia	Lactulose - MIP (laktuloza) syrop 1000 ml (650 mg/ml)	70%	3 dni	30ml	1,54	4,62	3,78
	Czopki glicerolowe 1g x 10 czopków	25%	1	3 g	0,95	0,95	
	Rectanal (fosforany), roztwór doodbytniczy 150ml	5%	1	140-150ml	6,25	6,25	



Działanie niepożądane	Lek (preparat)	Odsetek pacjentów stosujących lek	Czas leczenia	Dawka dzienna	Koszt dawki dziennej [PLN]	Koszt leczenia [PLN]	Całkowity koszt leczenia działania niepożądanego
Półpasiec	Hascovir (acyklovir) 0,8 g x 30tabl.	100%	7 dni	4 g	7,22	50,54	154,13
	Oratram 200 (tramadol) 0,2g x 50 tabl.	100%	3 dni	0,3 g	2,13	6,39	
	Finlepsin (karbamazepinum) 0,4g x 30tabl.	100%	3 miesiące	0,8g	1,08	97,20	
Neuropatia czuciowa i parestezje	Oratram 200 (tramadol) 0,2g x 50 tabl.	100%	3 dni	0,4 g	2,84	8,52	110,22
	Amitriptylinum VP (amitriptylina) 0,025g x 60 draż	100%	3 miesiące	200 mg	1,13	101,70	
Nerwobóle	Oratram 200 (tramadol) 0,2g x 50 tabl.	100%	3 dni	0,4 g	2,84	8,52	28,22
	Dolforin (fentanyl) system transdermalny 0,1mg/h x 5szt	Uporczywy ból (st.4) [6,5% pacjentów]**	1 miesiąc	1 plaster na 72h	10,10	303,00	
Jadłowstręt i astenia	Megace (megestrol) zawiesina 0,04g/1ml, 240ml	100%	2 miesiące	160 mg	2,47	148,20	148,20
Wysypka	Loratadyna Galena (loratadyna) 0,01g x 90tabl.	100%	10 dni	10 mg	0,56	5,60	5,60
Duszność	Ventolin (salbutamol) 20 amp.a 2,5ml (1 mg/ml)	50%	3 miesiące	0,1 mg	0,03	2,70	124,65
	Pulmoterol (salmeterol) 0,05mg/dawkę x 60kaps + inh.	100%	3 miesiące	0,05 mg	1,04	93,60	
	Atrovent (bromek ipratropium) 0,25mg/1ml x 20ml	50%	3 miesiące	0,25 mg	0,66	59,40	
Zakrzepica żył głębokich	Acenocoumarol WZF (acenokumarol) 4mg x 60tabl.	100%	3 miesiące	4 mg	0,20	18,00	18,00
Ból	Paracetamol LGO (paracetamol) 0,5g x 60 tabl.	50%	do 10 dni	1 g	0,31	3,10	5,81
	Oratram 200 (tramadol) 0,2g x 50 tabl.	50%	3 dni	0,4 g	2,84	8,52	
	Dolforin (fentanyl) system transdermalny 0,1mg/h x 5szt	Uporczywy ból (st.4)***	1 miesiąc	1 plaster na 72h	10,10	0,00	
Ból stawów (wędrujące bóle kostne)	Oratram 200 (tramadol) 0,2g x 50 tabl.	100%	3 dni	0,2 g	1,42	4,26	49,89
	Ibuprofen AFL (ibuprofen) 0,2gx 60tabl.	50%	do 10 dni	800 mg	0,46	4,60	
	Dolforin (fentanyl) system transdermalny 0,1mg/h x 5szt	Uporczywy ból (st.4) [14,3%]**	1 miesiąc	1 plaster na 72h	10,10	303,00	



Działanie niepożądane	Lek (preparat)	Odsetek pacjentów stosujących lek	Czas leczenia	Dawka dzienna	Koszt dawki dziennej [PLN]	Koszt leczenia [PLN]	Całkowity koszt leczenia działania niepożądanego
Ból pleców	Paracetamol LGO (paracetamol) 0,5g x 60 tabl.	50%	do 10 dni	1 g	0,31	3,10	37,64
	Oratram 200 (tramadol) 0,2g x 50 tabl.	50%	3 dni	0,4 g	2,84	8,52	
	Dolforin (fentanyl) system transdermalny 0,1mg/h x 5szt	Uporczywy ból (st.4) [9,1%]**	1 miesiąc	1 plaster na 72h	10,10	303,00	
Ból głowy	Paracetamol LGO (paracetamol) 0,5g x 60 tabl.	100%	do 10 dni	2 g	0,31	6,20	6,20
Gorączka	Paracetamol LGO (paracetamol) 0,5g x 60 tabl.	90%z 90%	do 5 dni	3 g	0,31	4,65	4,98
	Pyralgina (metamizol) 500mg x 6 tabl.	10% z 90%	do 5 dni	1,5 g	2,70	13,50	
Hipokalemia	Kalipoz prolongatom (chlorek potasu) 0,391 g K+/750mg tabl. x 60tabl. o przedł. uwalnianiu	70%	do 5 dni	1,5 mg	0,65	3,25	2,28
Bezsenność	Dobroson (zopiklon) 0,0075g x 20tabl.	100%	do 7 dni	7,5 mg	0,82	5,74	5,74
Obrzęk obwodowy	Kalipoz prolongatom (chlorek potasu) 0,391 g K+/750mg tabl. x 60tabl. o przedł. uwalnianiu	100%	do 14 dni	1,5 g	0,65	9,10	10,78
	Furosemidum Polfarmex (furosemid) 0,04g x 30tabl.	100%	do 14 dni	40 mg	0,12	1,68	
Kaszel	Acodin (dekstrometofan) 15mg x 30tabl.	100%	do 7 dni	90 mg	1,23	8,61	8,61

\* Pojedyncze podanie leku prowadzi do zużycia 1 ampułko-strzykawki

\*\* – Odsetek pacjentów z działaniem niepożądanym 4 stopnia, na podstawie badania [redacted]

\*\*\* – W badaniach 2 lub 3 linii brak pacjentów z uporczywym bólem (4 st).

Łączne koszty leczenia działań niepożądanych obejmujące koszt wizyt ambulatoryjnych oraz koszty zużytych leków przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.

**Łączne koszty leczenia ambulatoryjnego działań niepożądanych w terapii szpiczaka mnogiego**

Działanie niepożądane	Koszt leków [PLN]		Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	Łączne koszty leczenia powikłań [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Neutropenia	6 856,64	6 946,24	140,56	6 997,20	7 086,80
Anemia	0,00	0,00	35,14	35,14	35,14



Działanie niepożądane	Koszt leków [PLN]		Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	Łączne koszty leczenia powikłań [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Nudności i wymioty	18,66	19,94	35,14	53,80	55,08
Biegunka	8,78	21,84	35,14	43,92	56,98
Zaparcia	0,00	3,78	35,14	35,14	38,92
Półpasiec	88,36	154,13	210,84	299,20	364,97
Neuropatia	34,62	110,22	105,42	140,04	215,64
Nerwobóle	27,81	28,22	35,14	62,95	63,36
Jadłowstręt i astenia	141,60	148,20	70,28	211,88	218,48
Wysypka	3,60	5,60	35,14	38,74	40,74
Duszność	0,00	124,65	210,84	210,84	335,49
Zakrzepica żył głębokich	10,80	18,00	35,14	45,94	53,14
Ból pleców	35,52	37,64	35,14	70,66	72,78
Gorączka	0,00	4,98	31,63	31,63	36,61
Hipokaliemia	1,54	2,28	24,6	26,14	26,88
Bezsenność	0,00	5,74	35,14	35,14	40,88
Obrzęk obwodowy	6,44	10,78	35,14	41,58	45,92
Kaszel	0,00	8,61	35,14	35,14	43,75
Ból	4,26	5,81	35,14	39,40	40,95
Ból głowy	0,00	6,20	35,14	35,14	41,34
Parestezje	34,62	110,22	105,42	140,04	215,64
Ból stawów	47,89	49,89	35,14	83,03	85,03

#### 2.6.4.4.2 Koszty świadczeń szpitalnych

Koszty świadczeń szpitalnych wyceniono na podstawie *Zarządzenia Nr 11/2012/DSOZ Prezesa NFZ* [21]. Dla każdej z procedur przyjęto cenę 1 punktu w wysokości 52 PLN. Zestawienie uwzględnionych procedur wraz z kalkulacją ich kosztu jednostkowego przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 45.

Koszty jednostkowe świadczeń szpitalnych (system Jednorodnych Grup Pacjentów)

Kod JGP	Nazwa JGP	Rozpoznanie zasadnicze	Taryfa	Koszt leczenia działania niepożądanego [PLN]
<b>Trombocytopenia</b>				
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni 5.51.01.0016007	D69.5 Małopłytkowość wtórna	6	312
<b>Neutropenia</b>				
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni 5.51.01.0016007	D70 Agranulocytoza R50.0 Gorączka z dreszczami	6	312
<b>Anemia</b>				
S04	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni 5.51.01.0016004	C90.0 Szpiczak mnogi	15	780
<b>Zapalenie płuc</b>				
D18	Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe 5.51.01.0004018	C90.0 Szpiczak mnogi J17.8 Zapalenie płuc w przebiegu innych chorób sklasyfikowanych gdzie indziej	72	3 744
<b>Zakrzepica żył głębokich</b>				
E55	Zakrzepica żył głębokich 5.51.01.0005055	I80.2 Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył innych naczyń głębokich kończyn dolnych	40	2 080
<b>Gorączka</b>				
S55	Gorączka niejasnego pochodzenia 5.51.01.0016055	R50.1 Gorączka ciągła	27	1 404*10% pacjentów= 140,00
<b>Zator tętnicy płucnej</b>				
D16	Zator płucny 5.51.01.0004016	I26.0 Zator płucny ze wzmianką o ostrym sercu płucnym <b>lub</b> I26.9 Zator płucny bez wzmianki o ostrym sercu płucnym	80	4 160
<b>Hipokaliemia</b>				
K26	Zaburzenia wodno-elektrolitowe 5.51.01.0010026	E87.6 Hipokaliemia	28	1 456*30% pacjentów= 436,80
<b>Hiperglikemia</b>				
K37	Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi 5.51.01.0010037	W zależności od charakterystyki pacjenta	48	2 496

Całkowite koszty leczenia działań niepożądanych obejmujące koszt wizyt ambulatoryjnych, koszty zużytych leków oraz koszt hospitalizacji przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 46.  
Całkowite koszty leczenia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Koszt hospitalizacji [PLN]	Łączne koszty leczenia powikłań [PLN]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Neutropenia	312,00	7 309,20	7 398,80
Anemia	780,00	815,14	815,14
Nudności i wymioty	0,00	53,80	55,08
Biegunka	0,00	43,92	56,98
Zaparcia	0,00	35,14	38,92
Półpasiec	0,00	299,20	364,97
Neuropatia	0,00	140,04	215,64
Nerwobóle	0,00	62,95	63,36
Jadłowstręt i astenia	0,00	211,88	218,48
Wysypka	0,00	38,74	40,74
Duszność	0,00	210,84	335,49
Zakrzepica żył głębokich	2 080,00	2 125,94	2 133,14
Ból pleców	0,00	70,66	72,78
Gorączka	140,40	172,03	177,01
Hipokaliemia	436,80	462,94	463,68
Bezsenność	0,00	35,14	40,88
Obrzęk obwodowy	0,00	41,58	45,92
Kaszel	0,00	35,14	43,75
Ból	0,00	39,40	40,95
Ból głowy	0,00	35,14	41,34
Parestezje	0,00	140,04	215,64
Ból stawów	0,00	83,03	85,03
Zapalenie płuc	3 744,00	3 744,00	3 744,00
Trombocytopenia	312,00	312,00	312,00
Zator płuczny	4 160,00	4 160,00	4 160,00
Hiperglikemia	2 496,00	2 496,00	2 496,00



#### 2.6.4.4.3 Łączne koszty leczenia działań niepożądanych w zależności od przyjmowanej terapii

Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w zależności od stosowanego leczenia oszacowano na podstawie badań:

■ [Redacted]

■ [Redacted]

- Weber 2007 [75] + Dimopoulos 2007 [77] (Rev+Dex),
- Richardson 2005 [72] + Weber 2007 [75] + Dimopoulos 2007 [77] (HDD),
- Kropff 2003 [78] + Dimopoulos 2004 [79] (CTD).

Ponieważ w odnalezionych badaniach dla schematu VAD raportowano niewielką liczbę kategorii działań niepożądanych, w celu uniknięcia niedoszacowania kosztu leczenia powikłań związanych ze stosowaniem tego schematu przyjęto, koszt równy średniej arytmetycznej z kosztów działań niepożądanych dla schematów Vel oraz HDD.

Koszt leczenia działania niepożądanego dla pacjentów w każdej z grup oszacowano jako iloczyn kosztu całkowitego leczenia danego działania niepożądanego oraz odsetka osób, u których to powikłanie wystąpiło.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych dla schematów VMP i MP wraz z kalkulacją całkowitego kosztu leczenia powikłań.

Tabela 47.  
Koszty leczenia działań niepożądanych w grupach leczonych [Redacted]

Działanie niepożądane	VMP		[Redacted]	
	Odsetek pacjentów	Koszt całkowity wazony % pacjentów [PLN]	Odsetek pacjentów	Koszt całkowity wazony % pacjentów [PLN]
<b>Perspektywa NFZ</b>				
Anemia	18,2%	148,64	27,3%	222,53
Jadłowstręt	2,9%	6,23	1,2%	2,51
Ból stawów	1,2%	0,98	0,9%	0,74
Astenia	6,2%	13,09	2,7%	5,66
Bóle pleców	2,9%	2,08	3,6%	2,52
Zaparcia	6,2%	2,17	2,7%	0,94
Zakrzepica żył głębokich	0,9%	18,76	0,6%	12,62





Działanie niepożądane	VMP		[REDACTED]	
	Odsetek pacjentów	Koszt całkowity wazony % pacjentów [PLN]	Odsetek pacjentów	Koszt całkowity wazony % pacjentów [PLN]
Biegunka	7,4%	3,23	0,6%	0,26
Duszności	3,8%	8,06	2,4%	5,01
Zmęczenie	18,5%	0,00	0,3%	0,00
Gorączka	2,9%	5,06	2,4%	4,08
Półpasiec	3,2%	9,68	1,8%	5,33
Hipokaliemia	6,5%	29,95	3,0%	13,74
Bezsenność	0,3%	0,10	0,0%	0,00
Leukopenia	22,6%	0,00	20,2%	0,00
Limfopenia	19,7%	0,00	11,0%	0,00
Nudności i wymioty	8,2%	4,43	0,9%	0,48
Nerwoból	8,8%	5,55	0,3%	0,19
Neutropenia	40,0%	2 923,68	38,0%	2 776,19
Obrzęk obwodowy	0,6%	0,24	0,0%	0,00
Neuropatia obwodowa	12,9%	18,12	0,0%	0,00
Zapalenie płuc	6,5%	242,26	5,0%	188,87
Wysypka	0,6%	0,23	0,3%	0,11
Trombocytopenia	37,1%	115,62	30,3%	94,43
Kaszel	0,0%	0,00	0,6%	0,21
Suma	-	<b>3 558,18</b>	-	<b>3 336,41</b>
<b>Perspektywa wspólna</b>				
Anemia	18,2%	148,64	27,3%	222,53
Jadłowstręt	2,9%	6,43	1,2%	2,59
Ból stawów	1,2%	1,00	0,9%	0,76
Astenia	6,2%	13,49	2,7%	5,83
Bóle pleców	2,9%	2,14	3,6%	2,59
Zaparcia	6,2%	2,40	2,7%	1,04



Działanie niepożądane	VMP		[REDACTED]	
	Odsetek pacjentów	Koszt całkowity wazony % pacjentów [PLN]	Odsetek pacjentów	Koszt całkowity wazony % pacjentów [PLN]
Zakrzepica żył głębokich	0,9%	18,82	0,6%	12,66
Biegunka	7,4%	4,19	0,6%	0,34
Duszności	3,8%	12,83	2,4%	7,96
Zmęczenie	18,5%	0,00	0,3%	0,00
Gorączka	2,9%	5,21	2,4%	4,20
Półpasiec	3,2%	11,81	1,8%	6,50
Hipokaliemia	6,5%	30,00	3,0%	13,76
Bezsennaść	0,3%	0,12	0,0%	0,00
Leukopenia	22,6%	0,00	20,2%	0,00
Limfopenia	19,7%	0,00	11,0%	0,00
Nudności i wymioty	8,2%	4,54	0,9%	0,49
Nerwoból	8,8%	5,59	0,3%	0,19
Neutropenia	40,0%	2 959,52	38,0%	2 810,23
Obrzęk obwodowy	0,6%	0,27	0,0%	0,00
Neuropatia obwodowa	12,9%	27,91	0,0%	0,00
Zapalenie płuc	6,5%	242,26	5,0%	188,87
Wysypka	0,6%	0,24	0,3%	0,12
Trombocytopenia	37,1%	115,62	30,3%	94,43
Kaszel	0,0%	0,00	0,6%	0,26
Suma	-	<b>3 613,03</b>	-	<b>3 375,35</b>

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych dla schematów Vel, Rev+Dex, CTD oraz HDD wraz z kalkulacją całkowitego kosztu leczenia powikłań.



Tabela 48.

Koszty leczenia działań niepożądanych w grupach leczonych schematami Vel, HDD, CTD oraz Rev+Dex

Działanie niepożądane	Vel		Rev+Dex		CTD		HDD	
	Odsetek pacjentów	Koszt całkowity wazony % pacjentów [PLN]	Odsetek pacjentów	Koszt całkowity wazony % pacjentów [PLN]	Odsetek pacjentów	Koszt całkowity wazony % pacjentów [PLN]	Odsetek pacjentów	Koszt całkowity wazony % pacjentów [PLN]
<b>Perspektywa NFZ</b>								
Anemia	10,0%	81,27	10,8%	87,75	-	-	8,2%	66,93
Jadłowstręt	2,7%	5,76	1,1%	2,40	-	-	0,7%	1,55
Astenia	-	-	4,8%	10,20	-	-	4,6%	9,69
Zaparcia	2,1%	0,74	2,3%	0,80	1,0%	0,36	0,9%	0,31
Zakrzepica żył głębokich	-	-	21,0%	445,66	4,7%	99,15	7,4%	157,93
Biegunka	7,3%	3,18	3,1%	1,37	-	-	1,5%	0,64
Duszność	5,1%	10,83	2,8%	5,97	-	-	3,1%	6,49
Zmęczenie	5,4%	0,00	6,5%	0,00	0,0%	0,00	4,3%	0,00
Bezsennaść	0,3%	0,11	1,1%	0,40	-	-	0,9%	0,31
Nudności i wymioty	5,7%	3,09	2,0%	1,07	-	-	1,5%	0,81
Neutropenia	14,5%	1 059,94	38,8%	2 836,72	57,1%	4 172,89	2,3%	171,48
Ból	6,9%	2,74	4,5%	1,79	-	-	4,7%	1,85
Neuropatia obwodowa	7,9%	11,00	1,7%	2,37	8,3%	11,61	0,8%	1,10
Zator płucny	-	-	4,0%	164,99	-	-	0,9%	35,66
Gorączka	1,8%	3,12	1,4%	2,44	-	-	2,5%	4,29
Wysypka	1,2%	0,47	0,6%	0,22	0,0%	0,00	0,0%	0,00
Trombocytopenia	29,3%	91,43	13,0%	40,66	16,5%	51,51	6,5%	20,13
Kaszel	0,6%	0,21	1,1%	0,40	-	-	0,4%	0,14
Ból głowy	0,9%	0,32	0,8%	0,30	0,0%	0,00	0,4%	0,15
Hiperglikemia	-	-	8,5%	211,53	8,0%	199,68	8,6%	213,94
Parestezje	1,5%	2,12	0,6%	0,80	-	-	0,0%	0,00
<b>SUMA</b>	-	<b>1 276,33</b>	-	<b>3 817,81</b>	-	<b>4 535,20</b>	-	<b>693,40</b>



Działanie niepożądane	Vel		Rev+Dex		CTD		HDD	
	Odsetek pacjentów	Koszt całkowity ważony % pacjentów [PLN]	Odsetek pacjentów	Koszt całkowity ważony % pacjentów [PLN]	Odsetek pacjentów	Koszt całkowity ważony % pacjentów [PLN]	Odsetek pacjentów	Koszt całkowity ważony % pacjentów [PLN]
<b>Perspektywa wspólna</b>								
Anemia	10,0%	81,27	10,8%	87,75	-	-	8,2%	66,93
Jadłowstręt	2,7%	5,94	1,1%	2,48	-	-	0,7%	1,60
Astenia	-	-	4,8%	10,52	-	-	4,6%	9,99
Zaparcia	2,1%	0,82	2,3%	0,88	1,0%	0,40	0,9%	0,34
Zakrzepica żył głębokich	-	-	21,0%	447,17	4,7%	99,48	7,4%	158,46
Biegunka	7,3%	4,13	3,1%	1,78	-	-	1,5%	0,84
Duszność	5,1%	17,23	2,8%	9,50	-	-	3,1%	10,33
Zmęczenie	5,4%	0,00	6,5%	0,00	0,0%	0,00	4,3%	0,00
Bezsennosc	0,3%	0,12	1,1%	0,46	-	-	0,9%	0,36
Nudności i wymioty	5,7%	3,16	2,0%	1,09	-	-	1,5%	0,83
Neutropenia	14,5%	1 072,94	38,8%	2 871,49	57,1%	4 224,04	2,3%	173,58
Ból	6,9%	2,85	4,5%	1,86	-	-	4,7%	1,92
Neuropatia obwodowa	7,9%	16,94	1,7%	3,65	8,3%	17,88	0,8%	1,70
Zator płucny	-	-	4,0%	164,99	-	-	0,9%	35,66
Gorączka	1,8%	3,21	1,4%	2,51	-	-	2,5%	4,41
Wysypka	1,2%	0,49	0,6%	0,23	0,0%	0,00	0,0%	0,00
Trombocytopenia	29,3%	91,43	13,0%	40,66	16,5%	51,51	6,5%	20,13
Kaszel	0,6%	0,26	1,1%	0,50	-	-	0,4%	0,17
Ból głowy	0,9%	0,37	0,8%	0,35	0,0%	0,00	0,4%	0,18
Hiperglikemia	-	-	8,5%	211,53	8,0%	199,68	8,6%	213,94
Parestezje	1,5%	3,26	0,6%	1,23	-	-	0,0%	0,00
<b>SUMA</b>	-	<b>1 304,43</b>	-	<b>3 860,62</b>	-	<b>4 592,99</b>	-	<b>701,37</b>

Koszty leczenia działań niepożądanych w grupie stosującej schemat VAD przyjęto na poziomie 984,86 PLN  $[(1\ 276,33 + 693,40)/2]$  z perspektywy NFZ oraz 1 002,90 PLN z perspektywy wspólnej.



#### 2.6.4.5 Koszty po wystąpieniu progresji nie związane z chemioterapią i leczeniem działań niepożądanych

W analizie przyjęto, że do kategorii kosztów po wystąpieniu progresji, które nie są związane z chemioterapią należą:

- Koszty hospitalizacji – na podstawie analizy kosztów *Ghatnekar 2008* [64] przyjęto, że średni czas hospitalizacji dla pacjenta chorego na szpiczaka mnogiego wynosi 18 dni w roku (bez hospitalizacji z powodu wystąpienia działań niepożądanych).
- Koszty monitorowania leczenia – przyjęto, że niezbędne badania kontrolno-diagnostyczne wykonywane są w ramach wizyty w poradni hematologicznej (Świadczenie specjalistyczne 2-go typu), która ma miejsce raz w miesiącu. Dodatkowo średnio raz w roku wykonuje się biopsję szpiku kostnego.
- Koszty inne – w analizie założono, że 25% pacjentów będzie dodatkowo stosowało terapię bisfosfonianami (na podstawie publikacji *Ghatnekar 2008* [64], gdzie 28% osób poddanych chemioterapii drugiej linii oraz 21% osób leczonych trzecim rzutem stosowało bisfosfoniany).

Średni koszt hospitalizacji po wystąpieniu progresji choroby obliczono na podstawie Zarządzenia Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. [21]. Zgodnie ze wskazaniem grupera JGP, dla rozpoznania *C90.0 – Szpiczak mnogi* 18 dni hospitalizacji rozliczane jest w ramach grupy *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni* (kod JGP: S02) liczbą punktów równą 205 (wartość punktowa 190 oraz dodatkowo 15 punktów ponad ryczałt finansowany grupą: liczba dni pobytu finansowana grupą wynosi 16, dzień przyjęcia do leczenia oraz dzień jego zakończenia wykazywany jest do rozliczenia jako jeden osobdzień). Do kalkulacji przyjęto cenę 1 punktu za leczenie szpitalne w wysokości 52 PLN. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.  
Koszty hospitalizacji po wystąpieniu progresji szpiczaka mnogiego

Kod JGP	Nazwa JGP	Rozpoznanie zasadnicze	Ilość dni hospitalizacji	Taryfa	Koszt hospitalizacji [PLN]
S02	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	C90.0 – Szpiczak mnogi	18	205	10 660

Roczny koszt hospitalizacji po wystąpieniu progresji choroby wynosi 10 660 PLN.

Cenę terapii bisfosfonianami określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. [23]. Koszt leku Pamitor, najtańszego z punktu widzenia pacjenta preparatu zawierającego pamidronian, został zaprezentowany w tabeli poniżej.



Tabela 50.  
Zestawienie kosztów preparatu Pamitor

Preparat (substancja)	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	REF NFZ [PLN]	Zawartość opakowania
Pamitor 15 mg/ml, 1 amp. a 6ml(PE)(pamidronian)	457,91	457,91	3,20	454,71	90 mg

W celu obliczenia kosztów terapii bisfosfonianami przyjęto, iż 25% pacjentów będzie leczone refundowanym pamidronianem (lek ten, wydawany jest pacjentowi po wniesieniu odpłatności ryczałtowej w przypadku wystąpienia przerzutów osteolitycznych w chorobach nowotworowych [23]). Przyjęto, że pacjenci stosują lek w dawce 90 mg co cztery tygodnie; razem 13 razy w roku [22]. Kalkulację kosztów stosowania bisfosfonianów przedstawiono poniżej.

Tabela 51.  
Roczny koszt leczenia pamidronianem

Preparat	Ilość podań w roku	Roczny koszt terapii [PLN]		Odsetek pacjentów stosujących terapię bisfosfonianami	Roczny koszt terapii skorygowany o odsetek pacjentów [PLN]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Pamitor 15 mg/ml, 1 amp.a 6ml(PE)	13	5 911,23	5 952,83	25%	1 477,81	1 488,21

Roczny koszt terapii kwasem pamidronowym skorygowany o odsetek pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych bisfosfonianami wynosi 1 477,81 PLN z perspektywy NFZ oraz 1 488,21 PLN z perspektywy wspólnej.

Zestawienie wielkości kosztów po wystąpieniu progresji, które nie są związane z chemioterapią, przypadających na okres jednego miesiąca znajduje się w poniższej tabeli:

Tabela 52.  
Miesięczne koszty po wystąpieniu progresji, które nie są związane z chemioterapią

Kategoria kosztów	Koszt roczny [PLN]		Koszt miesięczny [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Hospitalizacja	10 660,00	10 660,00	888,33	888,33
Monitorowanie leczenia*	1 623,36	1 623,36	135,28	135,28
Inne (terapia bisfosfonianami)	1 477,81	1 488,21	123,15	124,02
<b>Razem</b>	<b>13 761,17</b>	<b>13 771,57</b>	<b>1 146,76</b>	<b>1 147,63</b>

\* – koszt uwzględnia 12 porad specjalistycznych w poradni hematologicznej oraz jedną biopsję szpiku kostnego.



## 2.7. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Poniżej tabelarycznie przedstawiono zestawienie konsekwencji i kosztów oszacowanych w analizie dla [REDAKTOWANE]. Źródła, na podstawie których dokonano kalkulacji zamieszczonych poniżej danych zostały wyczerpująco opisane w rozdziałach Dane kliniczne oraz Analiza kosztów.

Tabela 53.  
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Konsekwencje zdrowotne		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Odsetek żyjących pacjentów	6 miesięcy	94,1%	91,0%
	1 rok	87,8%	81,9%
	2 lata	78,6%	69,0%
	3 lata	67,0%	54,0%
	10 lat	17,9%	7,1%
Niezdyskontowane wartości przeżycia [lata]	Średnie przeżycie bez progresji choroby (PFS)	1,81	1,27
	Średnie przeżycie	6,09	4,19
	Mediana przeżycia	4,49	3,22
Zyskane lata życia, zdyskontowane (LYG)	Stan „Stabilny”	0,57	0,68
	Stan „Odpowiedź na leczenie”	1,17	0,55
	Stan „Wystąpienie progresji”	3,41	2,50
	Razem	5,14	3,73
QALY		3,56	2,57

Tabela 54.  
Zestawienie kosztów całkowitych

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia przed wystąpieniem progresji	3 806,29	2 393,44
Koszty leczenia działań niepożądanych w I rzucie leczenia	3 558,18	3 336,41



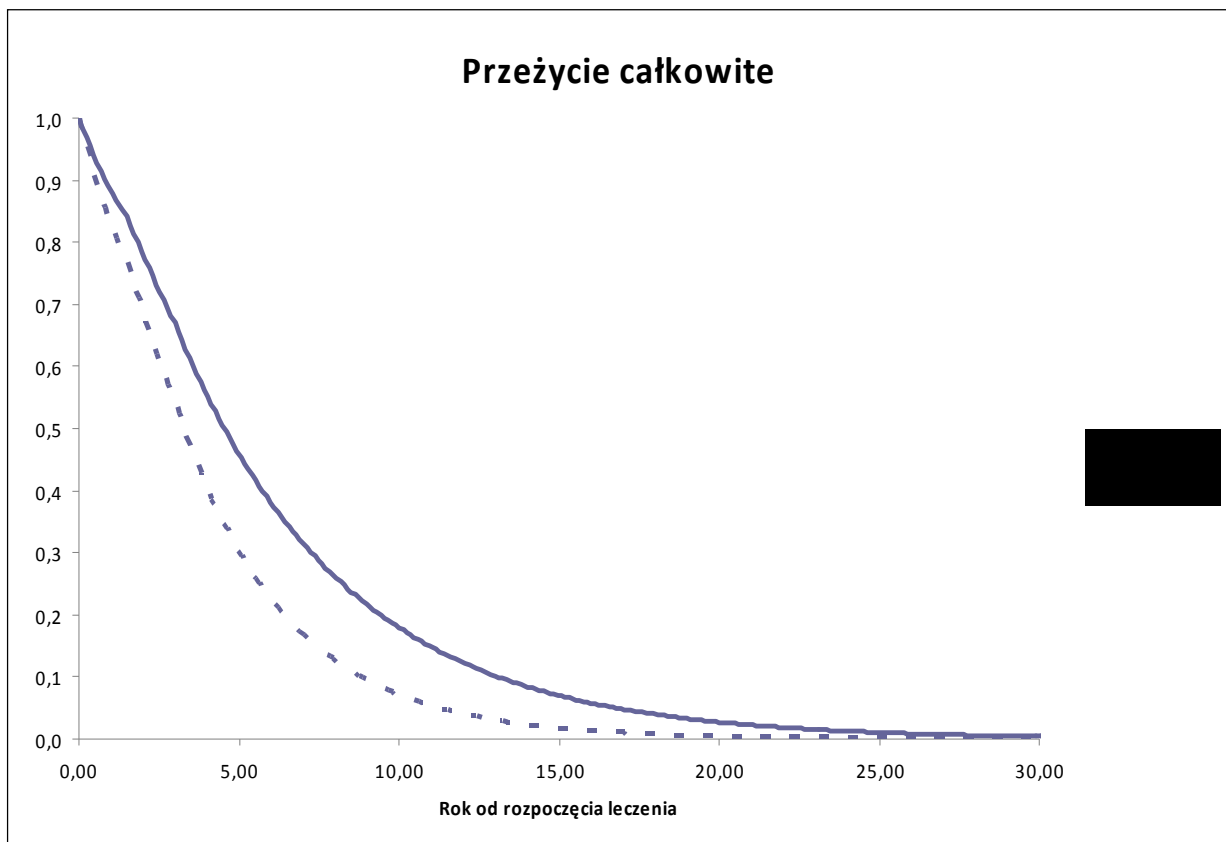
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty występujące w II i III rzucie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Działania niepożądane	4 403,34	3 060,92
	Pozostałe	34 897,32	25 643,06
Suma		238 777,35	156 674,98
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia przed wystąpieniem progresji		3 806,29	2 393,44
Koszty leczenia działań niepożądanych w I rzucie leczenia		3 613,03	3 375,35
Koszty występujące w II i III rzucie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Działania niepożądane	4 463,66	3 108,01
	Pozostałe	34 923,79	25 662,51
Suma		239 195,69	157 054,79

Na rysunkach poniżej zaprezentowano przebieg krzywych przeżycia (OS) oraz przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla [REDACTED]. Wartości na osi rzędnych wskazują na odsetek żyjących pacjentów, natomiast na osi odciętych zaznaczono lata od rozpoczęcia leczenia.





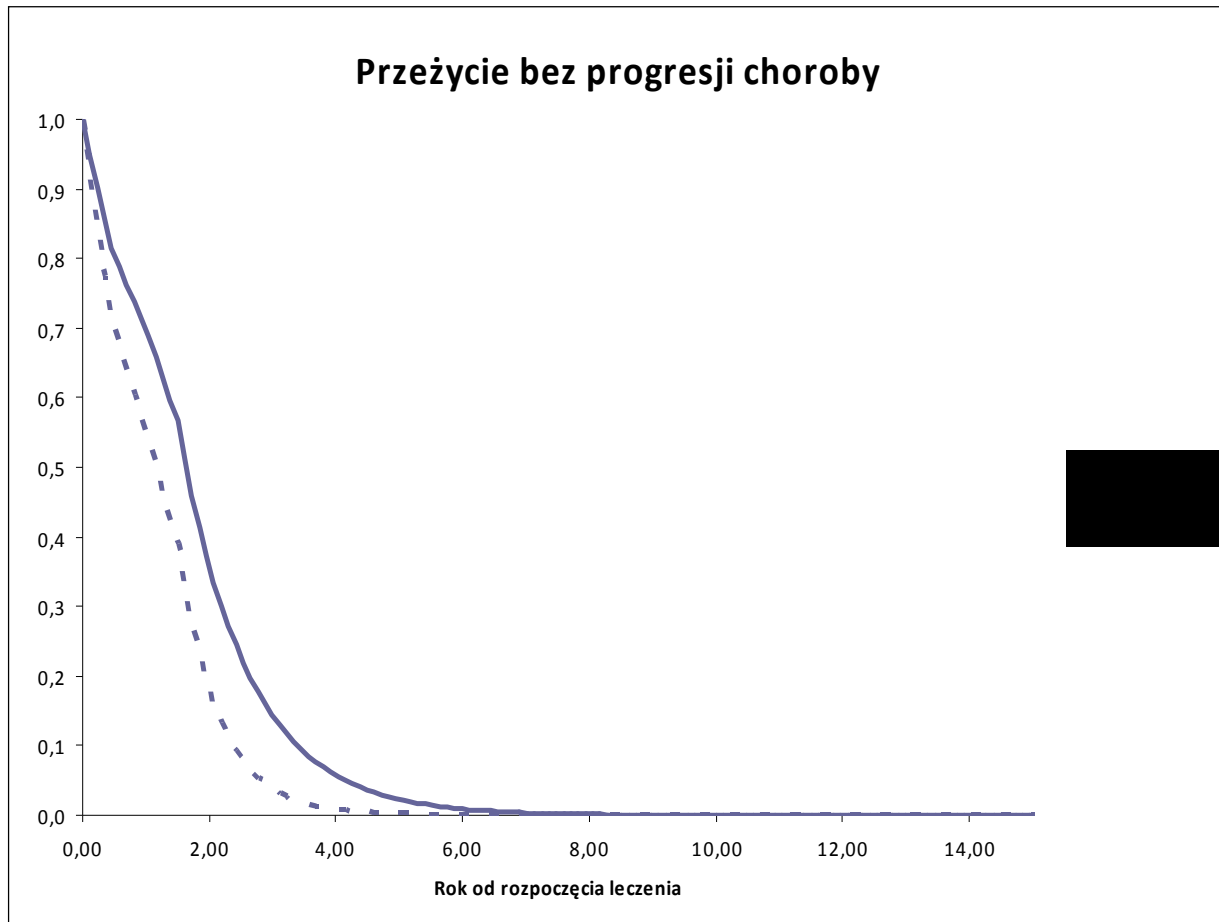
Rysunek 3.  
 Krzywe przeżycia dla grup pacjentów leczonych w I linii





Rysunek 4.

Krzywe przeżycia bez progresji choroby dla grup pacjentów leczonych w [REDACTED]

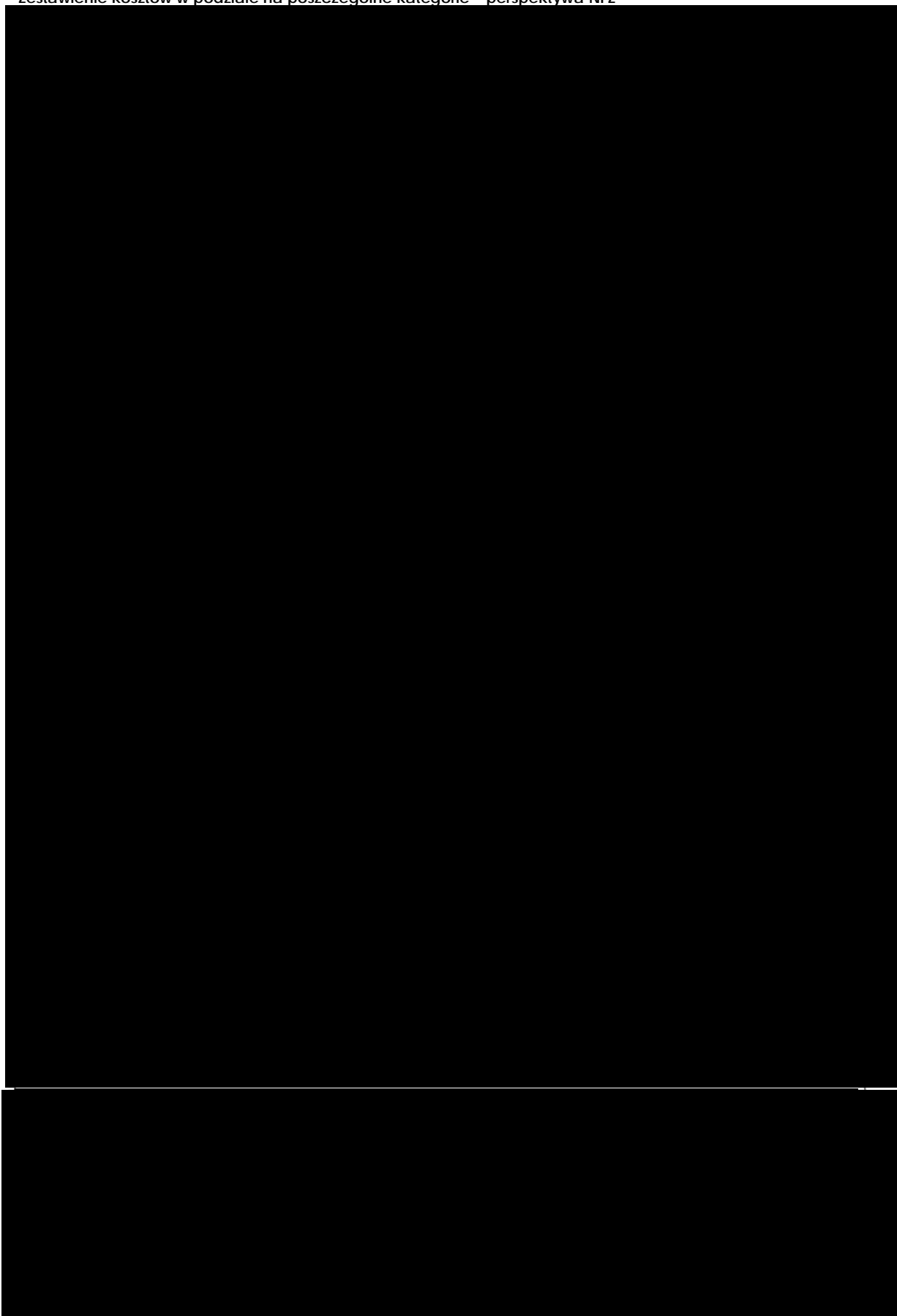


Na kolejnych rysunkach przedstawiono wielkość kosztów ponoszonych przez NFZ w podziale na wyróżnione kategorie (terapia I rzutu, podanie leku i monitorowanie, leczenie działań niepożądanych, terapie II i III rzutu, leczenie działań niepożądanych II i III rzutu oraz pozostałe koszty po progresji choroby).



Rysunek 5.

Zestawienie kosztów w podziale na poszczególne kategorie – perspektywa NFZ





## 2.8. Wyniki analizy koszty-użyteczność

Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej (budżet NFZ i pacjent). Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 55.  
Wyniki analizy koszty-użyteczność (QALY): perspektywa NFZ



Leczenie z udziałem schematu VMP jest terapią droższą, lecz bardziej efektywną

[Redacted text]

Cena zbytu netto preparatu Velcade, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu terapii VMP [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki analizy koszty-użyteczność (QALY): perspektywa wspólna



Leczenie z udziałem schematu VMP jest terapią droższą, lecz bardziej efektywną

[Redacted text]



Cena zbytu netto preparatu Velcade, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu terapii VMP schematem

Wyniki analizy koszty-efektywność z perspektywy budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, oraz dodatkowo perspektywy wspólnej (w sytuacji przyjęcia LYG (*Life Years Gained*) jako miary efektywności terapii) przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 57.  
Wyniki analizy koszty-efektywność (LYG): perspektywa NFZ



[Redacted text block]



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]




## 2.10. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w oparciu o założenia przyjęte w oryginalnej wersji modelu (zmianie uległy wartości parametrów, jeśli było to konieczne). W ramach analizy wrażliwości badano również:

- Wpływ zmian dwóch lub więcej parametrów na wyniki analizy (wielokierunkowa analiza wrażliwości),
- Wpływ na wyniki analizy zmian parametrów, których niepewność wynika z dostosowania modelu do warunków polskich.

Wartości występujące w analizie wrażliwości zaczerpnięto z dostępnej literatury medycznej ([13], [79]), a także przyjęto zgodnie z wytycznymi AOTM [51]. Uznano także za wskazane testowanie parametrów, które zostały oszacowane na podstawie opinii eksperta klinicznego. Rozpatrywano również alternatywne wartości następujących zmiennych: alternatywna wielkość fiołki preparatu Velcade® dostępna w Polsce – 3,5 mg, brak wyceny punktowej lenalidomidu w Katalogach NFZ, minimalna i maksymalna wycena punktowa porady w poradni hematologicznej.

W tabeli poniżej zestawiono parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przyjętych zakresów zmienności.







Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Uwagi
		Wartość minimalna	Wartość maksymalna	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Dodatkowe parametry uwzględnione przy dostosowywaniu modelu do warunków polskich</b>				
<b>Horyzont czasowy analizy równy</b> [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* – częstość stosowania poszczególnych chemioterapii II i III rzutu w warunkach polskich została ustalona na podstawie konsultacji z ekspertem medycznym, dlatego zachodzi konieczność testowania w ramach analizy wrażliwości przyjętych założeń

\*\* – uzasadnienie wyboru rozkładów przyjętych dla poszczególnych parametrów zawiera rozdział Probabilistyczna analiza wrażliwości



Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64.  
Jednokierunkowa analiza wrażliwości – perspektywa NFZ

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







Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla porównania VMP vs MP wykazała, że parametrem, którego zmiany mają największy wpływ na wyniki analizy jest wartość hazardu względnego przeżycia VMP/MP. Przy przyjęciu [REDACTED] określonych przez dolną i górną granicę przedziału ufności (na podstawie wyników protokołu badania [REDACTED])

Innymi parametrami, na zmiany których model okazał się wrażliwy były:

- Zmiana OS w stosunku do wartości podstawowych [REDACTED]
- Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych (zakres rozrzutu [REDACTED] pomiędzy wariantami z przyjęciem stopy dyskontowej 0% i 5%),
- Koszt 1 wlewu preparatu Velcade® (zakres rozrzutu [REDACTED] pomiędzy wariantami z przyjęciem kosztu 1 wlewu preparatu Velcade® mniejszego lub większego o 15%).

Graficzna prezentacja wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości została przedstawiona na poniższym wykresie, w postaci diagramu tornado. Pionowa linia wyznacza wartość współczynnika ICER uzyskanego w analizie podstawowej, linie poziome obrazują zakres rozrzutu pomiędzy wartościami minimalną i maksymalną dla każdego z parametrów analizy wrażliwości.



Rysunek 7.  
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – diagram tornado

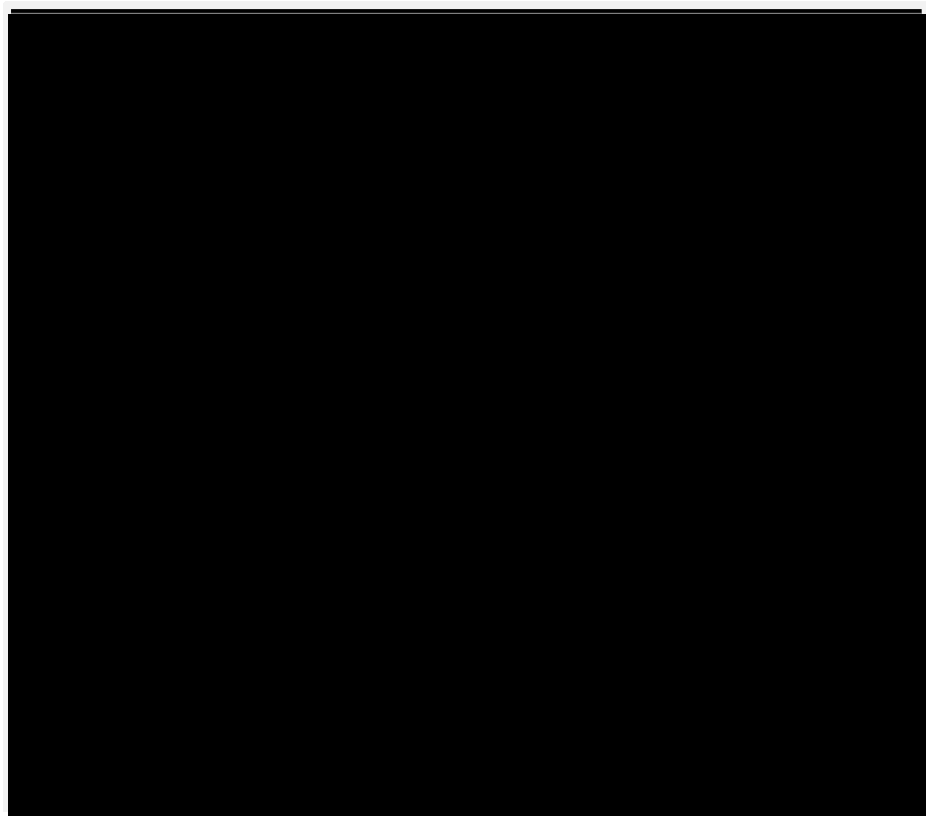


Tabela 65.  
Diagram tornado – legenda

Parametr	Numer na diagramie tornado
Wartości hazardu względnego OS [redacted]	20
Zmiana OS [redacted]	19
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	18
Koszt 1 wlewu preparatu Velcade®	17
Użyteczność w stanie wystąpienie progresji	16
Miesięczne koszty leczenia po wystąpieniu progresji inne niż chemioterapia i AE	15
Użyteczność w stanie odpowiedź na leczenie	14
Koszt leczenia działań niepożądanych w grupie VMP	13
Koszt leczenia działań niepożądanych [redacted]	12
Stopa dyskontowa dla kosztów	11
Koszty hospitalizacji związanej z podaniem bortezomibu	10
Horyzont czasowy analizy (lata)	9
Użyteczność w stanie choroba stabilna	8
TtNT dla VMP	7
Liczba wizyt związanych z monitorowaniem terapii	6
TtNT dla [redacted]	5
Koszt porady specjalistycznej u hematologa	4
Zmiana PFS w stosunku do wartości podstawowych dla [redacted]	3
Koszt 1 tabletki (20 mg) prednizonu	2
Koszt 1 tabletki melfalanu	1

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 66.  
Jednokierunkowa analiza wrażliwości – perspektywa wspólna

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









Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej nie odbiegają od wyników otrzymanych przy przyjęciu perspektywy płatnika publicznego.

Graficzna prezentacja wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości została przedstawiona na poniższym wykresie, w postaci diagramu tornado. Pionowa linia wyznacza wartość współczynnika ICER uzyskanego w analizie podstawowej, linie poziome obrazują zakres rozrzutu pomiędzy wartościami minimalną i maksymalną dla każdego z parametrów analizy wrażliwości.

Rysunek 8.  
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, perspektywa wspólna – diagram tornado

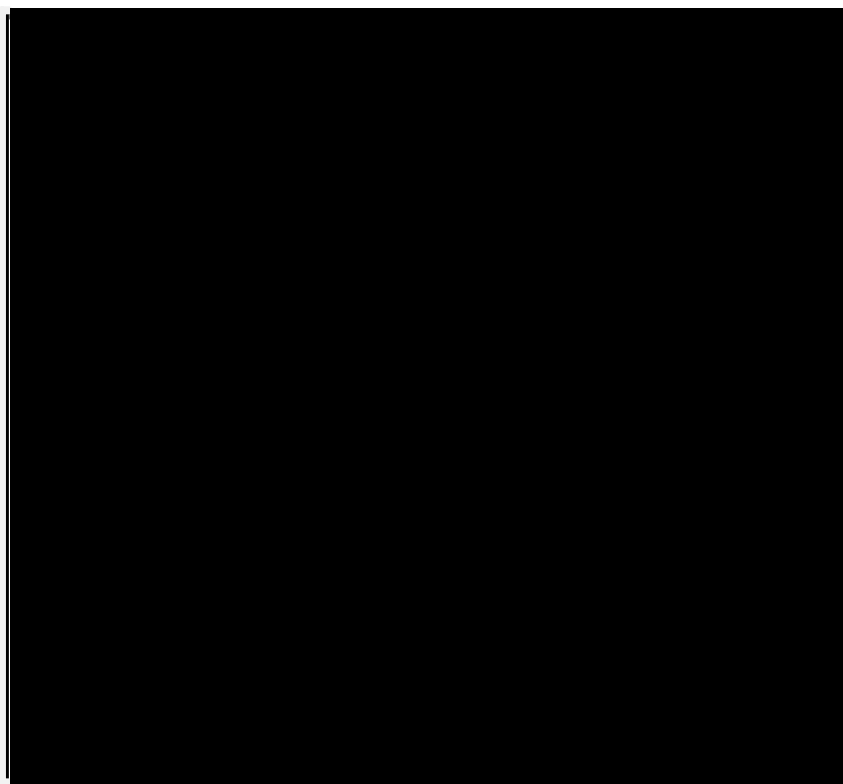


Tabela 67.  
Diagram tornado – legenda

Parametr	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	!
[Redacted]	[Redacted]	!

W ramach analizy wrażliwości badano również:

- Wpływ zmian dwóch lub więcej parametrów na wyniki analizy (wielokierunkowa analiza wrażliwości),
- Wpływ na wyniki analizy zmian parametrów, których niepewność wynika z dostosowania modelu do warunków polskich.

W tabeli poniżej przedstawiono rozpatrywane parametry, wraz z uzyskanymi wynikami (w postaci wartości współczynnika ICUR).

Tabela 68.  
Deterministyczna analiza wrażliwości – część II

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





Parametry, przy których zaobserwowano największą zmianę ICUR wypunktowano poniżej:

- ▶ [Redacted]
- ▶ [Redacted]
- ▶ [Redacted]

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej nie odbiegają od wyników otrzymanych przy przyjęciu perspektywy płatnika publicznego.

Dla każdego z rozważanych w deterministycznej analizie wrażliwości parametrów terapia z udziałem preparatu Velcade® pozostaje strategią bardziej kosztowną, ale jednocześnie bardziej efektywną w porównaniu z leczeniem w [Redacted]



## 2.11. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych rozważono wpływ jednoczesnej zmiany wielu „niepewnych” kluczowych parametrów modelu wpływających na zmniejszenie oraz zwiększenie wartości inkrementalnego współczynnika kosztów–użyteczności ICUR. Rozważanymi parametrami w analizie były:

➤ scenariusz optymistyczny:

- wartość hazardu względnego przeżycia [redacted]
- maksymalna wartość użyteczności w stanie wystąpienie progresji (górną granicą 95% przedziału ufności rozkładu beta wyznaczonego na podstawie obliczeń wykonanych w modelu) – 0,73,
- brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych,
- brak uwzględnienia kosztów leczenia po wystąpieniu progresji innych niż chemioterapia i leczenie działań niepożądanych.

➤ scenariusz pesymistyczny:

- wartość hazardu względnego przeżycia [redacted] na podstawie górnej granicy przedziału ufności z badania [redacted] – [redacted]
- minimalna wartość użyteczności w stanie wystąpienie progresji (dolną granicą 95% przedziału ufności rozkładu beta wyznaczonego na podstawie obliczeń wykonanych w modelu) – [redacted]

▪ [redacted]

▪ [redacted]

[redacted]

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przedstawia tabela poniżej.



Tabela 69.  
Scenariusz optymistyczny i pesymistyczny

[Redacted]						
[Redacted]						

Analiza wartości skrajnych wykazała, że:

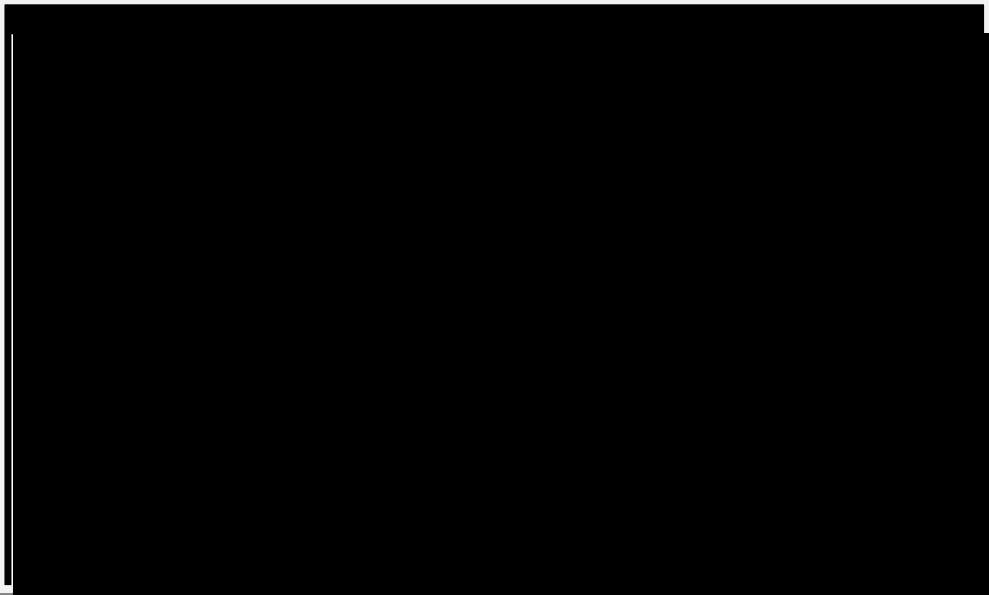
➤ w scenariuszu optymistycznym – uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) [Redacted]

➤ w scenariuszu pesymistycznym – uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) [Redacted]





Rysunek 9.  
Wyniki analizy scenariuszy skrajnych (perspektywa NFZ)



## 2.12. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA; ang. *probabilistic sensitivity analysis*) jest ocena wpływu niepewności oszacowań parametrów modelu na wyniki analizy (tj. koszt inkrementalny). Specyfika analizy probabilistycznej polega na tym, że „niepewne” parametry modelu opisywane są nie poprzez pojedynczą wartość (np. estymator średnich kosztów terapii), lecz z góry założony rozkład prawdopodobieństwa. W analizie PSA w każdym powtórzeniu model wybiera (dla poszczególnych parametrów) losowe wartości z zadanego rozkładu. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu, model generuje wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy koszty-efektywność. W niniejszej analizie, przeprowadzono 10 000 iteracji, jako końcowy rezultat przedstawiając uśredniony ich wynik.

Modelowanie parametrów opisujących użyteczności w poszczególnych stanach modelu wykonano przy użyciu rozkładu beta. Jest to rozkład powszechnie stosowany ze względu na jego własności, między innymi przyjmuje ograniczone zadaniem przedziałem wartości (standardowo jest to przedział  $[0, 1]$  odpowiadający przedziałowi dla użyteczności) oraz stanowi dobre przybliżenie rozkładu normalnego.

Jako rozkład opisujący parametry kosztowe wybrano rozkład gamma. Właściwości tego rozkładu odpowiadają charakterystyce danych kosztowych: zawierają się one w przedziale  $[0, +\infty]$  i z reguły rozkład je opisujący ma charakter skośny (*skewed*), tj. większość obserwowanych wartości znajduje się na jednym z dwóch krańców, czyli istnieje asymetria rozkładu wartości zmiennej wokół jej średniej.



Rozkład normalny, stosowany w przypadku, gdy występuje silna tendencja do przyjmowania wartości położonych blisko środka rozkładu oraz gdy dodatnie i ujemne odchylenia od środka rozkładu są jednakowo prawdopodobne, w PSA wyznacza wartość parametru: liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem terapii I linii.

Rozkład log-normalny, zapewniający lepsze od rozkładu normalnego przybliżenie rozkładów cech, w których istotne są stosunki pomiędzy wartościami, a nie różnice pomiędzy nimi, został zastosowany dla parametrów opisujących ryzyka względne, a także zmieniających bazowe wartości przeżycia oraz związanych z czasem do rozpoczęcia kolejnej terapii.

W tabeli poniżej zestawiono parametry uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości, wraz z prezentacją opisujących je rozkładów.

**Tabela 70.**  
Parametry wykorzystane w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr modelu	Rozkład przyjęty w PSA	Parametry rozkładu*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* –  $\alpha$ : alfa,  $\beta$ : beta,  $\mu$ : wartość oczekiwana,  $\sigma$ : odchylenie standardowe

\*\* – różnica pomiędzy średnim TtNT a średnim PFS z protokołu z badania [REDACTED]

Wpływ niepewności oszacowań parametrów modelu poprzez losowe generowanie wartości parametrów o określonych *a priori* rozkładach prawdopodobieństwa



w probabilistycznej analizie wrażliwości oszacowano za pomocą symulacji *Monte Carlo* (wykonano 10 000 powtórzeń). Tabelaryczne zestawienie statystyk symulacji *Monte Carlo* przedstawiono poniżej.

Tabela 71.  
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

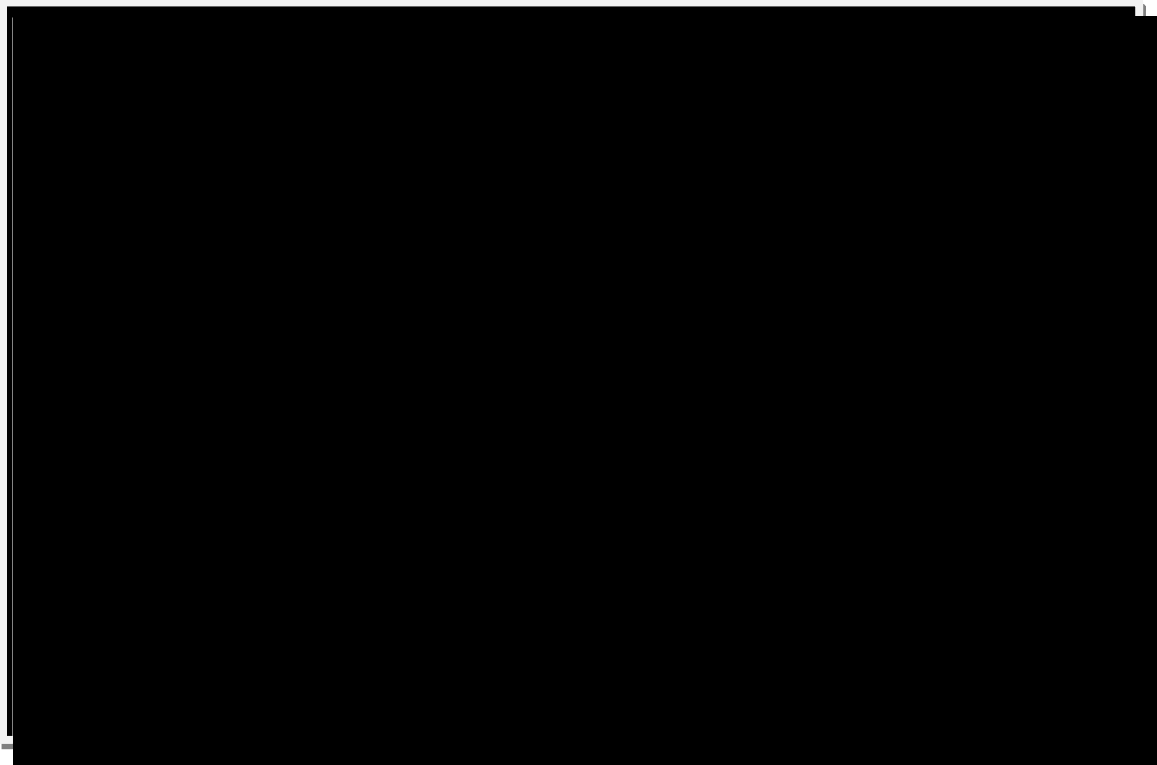
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości są zgodne z rezultatami otrzymanymi w analizie podstawowej. Różnica pomiędzy średnią wartością współczynnika ICUR uzyskaną w PSA, a wartością z analizy podstawowej wynika z otrzymania w niewielkiej liczbie iteracji znacznych wartości współczynnika (przykładowo dla perspektywy płatnika publicznego maksimum wynosi [REDACTED]).

Rozrzut wyników uzyskanych w poszczególnych krokach symulacji *Monte Carlo* przedstawia poniższy wykres rozproszenia („scatter plot”). Poszczególne punkty reprezentują



koszty (oś rzędnych) oraz efekty (oś odciętych) uzyskane dla danego schematu w jednym kroku symulacji.

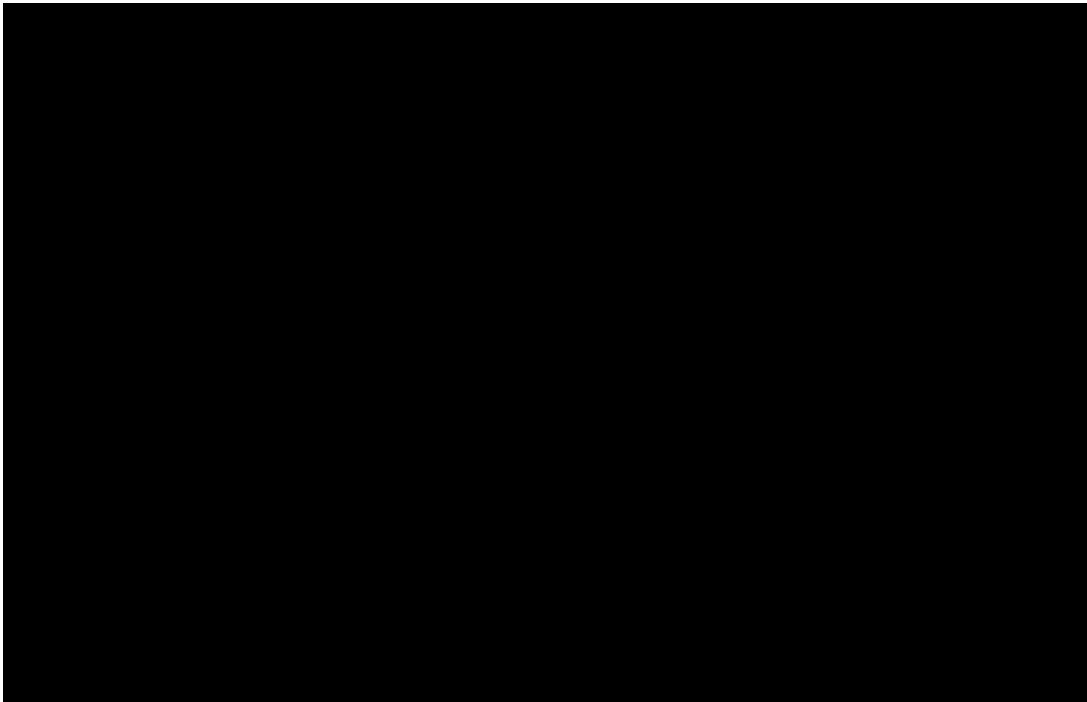


Kierunek ułożenia punktów na wykresie wskazuje na dodatnią korelację między wielkością poniesionych kosztów i uzyskanych efektów dla obu ramion modelu (efekt bardziej widoczny dla komparatora). Większa niepewnością są obciążone wyniki uzyskane dla ramienia VMP (większy rozrzut punktów na wykresie). Analiza rozmieszczenia punktów na wykresie potwierdza rezultat otrzymany w scenariuszu podstawowym modelu – VMP jest terapią droższą, lecz zapewniającą jednocześnie uzyskanie lepszych efektów zdrowotnych.

Na poniższym wykresie rozproszenia przedstawiono rozrzut wartości współczynnika ICUR uzyskanych w wyniku przeprowadzenia PSA.



Rysunek 11.

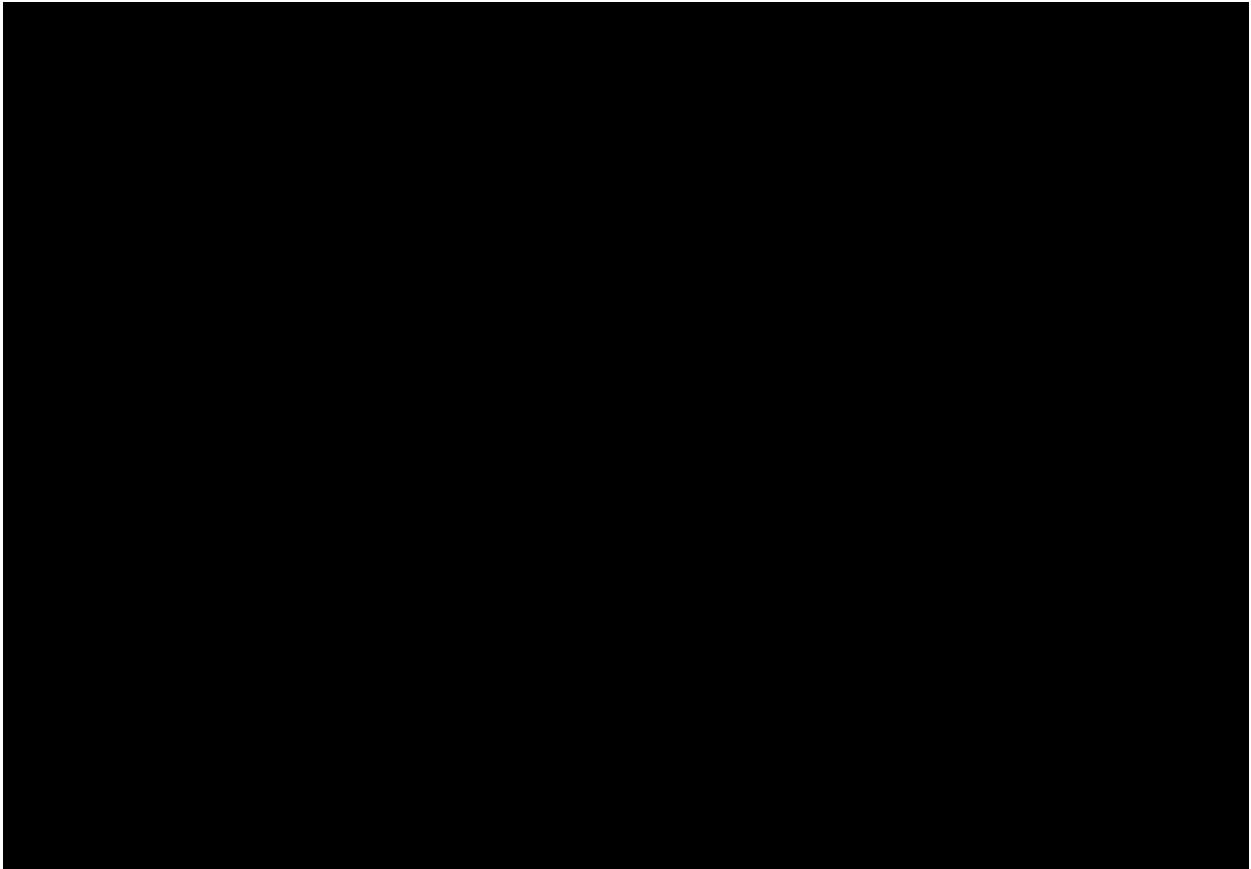


Wartości współczynnika ICUR znajdujące się poniżej prostej z wykresu przyjmują wartość niższą od progu opłacalności.

Poniżej znajduje się wykres krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia. Krzywa akceptowalności dostarcza informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku QALY). Wartości na osi rzędnych oznaczają odsetek iteracji (w symulacji Monte Carlo), dla których dana strategia jest kosztowo efektywna przy określonej gotowości do zapłaty za zyskany efekt zdrowotny (na osi odciętych).



Rysunek 12.  
Krzywe akceptowalności



### 2.13. Przegląd analiz ekonomicznych bortezomibu w leczeniu szpiczaka mnogiego

W celu dokonania walidacji zewnętrznej modelu przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania bortezomibu w leczeniu nowozdiagnozowanego szpiczaka mnogiego. Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Cochrane Library oraz CRD Database. Strategie wyszukiwania wraz z uzyskanymi wynikami oraz diagram opisujący proces selekcji badań zawiera Załącznik 1.

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano także opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Odnaleziono jedną publikację opisującą analizy koszty–użyteczność oceniające opłacalność stosowania bortezomibu w leczeniu nowozdiagnozowanego szpiczaka mnogiego: *Picot 2011*



[89] (patrz Załącznik 5). Pozostałe odnalezione analizy ekonomiczne *Mehta 2004* [52], *Green 2009* [96], *Hornberger 2010* [53] i *Möller 2011* [87] oceniały opłacalność stosowania bortezomibu w terapii nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



### 3. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA REFUNDACJI PREPARATU VELCADE® W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

#### 3.1. Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie konsekwencji finansowych podjęcia decyzji o refundacji bortezomibu (preparat Velcade®) w ramach programu lekowego, w leczeniu pierwszej linii szpiczaka mnogiego (brak wcześniejszego leczenia), dla systemu opieki zdrowotnej w Polsce. Analizę opracowano na zlecenie firmy Janssen–Cilag Polska Sp. z o.o. Kalkulator, zawierający dane epidemiologiczne, rynkowe oraz obliczenia i wyniki analizy wpływu na budżet, skonstruowano w arkuszu kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel 2003*, przy czym dane dotyczące przeżycia zaczerpnięto z wykorzystanego w analizie koszty–użyteczność modelu *BESTFIRST v4 (beta) – Bortezomib Economic and Survival Trends for FIRST-line Treatment of Multiple Myeloma* [15].

#### 3.2. Metodyka

##### *Perspektywa i horyzont czasowy analizy*

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia). Preparat Velcade® refundowany jest w ramach programu lekowego, w związku z czym koszty substancji, podania leku, diagnostyki i monitorowania terapii oraz przeważającą większość kosztów leczenia działań niepożądanych (jak wykazały obliczenia przeprowadzone w analizie koszty–użyteczność) ponosi płatnik publiczny. Dlatego zrezygnowano z wariantu analizy przeprowadzanego z perspektywy pacjenta.

Przyjęto dwuletni horyzont czasowy. W związku z założeniem braku wzrostu zapadalności (liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia terapią pierwszej linii z udziałem preparatu Velcade® będzie taka sama w pierwszym i drugim roku analizy) okres dwóch lat jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.

Populację ogólną objętą analizą stanowią pacjenci z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. W analizie rozpatrywano wpływ refundacji preparatu Velcade® w ramach programu lekowego



### *Dyskontowanie*

W analizie wpływu na budżet nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, gdyż ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [51].

### **3.3. Scenariusze porównywane**

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, tj. „przed” i „po” wprowadzeniu programu lekowego bortezomibem u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

Założono, że preparat Velcade® będzie stosowany w następujących grupach pacjentów:

■ [redacted]

■ [redacted]

■ [redacted]

Obecnie w Polsce leczenie preparatem Velcade® szpiczaka mnogiego jest refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego plazmocytowego (ICD-10 C90)” [20, 23], natomiast płatnik publiczny nie finansuje terapii bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszej linii. W związku z powyższym założono, że w scenariuszu istniejącym schemat VMP nie występuje. Szczegóły dotyczące kształtowania się udziałów w rynku poszczególnych schematów terapeutycznych w obu porównywanych scenariuszach zostały przedstawione w rozdziale Udziały w rynku.

W analizie założono, że liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia terapią pierwszej linii będzie taka sama w pierwszym i drugim roku analizy (dla obu lat przyjęto ten sam wskaźnik zapadalności).

Liczbę pacjentów leczonych bortezomibem w ciągu jednego roku po wprowadzeniu programu lekowego przedstawiono w rozdziale Zużycie zasobów.

W analizie oszacowano bezwzględną zmianę kosztów płatnika publicznego wynikającą z refundacji preparatu Velcade® w ramach programu lekowego.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

■ [redacted]



Wpływ zmian założeń analizy na uzyskane wyniki badano w ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Przeprowadzona została również analiza scenariuszy skrajnych:

- Scenariusz pesymistyczny (maksymalny) generujący największe wydatki z budżetu

NFZ,



- Scenariusz optymistyczny (minimalny) generujący najmniejsze wydatki z budżetu

NFZ,



### 3.4. Oszacowanie populacji docelowej

Szczyk mnogiej stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych i około 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5/100 000 osób, a szczyt zachorowań przypada na 6. dekadę życia (*Szczekliak 2006* [25]). Zapadalność różni się w zależności od kraju – od niskiej, poniżej 1/100 000 osób w Chinach, do ponad 4/100 000 osób w większości uprzemysłowionych krajów zachodnich. Zachorowalność wzrasta z wiekiem. W ciągu ostatnich lat obserwuje się stale wzrastającą liczbę nowych przypadków choroby, co wynika ze stałego udoskonalania technik diagnostycznych oraz bardziej zaawansowanego



przeciętnego wieku populacji ogólnej. Widoczna jest także tendencja w kierunku zwiększenia zapadalności na szpiczaka mnogiego u chorych poniżej 55 roku życia. Stosunek grup: mężczyźni/kobiety wynosi 3:2. Choroba jest bardziej powszechna u Afro-Amerykanów, niż u osobników rasy kaukaskiej (*CR 2003 Polish 2003* [54]).

Roczną liczbę nowych przypadków zachorowań na szpiczaka mnogiego w Polsce (zapadalność; rozpoznanie C90 wg. klasyfikacji ICD-10) w latach 1999 – 2009 zaczerpnięto z *Raportów na podstawie danych z Centrum Onkologii* [55]. W tabeli poniżej zaprezentowano dostępne dane, z podziałem na lata oraz grupy wiekowe.

Tabela 72.

Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego w Polsce w latach 1999 - 2008

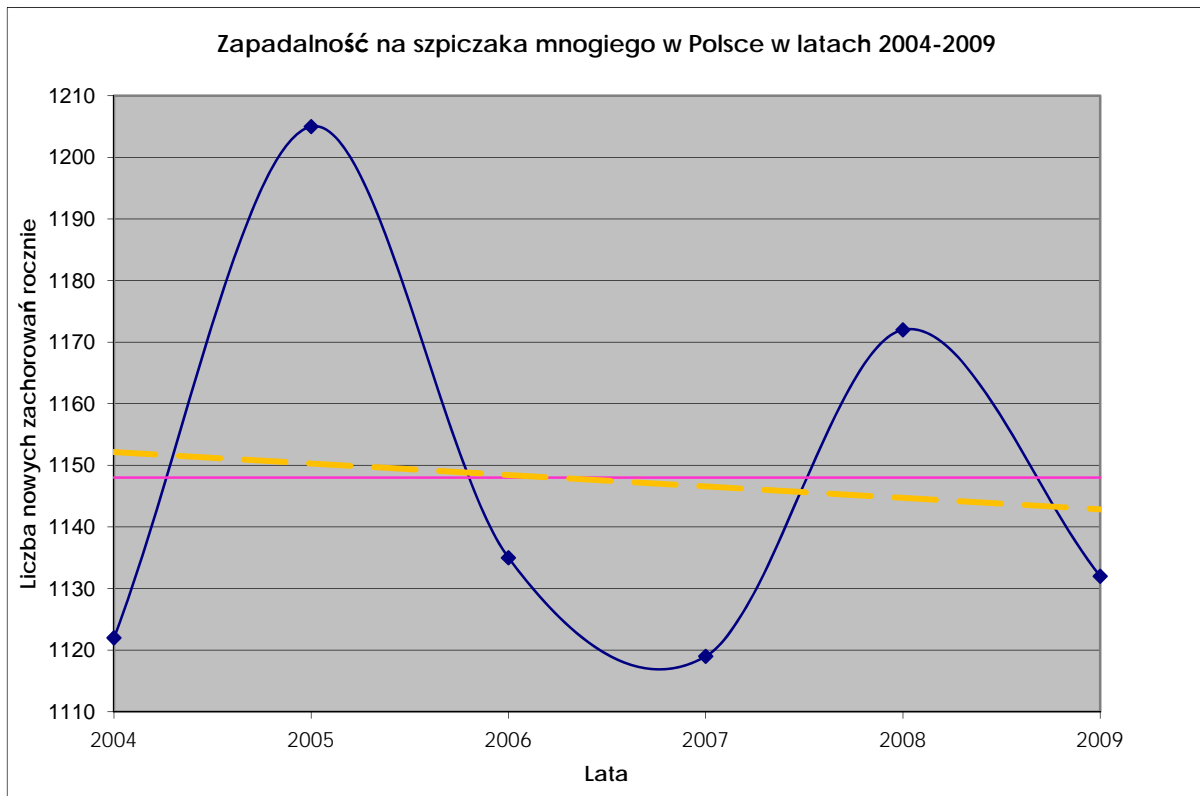
Rok	Zapadalność ogółem (rozpoznanie C90)	Osoby w wieku 65 lat i powyżej	Osoby poniżej 65 lat	Osoby w wieku 75 lat i powyżej
1999	829	510	319	179
2000	863	552	311	216
2001	893	553	340	208
2002	969	611	358	272
2003	1006	640	366	282
2004	1122	704	418	328
2005	1205	704	501	332
2006	1135	678	457	298
2007	1119	712	407	356
2008	1172	697	475	354
2009	1132	696	436	337
Średnia z lat 2004 – 2009	1148	699	449	334

Roczną liczbę zachorowań przyjętą w analizie oszacowano na podstawie danych z lat 2004 – 2009. Ze względu na prawdopodobieństwo niepełnej sprawozdawczości nie wykorzystano informacji o zapadalności z lat wcześniejszych. Analizując liczbę nowych przypadków choroby w omawianym okresie, nie stwierdzono istnienia trendu, który wskazywałby na wyraźny wzrost zapadalności w kolejnych latach (patrz rysunek poniżej).





Rysunek 13.  
Zapadalność na szpiczaka mnogiego w Polsce w latach 2004 – 2009



Założono także, że liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia terapią pierwszej linii będzie taka sama w pierwszym i drugim roku analizy (brak wzrostu zapadalności).

Zgodnie z prognozami Polskiej Grupy Szpiczakowej szacunkowo można ocenić, iż w 2009 roku było około 1500 nowych zachorowań na szpiczaka w Polsce [70] (eksperti kliniczni obserwują wzrost zachorowań w ostatnich latach, a dane z *Raportów na podstawie danych z Centrum Onkologii* [55] mogą być wciąż niedoszacowane). Dlatego w analizie wrażliwości rozpatrywano wariant, zgodnie z którym zapadalność na szpiczaka mnogiego wynosi 1500 osób rocznie.

Należy zauważyć, że nie wszystkie nowe rozpoznania szpiczaka mnogiego wiążą się z koniecznością rozpoczęcia terapii. U pewnej liczby osób choroba przebiega łagodnie i nie wymaga podjęcia leczenia – jest to tzw. postać tląca szpiczaka mnogiego (ang. *smouldering, indolent*). Występuje ona u około 10 - 15% chorych (*Szczeklik 2006* [25], *Caers 2008* [9]). Ponieważ w warunkach polskich chorobę rozpoznaje się później i w bardziej zaawansowanych stadiach w porównaniu krajów Europy Zachodniej, dlatego, uzasadnione



wydaje się stwierdzenie, że postać tlącq choroby będzie miało 10% nowo zdiagnozowanych pacjentów.

Zgodnie z informacjami zawartymi w badaniu *Kyle 2007* [56], którym obserwowano 276 pacjentów z postacią tlącq szpiczaka mnogiego, ryzyko progresji do formy objawowej wynosi 10% rocznie dla pierwszych pięciu lat od rozpoznania choroby w stadium bez objawów, 3% rocznie dla następnych pięciu lat oraz 1% rocznie w kolejnych 10 latach. Podobne wartości zostały przytoczone w artykule *Caers 2008* [9]. Wszystkie wyżej wymienione dane zostały zestawione w tabeli:

**Tabela 73.**

**Roczne ryzyko progresji z postaci tlącej do postaci objawowej szpiczaka mnogiego**

Lata od rozpoznania choroby	Roczne ryzyko progresji	
	<i>Kyle 2007</i> [56]	<i>Caers 2008</i> [9]
1 - 5	10%	10%
6 - 10	3%	5%
Powyżej 10	1%	1,5%

Wraz z uwzględnieniem występowania postaci tlącej szpiczaka mnogiego, zmianie ulegnie wielkość rocznej liczby zachorowań (wykluczeni zostaną nowozdiagnozowani pacjenci z postacią tlącq szpiczaka przy równoczesnym dodaniu pacjentów z postacią tlącq choroby zdiagnozowanych we wcześniejszych latach, u których w danym roku wystąpiła progresja do postaci objawowej szpiczaka mnogiego). Ponieważ oszacowanie powyżej przedstawionych podgrup pacjentów ma charakter przybliżony, nie zostało wykorzystane w niniejszej analizie.

Generalnie przyjmuje się, że chorzy w wieku poniżej 65 lat są kandydatami do wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepem komórek macierzystych z krwi obwodowej (auto-PBSCT – *peripheral blood progenitor cells*) (*Jurczynszyn 2007* [5], *Szczeklik 2006* [25], *Orlowski 2006* [8]); niektóre źródła wskazują dopuszczalną górną granicę wieku 70 lat (*Centrum leczenia szpiczaka-poradnik dla lekarzy* [2]). Jednak nie wszyscy pacjenci z tej grupy zostaną poddani przeszczepowi – będą to osoby, u których:

- Występują choroby współtowarzyszące (między innymi: niewydolność nerek, uszkodzenie wątroby, niewydolność oddechowa),
- Występują niekorzystne zmiany cytogenetyczne,
- Mimo spełnienia wszystkich kryteriów kwalifikujących do przeszczepu, nie zdecydowały się na odbycie zabiegu (według opinii eksperta klinicznego sytuacja taka dotyczy około 5% pacjentów). Negatywna decyzja wiąże się ze





świadomością zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych oraz stale zmniejszającymi się różnicami skuteczności terapii z udziałem przeszczepu, a schematami chemioterapii, w których wykorzystuje się najnowsze substancje lecznicze (bortezomib, talidomid, lenalidomid)).

Ponieważ w literaturze brak jest jednoznacznego określenia wielkości odsetka chorych na szpiczaka mnogiego, którzy w pierwszej linii leczenia przechodzą przeszczepienie szpiku kostnego (jest to utrudnione między innymi z tego powodu, że grupy osób z poszczególnymi chorobami współtowarzyszącymi oraz z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi nie są rozłączne) w analizie oparto się na publikacji *Multiple Myeloma: SCB Survey Highlights Growth Potential of New Agents* [57], gdzie 52,8% osób kwalifikowało się do SCT, zabieg otrzymało 36%, a 16,8% go nie otrzymało. Oznacza to, że około jedna trzecia pacjentów wstępnie będących kandydatami do przeszczepienia szpiku będzie leczona wyłącznie chemioterapią.

Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji wyznaczonej zgodnie z pierwszym wskazaniem zamieszczonym w Charakterystyce produktu leczniczego preparatu Velcade® [6]: osoby chore na nieleczony wcześniej szpiczaka mnogiego nie kwalifikujące się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

**Tabela 74.**  
Oszacowanie populacji zgodnej z pierwszym wskazaniem zamieszczonym w Charakterystyce produktu leczniczego Velcade®

Parametr	Wielkość populacji/ odsetek pacjentów	Opis
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [6] stosowanie preparatu Velcade® jest wskazane w leczeniu:

- 1) Pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego – w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.
- 2) Pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden program leczenia oraz u których zastosowano już transplantację szpiku lub się do takiego leczenia nie kwalifikują – w monoterapii.



Wielkość populacji docelowej oszacowanej zgodnie z pierwszym wskazaniem zamieszczonym w Charakterystyce produktu leczniczego [6] wynosi 847 osób kwalifikujących się do leczenia w danym roku.

Poniżej przedstawiono dwie propozycje oszacowania liczby wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia *może* być zastosowana (zgodnie z pierwszym oraz drugim wskazaniem z Charakterystyki produktu leczniczego [6]). Należy zwrócić uwagę, że faktyczna *potencjalna* liczba chorych z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden program leczenia oraz u których zastosowano już transplantację szpiku lub się do takiego leczenia nie kwalifikują będzie niższa, ponieważ o wyborze stosowanego schematu chemioterapii decydują czynniki takie jak: rodzaj wcześniej otrzymanego leczenia i jego skuteczność, czynniki kosztowe (dostępność poszczególnych terapii) oraz indywidualna charakterystyka pacjentów (choroby współistniejące, przeciwwskazania do stosowania leków itp.).

Tabela 75.

Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia *może* być zastosowana – wariant 1

Populacja		Wartość minimalna [źródło]	Wartość maksymalna [źródło]
A	Liczba żyjących pacjentów ze szpiczakiem mnogim w Polsce	8 000 [93]	10 000 [94]
B	Liczba żyjących pacjentów z nierozpoznanym szpiczakiem mnogim w Polsce	2 500 [95]	3 000 [95]
C	Liczba żyjących pacjentów z rozpoznanym szpiczakiem mnogim w Polsce	5 000 [A <sub>min</sub> -B <sub>max</sub> ]	7 500 [A <sub>max</sub> -B <sub>min</sub> ]
D	Roczna liczba zachorowań (pacjenci nowozdiagnozowani)	1 150 [55]*	1 500 [70]
E	Pozostali pacjenci [C-D]	3 500 [C <sub>min</sub> -D <sub>max</sub> ]	6 350 [C <sub>max</sub> -D <sub>min</sub> ]
F	Pacjenci nowozdiagnozowani, nie kwalifikujący się do przeszczepienia szpiku kostnego	850 [Tabela 72]*	1 100**
G	Razem (wskazanie I z ChPL [F] + wskazanie II z ChPL [E])	4 350	7 450

\* – wartości zaokrąglone

\*\* – obliczono proporcjonalnie w stosunku do oszacowania minimalnego

Tabela 76.

Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia *może* być zastosowana – wariant 2

Populacja		Wartość [źródło]
█	██	██████
█	██	██████
█	██	██████████
█	████████████████████	██████

\* – wartości zaokrąglone



Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia *może* być zastosowana wynosi [REDACTED]

Obecnie preparat Velcade® jest stosowany w Polsce w ramach programu lekowego *Leczenie szpiczaka mnogiego plazmocytowego (ICD-10 C90)* [23]. Zgodnie z informacjami otrzymanymi bezpośrednio od producenta leku, szacunkowa liczba pacjentów, którzy rozpoczęli terapię bortezomibem [REDACTED] (chorzy z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim objęci leczeniem zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego). W związku z powyższym można przyjąć, że roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi [REDACTED] w zależności od liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia w programie.

Tabela 77.

Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Populacja	Wartość [źródło]
[REDACTED]	[REDACTED]

W niniejszej analizie badano konsekwencje finansowe podjęcia decyzji o refundacji bortezomibu w leczeniu pierwszej linii szpiczaka mnogiego. Rozpatrywano wpływ refundacji preparatu Velcade® w ramach programu lekowego na budżet NFZ w wybranych subpopulacjach, w których występuje podwyższone ryzyko szybkiego rozwoju choroby (zła prognoza dotycząca przeżywalności). W badaniu [REDACTED] badano skuteczność bortezomibu w następujących grupach pacjentów:

▶ [REDACTED]

▶ [REDACTED]

▶ [REDACTED]

W *Analizie efektywności klinicznej bortezomibu (VELCADE®) podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w terapii I rzutu szpiczaka* [REDACTED]

[REDACTED] przedstawiono dowody świadczące o braku różnic w skuteczności bortezomibu [REDACTED] (równe lub zbliżone odsetki odpowiedzi na leczenie, przeżycie całkowite oraz czas do osiągnięcia progresji), co dowodzi faktu, że preparat Velcade® może być efektywnie stosowany w tak określonych subpopulacjach.

[REDACTED]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 80.

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Tabela 81.

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

Tabela 82.

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

### 3.5. Udziały w rynku

Ponieważ obecnie preparat Velcade® nie jest refundowany w Polsce w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego, przyjęto, że w scenariuszu istniejącym schemat VMP ma zerowy udział w rynku (bortezomib stosuje się jedynie u pacjentów włączonych do badań klinicznych). Wielkości udziałów w rynku oszacowano na podstawie informacji uzyskanych od eksperta klinicznego. Odsetki występujące w scenariuszu istniejącym zostały przedstawione w Tabeli 83 – przeanalizowano w niej udziały poszczególnych rodzajów terapii w grupach wyodrębnionych według wieku pacjentów i stopnia wydolności nerek.



[Redacted text block]

Udziały w rynku w sytuacji braku obecności schematu VMP na rynku, dla poszczególnych grup pacjentów oszacowano na podstawie opinii eksperta klinicznego [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[Redacted]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[Redacted]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[Redacted]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[Redacted]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[Redacted]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]

Sposób przejęcia rynku oszacowano przy przyjęciu następujących założeń:

➤ [Redacted text block]

➤ [Redacted text block]

➤ [Redacted text block]



[Redacted text block]

Udziały w rynku w sytuacji wprowadzenia refundacji preparatu Velcade® w ramach programu lekowego, w podziale na poszczególne subpopulacje, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 85.  
Scenariusz nowy – udziały w rynku

[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■

Graficzne przedstawienie zmian wielkości udziałów w rynku przed i po wprowadzeniu refundacji preparatu Velcade®, dla dwóch wyróżnionych subpopulacji, przedstawiono poniżej:

[Redacted header text]



[Redacted main text block]

[Redacted main text block]



Liczba pacjentów leczonych każdą z interwencji w scenariuszu istniejącym i nowym została przedstawiona w rozdziale Zużycie zasobów.

### 3.6. Dane kosztowe

W analizie wpływu na budżet refundacji preparatu Velcade® w ramach programu lekowego uwzględniono koszty obejmujące:

- Diagnostykę szpiczaka mnogiego,
- Terapię pierwszego rzutu (koszt leków),
- Leczenie działań niepożądanych,
- Monitorowanie choroby (w czasie przyjmowania chemioterapii oraz w okresie remisji choroby),
- Terapię drugiego rzutu.

Pominięto koszty niemedyczne i pośrednie (rent, zasiłków i innych form opieki społecznej), z powodu braku oszacowań pozwalających uwzględnić różnice w tych kosztach przy zastosowaniu terapii z udziałem bortezomibu.

#### 3.6.1. Koszty diagnostyki szpiczaka mnogiego

Kalkulację kosztów badań diagnostycznych szpiczaka mnogiego przeprowadzono w analizie koszty-użyteczność. W niniejszym opracowaniu została ona opisana w rozdziale Koszty diagnostyki i monitorowania terapii. Poniżej w formie tabelarycznej zaprezentowano całkowite koszty diagnostyki z perspektywy NFZ.

Tabela 86.

**Łączne koszty badań diagnostycznych**

Łączny koszt diagnostyki (bez badania cytogenetycznego) [PLN]	Łączny koszt diagnostyki (z badaniem cytogenetycznym) [PLN]
990,84	1 491,24

W analizie podstawowej koszt diagnostyki szpiczaka mnogiego wynosi 990,84 PLN. W analizie wrażliwości rozpatrywano wariant, zgodnie z którym u każdego z nowozdiagnozowanych pacjentów przeprowadza się badanie cytogenetyczne (obecnie taka sytuacja nie występuje), należy jednak zauważyć, że dodatkowy koszt wpłynie wyłącznie na całkowite wydatki w obu scenariuszach analizy, podczas gdy wielkość wydatków inkrementalnych pozostanie bez zmian.



### 3.6.2. Koszty terapii pierwszego rzutu

W celu oszacowania średniego kosztu terapii stosowanych w I rzucie leczenia, w analizie wpływu na budżet koszty każdej z czterech wyróżnionych kategorii terapii oszacowano na podstawie kalkulacji kosztów schematów (lub schematu) leczenia charakterystycznych dla danej grupy (założenie konsultowane z ekspertem klinicznym). Poniżej przedstawiono wybrane schematy.

Tabela 87.

Schematy leczenia reprezentujące daną grupę terapii stosowanych w I rzucie leczenia

Terapia I rzutu	Schemat leczenia reprezentujący daną grupę	Sposób kalkulacji kosztów dla danej grupy	Źródło danych o dawkowaniu schematu
Terapia z udziałem bortezomibu	Bortezomib + melfalan + prednizon (VMP)	= koszt VMP	[REDACTED]
Terapia z udziałem talidomidu	Melfalan + prednizon + talidomid (MPT)	= koszt MPT	[REDACTED]
Klasyczna chemioterapia	Melfalan + prednizon (MP)	= średnia arytmetyczna kosztów MP i VMBCP	[REDACTED]
	Winkrystyna + melfalan + karmustyna + cyklofosfamid + prednizon (VMBCP)		[REDACTED]
Kortykoterapia	Deksametazon [monoterapia] (Dex)	= średnia arytmetyczna kosztów Dex i P	[REDACTED]
	Prednizon [monoterapia] (P)		[REDACTED]

\* – na podstawie *Palumbo 2006* [11]

#### 3.6.2.1 Koszty schematu VMP

Kalkulację kosztów terapii schematem VMP w pierwszym rzucie leczenia szpiczaka mnogiego przeprowadzono w analizie koszty–użyteczność (w niniejszym opracowaniu została ona opisana w rozdziale Analiza kosztów). W analizie wpływu na budżet uwzględniono zapisy Art. 75. Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [92], zgodnie z którymi wartość urzędowej marży hurtowej w latach 2012 -2014 ulega zmianie. Dla pierwszego roku refundacji przyjęto obecnie obowiązujące ceny bortezomibu (z poziomem marży hurtowej 7%, na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. [23]). Dla drugiego roku refundacji założono poziom marży hurtowej w wysokości 6% obecnej ceny zbytu (zgodnie z Ustawą o refundacji leków [92] ustalony dla 2013 roku). Zestawienie kosztów fiolek zawierających bortezomib zostało zaprezentowane w tabeli poniżej.



Tabela 88.  
Zestawienie kosztów preparatu Velcade®

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

Szczegółowa kalkulacja kosztów terapii schematem VMP została przeprowadzona w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do bieżącej analizy.

Obecnie bortezomib należy do grupy leków dostępnych w ramach programu lekowego, w ramach odrębnej grupy limitowej 1054.0, *Bortezomib* (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. [23]). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.6.2.2 Koszty pozostałych schematów stosowanych w I linii leczenia

Kalkulację kosztów terapii schematem MP oraz prednizonem, stosowanymi w pierwszym rzucie leczenia szpiczaka mnogiego przeprowadzono w analizie koszty-żyteczność (w niniejszym opracowaniu została ona opisana w rozdziale Analiza kosztów).

Dawkowanie schematu zawierającego melfalan, prednizon i talidomid (MPT) zaczerpnięto z *Zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej* [70] i przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 89.

Schemat dawkowania MPT na podstawie *Zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej* [70]

Substancja	Wielkość dawki/podanie	Długość cyklu	Ilość podań na cykl
Melfalan	4 mg/m <sup>2</sup> [p.o.]	28 dni	7
Prednizon	40 mg/m <sup>2</sup> [p.o.]		7
Talidomid	100 mg [p.o.]		28

Dawkowanie schematu zawierającego winkrystynę, melfalan, karmustynę, cyklofosfamid i prednizon (VMBCP) zaczerpnięto z *Zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej* [70] i przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 90.

Schemat dawkowania VMBCP na podstawie *Zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej* [70]

Substancja	Wielkość dawki/podanie	Długość cyklu	Ilość podań na cykl
Winkrystyna	2 mg [i.v.]	28 dni	1
Karmustyna	1mg/kg [i.v.]		1
Cyklofosfamid	10 mg/kg [i.v.]		1
Melfalan	0,1 mg/kg [p.o.]		7
Prednizon	1md/kg [p.o.]		7
Mesnum	250 mg/m <sup>2</sup> [i.v.]		1

Dawkowanie schematu deksametazonu w monoterapii (Dex) zaczerpnięto z badania *Rajkumar 2008* [48] i przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 91.

Schemat dawkowania Dex na podstawie badania *Rajkumar 2008* [48]

Substancja	Wielkość dawki/podanie	Długość cyklu	Ilość podań na cykl
Deksametazon: cykl 1-4	40 mg [p.o.]	28 dni	12
Deksametazon: cykl 5 i kolejne	40 mg [p.o.]		4

Koszty jednostkowe melfalanu, prednizonu, talidomidu, winkrystyny i deksametazonu zostały oszacowane w analizie koszty-żyteczność (rozdział Analiza kosztów). Ceny mesnum oraz cyklofosfamidu stosowanego w podaniu dożylnym określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. [23]. Koszt preparatów Endoxan i Uromitexan zawierających odpowiednio cyklofosfamid i mesnum został zaprezentowany w tabeli poniżej.



Tabela 92.  
Zestawienie kosztów preparatów Endoxan i Uromitexan

Preparat	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Endoxan, proszek do sporz. roztworu do wstrzykiwan, 1 g, 1 fiol.s.subs.	54,96	58,81	58,81	0,00
Uromitexan, roztwór do wstrzykiwan, 100 mg/ml, 15 amp. a 4 ml	201,10	215,18	215,18	0,00

Na podstawie schematu dawkowania terapii VMBCP przedstawionego w Tabeli 90 oszacowano całkowite zużycie mesnum oraz cyklofosfamidu na pojedynczą dawkę substancji:

- Podanie 10 mg/kg cyklofosfamidu przy założeniu średniej masy ciała 70 kg oznacza jednorazowe zużycie 700 mg substancji, co wiąże się z wykorzystaniem jednej fiolki preparatu Endoxan o zawartości 1000 mg substancji,
- Dawka mesnum 250 mg/m<sup>2</sup> przy założeniu średniej powierzchni ciała 1,7 m<sup>2</sup> oznacza jednorazowe zużycie 425 mg mg substancji, co wiąże się z wykorzystaniem dwóch ampułek o zawartości 400 mg preparatu Uromitexan.

Kalkulację kosztów leczenia cyklofosfamidem oraz mesnum przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 93.  
Kalkulacja kosztów cyklofosfamidu oraz mesnum przypadających na jedno podanie leku

Substancja	Koszt 1mg substancji [PLN, perspektywa NFZ]	Liczba mg/ podanie	Koszt/ podanie [PLN]
Cyklofosfamid	0,059	1 000	58,81
Mesnum	0,036	800	28,69

Zgodnie z Zarządzeniem nr 43/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 13 lipca 2012 r. [91] preparaty zawierające karmustynę sprowadzane są na rynek polski z zagranicy na podstawie decyzji Ministra Zdrowia wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo Farmaceutyczne (import docelowy). Koszt stosowania karmustyny oszacowano na podstawie *Katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia* (Załącznik nr 1t do Zarządzenia nr 43/2012/DGL Prezesa NFZ [91]). W obliczeniach przyjęto cene punktu w wysokości 52 PLN. Tabela poniżej zestawia wycenę oraz wartość punktową świadczenia obejmującego: procedurę podania leku i koszt otrzymanej przez pacjenta substancji czynnej.





Tabela 94.  
Kalkulacja kosztów jednostkowych karmustyny

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktowa [PLN]	Koszt podania 100 mg substancji [PLN]
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Carmustinum) – 100 mg	4,5015	52,00	234,08

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację całkowitego kosztu 1 cyklu terapii MTP, VMBCP oraz Dex.

Tabela 95.  
Koszt całkowity 1 cyklu chemioterapii schematami MPT, VMBCP oraz Dex

\*\* – podanie dawki 6,8 mg melfalanu wiąże się ze zużyciem 8 mg preparatu Alkeran (4 tabletki po 2 mg),

\*\*\* – podanie dawki 700 mg cyklofosfamidu wiąże się ze zużyciem 1000 mg preparatu Endoxan,

\*\*\*\* – podanie dawki 7 mg melfalanu wiąże się ze zużyciem 8 mg preparatu Alkeran (4 tabletki po 2 mg),

\*\*\*\*\* – podanie dawki 425 mg mesnum wiąże się ze zużyciem 800 mg preparatu Uromiteksan (2 ampułki 400 mg)

\*\*\*\*\* – koszt średni, przyjęto dawkę 320 mg/cykl.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednego cyklu leczenia schematami stosowanymi w terapii I rzutu szpiczaka mnogiego.



Tabela 96.

Koszt całkowity 1 cyklu chemioterapii schematami stosowanymi w I rzucie leczenia szpiczaka mnogiego

Terapia I rzutu		Koszt/ cykl [PLN]	Długość cyklu [tygodnie]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.6.3. Koszty leczenia działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono założenia przyjęte przy oszacowaniu kosztów leczenia działań niepożądanych.



Tabela 97.

Schematy leczenia reprezentujące daną grupę terapii stosowanych w I rzucie leczenia przy oszacowaniu kosztów leczenia działań niepożądanych

Terapia I rzutu	Schemat leczenia reprezentujący daną grupę	Źródło danych o częstości występowania działań niepożądanych
Terapia z udziałem bortezomibu	VMP	[REDACTED]
Terapia z udziałem talidomidu	MPT	<i>Palumbo 2006 [11] i Facon 2007 [10] /średnia ważona/</i>
Klasyczna chemioterapia	MP	[REDACTED]
Kortykoterapia	Dex	<i>Rajkumar 2008 [48]</i>

Kalkulację kosztów leczenia działań niepożądanych schematów [REDACTED] szpiczaka mnogiego przeprowadzono w analizie koszty-użyteczność (w niniejszym opracowaniu została ona opisana w rozdziale Koszt leczenia działań niepożądanych).

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych dla schematów MPT i Dex wraz z kalkulacją całkowitego kosztu leczenia powikłań (koszty jednostkowe leczenia poszczególnych działań niepożądanych oszacowano w rozdziale Koszt leczenia działań niepożądanych; koszty całkowite leczenia poszczególnych działań niepożądanych obliczono jako iloczyn kosztu jednostkowego leczenia danego działania niepożądane oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiło dane powikłanie).

Tabela 98.

Koszty leczenia działań niepożądanych w grupach leczonych schematami MPT i Dex

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



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

Poniżej, w formie tabelarycznej zaprezentowano zbiorcze zestawienie całkowitych kosztów leczenia działań niepożądanych terapii VMP, MP, MPT oraz Dex z perspektywy NFZ.

Tabela 99.

Łączne koszty [REDACTED]

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

#### 3.6.4. Koszty monitorowania terapii

Kalkulację kosztów monitorowania terapii szpiczaka mnogiego przeprowadzono w analizie koszty–użyteczność (w niniejszym opracowaniu została ona opisana w rozdziale Koszty diagnostyki i monitorowania terapii). Poniżej w formie tabelarycznej zaprezentowano zbiorcze zestawienie kosztów monitorowania leczenia szpiczaka mnogiego w czasie przyjmowania chemioterapii oraz w okresie remisji choroby z perspektywy NFZ.



Tabela 100.  
Koszty monitorowania terapii

Monitorowanie terapii	Terapia	Koszt monitorowania /cykl [PLN]	Koszt biopsji szpiku kostnego [PLN]
W czasie przyjmowania chemioterapii	Z udziałem bortezomibu	208,00	-
	Z udziałem talidomidu, klasyczna chemioterapia, kortykoterapia	70,28	-
W okresie remisji choroby		35,14*	780,00**

\* – w przeliczeniu na cykl długości 6 tygodni

\*\* – koszt ponoszony tylko 1 raz po zakończeniu leczenia

### 3.6.5. Koszty terapii drugiego rzutu

W tabeli poniżej przedstawiono założenia przyjęte przy oszacowaniu kosztów terapii drugiego rzutu.

Tabela 101.  
Schematy leczenia reprezentujące daną grupę terapii stosowanych w II rzucie leczenia

Terapia II rzutu	Schemat leczenia reprezentujący daną grupę	Źródło danych o dawkowaniu schematu
Terapia z udziałem bortezomibu	Bortezomib + deksametazon (Vel + Dex)	<i>Richardson 2005 [72]</i>
Terapia z udziałem talidomidu	Cyklofosfamid + talidomid + deksametazon (CTD)	<i>Dmoszyńska 2010 [73]</i>
Klasyczna chemioterapia	Jak w pierwszym rzucie leczenia	Jak w pierwszym rzucie leczenia
Kortykoterapia	Deksametazon w wysokich dawkach (HDD)	<i>Richardson 2005 [72]</i>

Kalkulację kosztów terapii drugiego rzutu szpiczaka mnogiego przeprowadzono w analizie koszty–użyteczność (została ona opisana w rozdziale Koszty terapii drugiego i trzeciego rzutu). Koszty jednostkowe związane z tym leczeniem jak również kalkulacja kosztów całkowitych, znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym programu MS Excel, na podstawie którego tworzono analizę wpływu na budżet.

W tabeli poniżej przedstawiono zbiorcze zestawienie kosztów leczenia terapiami II rzutu na przypadających na jeden cykl.



Tabela 102.  
Koszty jednego cyklu leczenia schematami stosowanymi w II rzucie terapii

Terapia II rzutu	Koszt 1 cyklu leczenia [PLN]	Długość cyklu [tygodnie]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi schematami w II rzucie przedstawiono w analizie koszty-użyteczność, rozdział Opis modelu.

### 3.7. Dane kliniczne

W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane z randomizowanych badań klinicznych w celu oszacowania średniego czasu trwania poszczególnych terapii, średniego czasu rozpoczęcia terapii II rzutu, oraz odsetka żyjących pacjentów w momencie wystąpienia progresji choroby oraz początku terapii II rzutu.

W tabeli poniżej przedstawiono założenia przyjęte przy oszacowaniu powyżej wymienionych parametrów klinicznych.

Tabela 103.  
Schematy leczenia reprezentujące daną grupę terapii stosowanych w I rzucie leczenia (dane kliniczne)

Terapia I rzutu	Schemat leczenia reprezentujący daną grupę
Terapia z udziałem bortezomibu	VMP
Terapia z udziałem talidomidu	MPT
Klasyczna chemioterapia	MP
Kortykoterapia	Dex

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Średni czas trwania terapii MPT oszacowano na podstawie badań *Facon 2007* [10], *Palumbo 2006* [11] oraz *Hulin 2009* [83], w których mediana długości leczenia wyniosła odpowiednio 11, 9,6 i 13,5 miesięcy (w analizie przyjęto wartość średnią z powyższych publikacji, ważoną wielkością występujących w nich grup pacjentów – 11,1 miesiąca). Średni




czas trwania terapii monoterapii deksametazonem zaczerpnięto z badania *Rajkumar 2008* [48] (6,4 cykli o długości 28 dni). Wartości przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 104.  
Średni czas trwania terapii pierwszego rzutu

Interwencja	Średni czas trwania terapii pierwszego rzutu [lata]	Średni czas trwania terapii pierwszego rzutu [dni]
VMP	2,34	855
MP	1,60	584
MPT	2,06	751
Dex	0,54	198

\* – wartości (11,1 miesięcy oraz 6,4 cykli o długości 28 dni) przeliczone na cykle o długości 6 tygodni

Średni czas rozpoczęcia terapii II rzutu zidentyfikowano na podstawie danych z badań:

- 
- *Palumbo 2008* [84] – dla pacjentów leczonych schematem MPT (wykorzystano parametr średni do wystąpienia progresji [TTP]),
- *Rajkumar 2008* [48] – dla pacjentów leczonych schematem Dex (wykorzystano parametr średni do wystąpienia progresji [TTP]).

Zestawienie średnich czasów rozpoczęcia terapii II rzutu zamieszczono poniżej.

Tabela 105.  
Średnie czasy rozpoczęcia terapii II rzutu

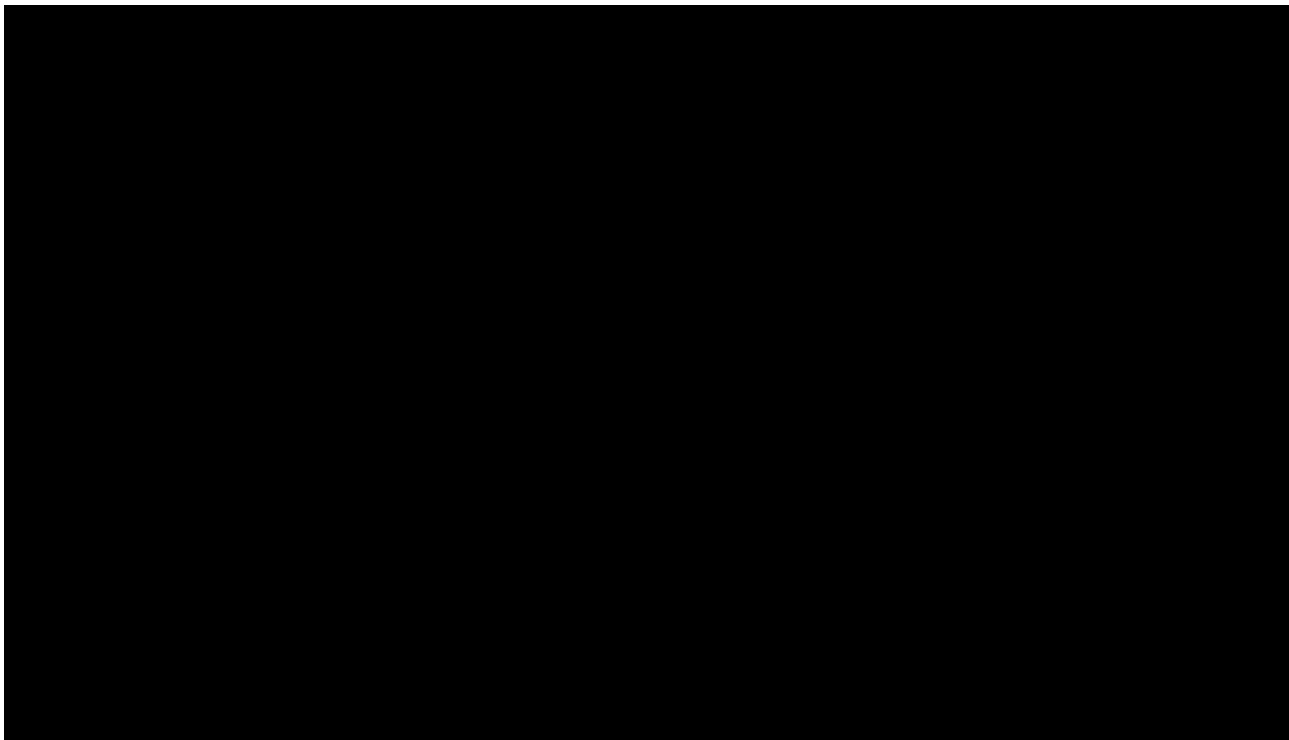
Interwencja	Średni czas rozpoczęcia terapii II rzutu [lata]	Średni czas rozpoczęcia terapii II rzutu [dni]
VMP	2,34	855
MP	1,60	584
MPT	2,06	751
Dex	0,54	198

Dysponując danymi o średnim czasie trwania poszczególnych terapii oraz rozpoczęcia leczenia II rzutu obliczono długość leczenia pierwszego rzutu oraz okresu bez nawrotu choroby w pierwszym i drugim roku od rozpoczęcia leczenia. Wyniki przedstawiono poniżej, w formie graficznej.



Rysunek 16.

Długości poszczególnych etapów terapii szpiczaka mnogiego w czasie pierwszych dwóch lat od rozpoczęcia terapii



W analizie wpływu na budżet uwzględniono również śmiertelność pacjentów. Do oszacowania liczby żyjących pacjentów z grup [redacted] oraz rozpoczęcia terapii II rzutu, wykorzystano wartości całkowitego przeżycia, występujące w modelu *BESTFIRST v4 (beta) – Bortezomib Economic and Survival Trends for FIRST-line Treatment of Multiple Myeloma* [15]. Dla chorych leczonych schematem MPT wartości odczytano z pierwotnej wersji modelu (z okresu przez dostosowaniem do warunków polskich). Na podstawie badania *Facon 2006* [85] [redacted], a następnie odczytano szukane wartości z modelu [15]. W tabeli poniżej zamieszczono otrzymane odsetki pacjentów.

Tabela 106.

Dane o przeżyciu całkowitym wykorzystane w analizie wpływu na budżet

Interwencja	Odsetek żyjących pacjentów w czasie zakończenia terapii I rzutu	Odsetek żyjących pacjentów w czasie wystąpienia nawrotu choroby
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]





W analizie założono średni czas trwania terapii drugiego rzutu wynoszący 5,8 miesiący (około 176 dni) na podstawie publikacji *Ghatnekar 2008* [64].

[Redacted text block]

### 3.8. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 3.8.1. Zużycie zasobów

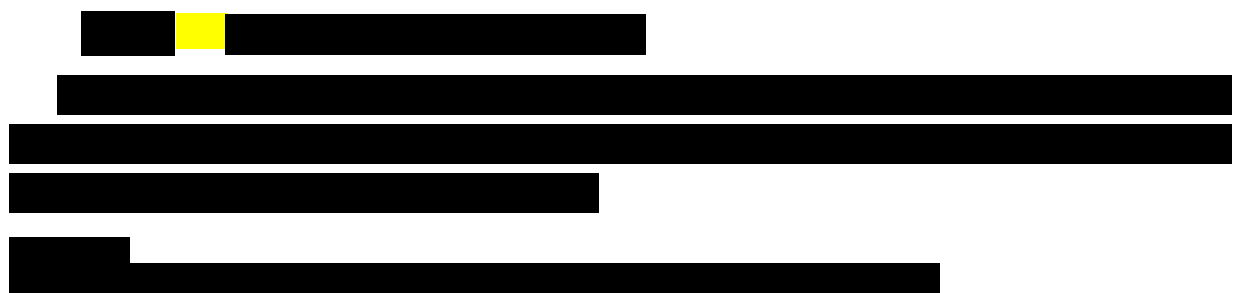
Zużycie zasobów w niniejszej analizie przedstawiono jako liczbę pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych poszczególnymi typami chemioterapii. Uwzględniono podział populacji docelowej na podgrupy:



Zużycie zasobów przedstawione zostało dla dwu scenariuszy: istniejącego i nowego.

W analizie założono, że liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia terapią pierwszej linii będzie taka sama w pierwszym i drugim roku analizy (dla obu lat przyjęto ten sam wskaźnik zapadalności).

Dane w poniższych tabelach zaprezentowano po dokonaniu zaokrągleń do liczb całkowitych (operacja taka była konieczna, aby uniknąć problemów z określeniem ilości pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami).



[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	1	2	3	4	5
[Redacted]	2	3	4	5	6



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



### 3.8.2. Wydatki z budżetu NFZ

#### 3.8.2.1 Koszty przypadające na 1 pacjenta

Średnie wielkości kosztów związanych ze stosowaniem poszczególnych terapii przypadające na 1 pacjenta zostały przedstawione w poniższych tabelach:

Tabela 114.

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 115.  
Średnie koszty na jednego pacjenta w 2. roku

Terapia	Koszty 2 rok [PLN]		
	Monitorowanie po zakończeniu terapii I rzutu	Terapia II rzutu	Monitorowanie + monitorowanie po zakończeniu terapii II rzutu
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Tabela 116.  
Koszty leczenia preparatem Velcade® na pacjenta

Kategoria	Koszty [PLN, 2012]	Koszty [PLN, 2013]
Lek	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty leczenia preparatem Velcade® po wprowadzeniu refundacji bortezomibu w ramach programu lekowego wynoszą [REDACTED] jednego pacjenta (wartość przyjęta dla pierwszego roku analizy wpływu na budżet) [REDACTED] (wartość przyjęta dla drugiego roku analizy wpływu na budżet).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] %



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Terapia					

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	[PLN]		

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		

[Redacted]  
 [Redacted] Oszczędności po wprowadzeniu refundacji bortezomibu pojawiają się w leczeniu działań niepożądanych, leczeniu II rzutu, monitorowaniu pacjentów po zakończeniu terapii I rzutu oraz monitorowaniu po zakończeniu terapii II rzutu.

[Redacted]  
 [Redacted]  
 [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]  
 [Redacted]  
 [Redacted]  
 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]						
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



	+				

[Redacted text block]

	+					

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 132.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]						
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]						
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Terapia	[REDACTED]				
	+	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]						
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





Terapia	[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		

[Redacted text]

Tabela 146.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]						
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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





[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text with yellow highlights]

[Redacted text with yellow highlights]

[Redacted text with yellow highlights]

[Redacted text with yellow highlights]





[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]						
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]						
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]						
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Terapia	[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





Tabela 178.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 179.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]						
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]						
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

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

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]						
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]						
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.8.4. Analiza scenariuszy skrajnych

W analizie scenariuszy skrajnych badano wpływ zmian parametrów bezpośrednio związanych ze stosowaniem preparatu Velcade® na wyniki analizy.

W scenariuszu optymistycznym (minimalnym), który generuje najmniejsze wydatki z budżetu NFZ założono, że VMP przejmuje o połowę mniej udziałów w rynku w stosunku do wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym oraz krótszy czas trwania terapii bortezomibem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniżej przedstawione zostały wyniki scenariuszy skrajnych dla wszystkich badanych w analizie populacji.



### 3.8.4.1 Scenariusz optymistyczny (minimalny)

W poniższej tabeli znajdują się wyniki analizy wpływu na budżet dla założeń przyjętych w scenariuszu optymistycznym.

Tabela 193.  
Scenariusz optymistyczny

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





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

### 3.8.4.2 Scenariusz pesymistyczny (maksymalny)

W poniższej tabeli znajdują się wyniki analizy wpływu na budżet dla założeń przyjętych w scenariuszu pesymistycznym.

[REDACTED]

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

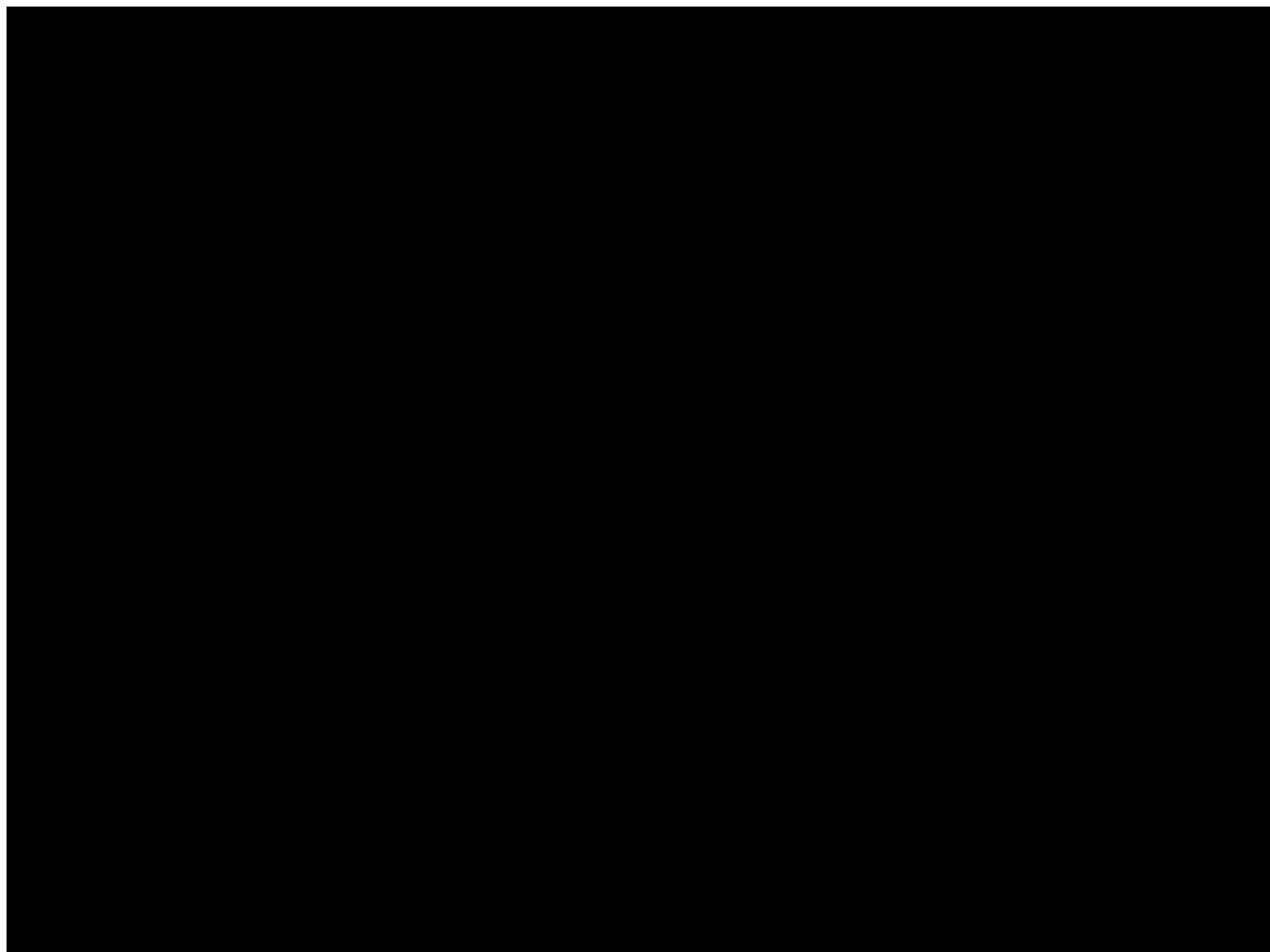
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

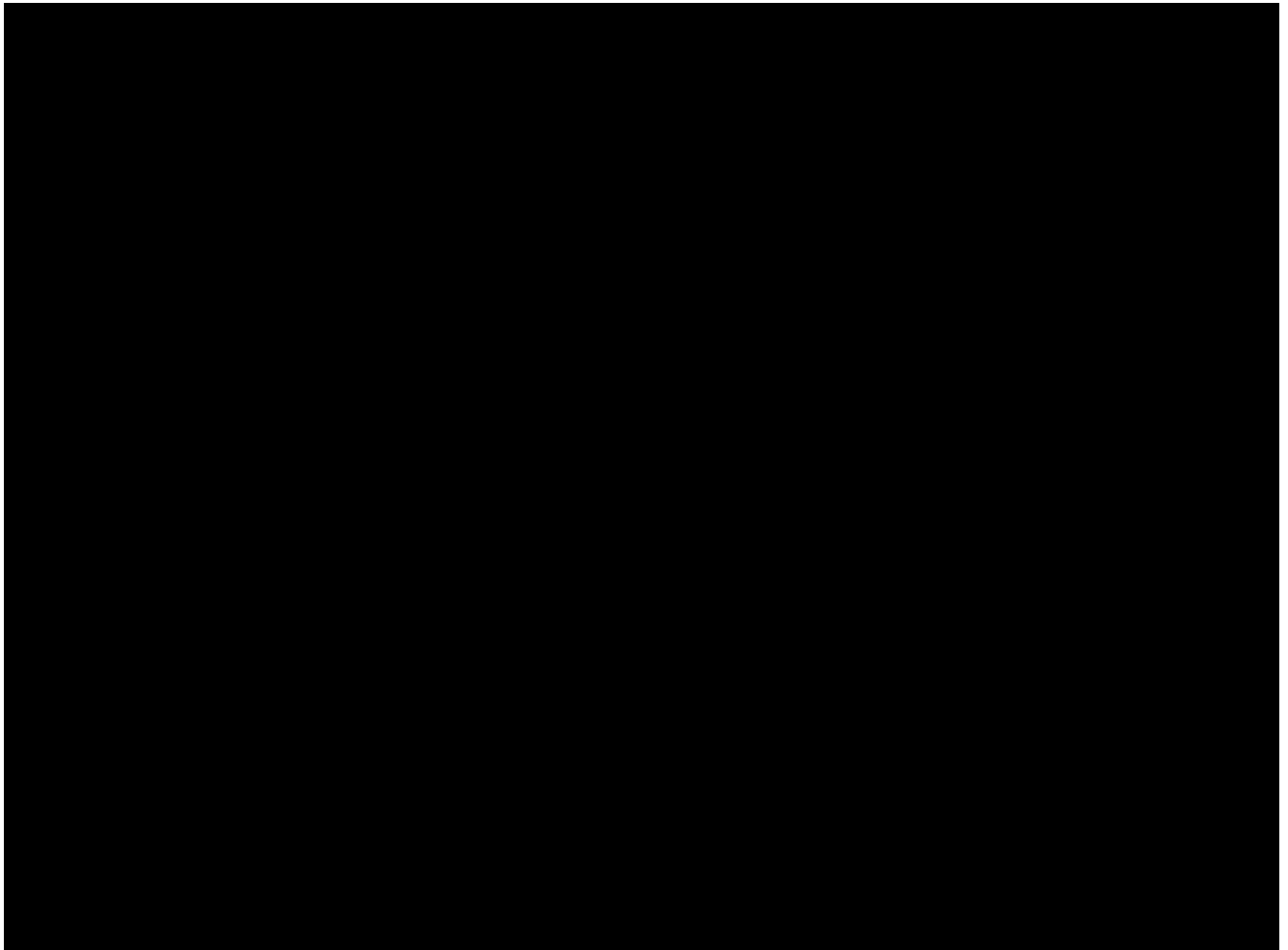
Graficzna prezentacja wyników analizy scenariuszy skrajnych została przedstawiona na poniższych rysunkach.

Rysunek 19.





Rysunek 20.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]



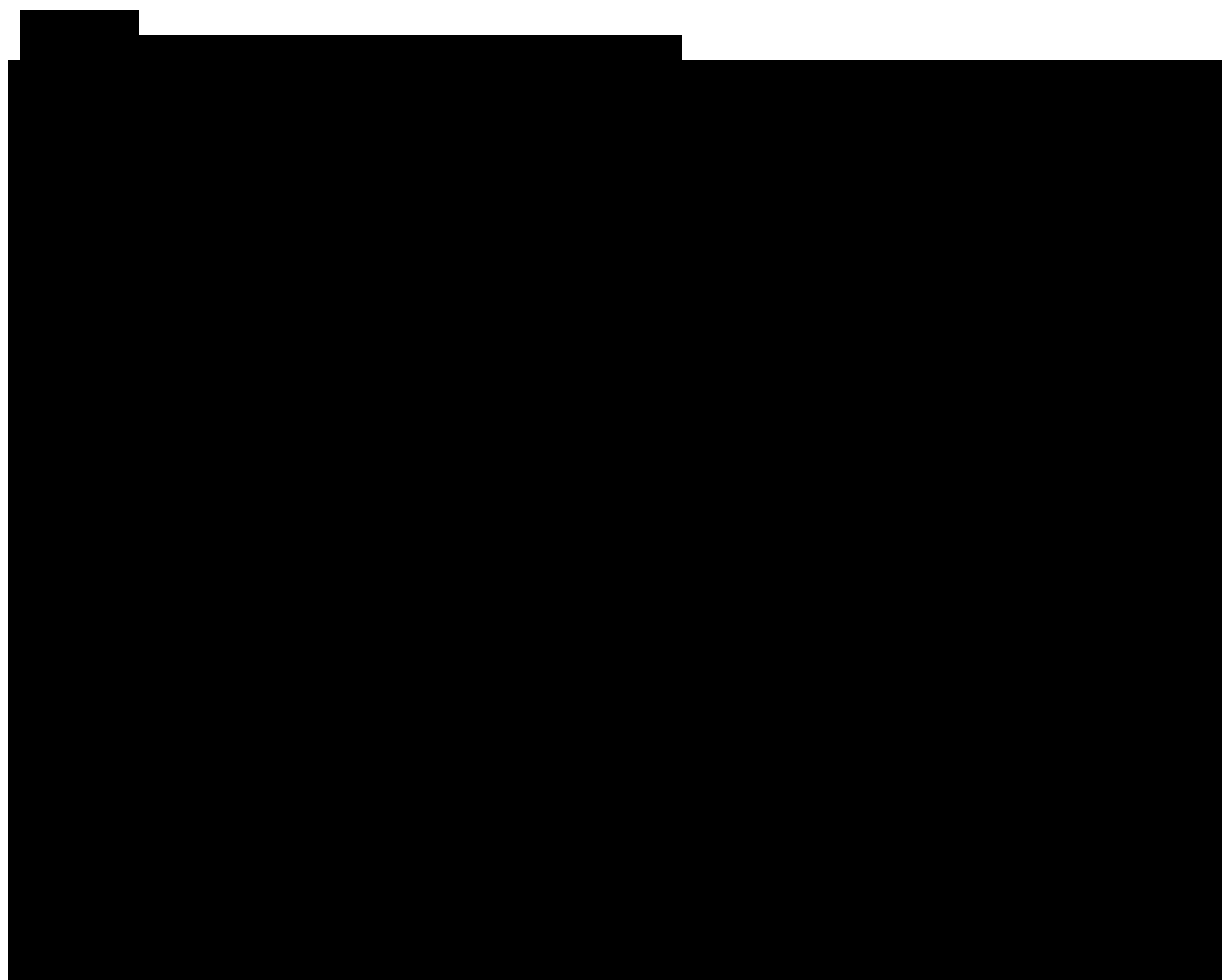
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]





### 3.8.6. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości badano wpływ zmiany parametrów analizy na uzyskane wyniki. Poniższa tabela zawiera zestawienie wykorzystanych w jednoczynnikowej w analizie wrażliwości parametrów wraz z ich krótkim opisem.

Tabela 197.  
Wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz do analizy wrażliwości
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-



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

[REDACTED]





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text with yellow highlights]

[Redacted text with yellow highlights]

[Redacted text]

[Redacted text]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 202.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text with yellow highlights]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.9. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Nie stwierdzono, aby pozytywna decyzja odnośnie refundacji preparatu Velcade® w ramach programu lekowego miała wpływ na wydatki płatnika publicznego w sektorach innych niż ochrony zdrowia. Obecnie leczenie bortezomibem w Polsce jest refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego plazmocytoowego (ICD-10 C90)”, dlatego pozytywna decyzja odnośnie finansowania bortezomibu nie będzie wymagać dodatkowego przeszkolenia personelu medycznego oraz zmian wytycznych klinicznych (dla omawianych w analizie subpopulacji *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego z 2009 roku* [70] wymieniają bortezomib jako substancję wskazaną do stosowania). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]).



### 3.10. Aspekty etyczne i społeczne

Szpiczak mnogi jest nowotworem złośliwym, charakteryzującym się patologicznym rozrostem komórek plazmatycznych w szpiku kostnym [62].

Główne cechy szpiczaka mnogiego wynikają z postępującego gromadzenia się patologicznych komórek w obrębie szpiku kostnego powodując zakłócenie prawidłowej jego funkcji, najczęściej poprzez niedokrwistość, uszkodzenie otaczających kości, blokowanie prawidłowej czynności immunologicznej w postaci zmniejszenia stężenia immunoglobulin i zwiększenia podatności na zakażenia oraz uwalnianie białka monoklonalnego do krwi, powodując zespół nadlepkkości [2].

Rozwój szpiczaka mnogiego prowadzi do postępującej destrukcji układu kostnego, złamań patologicznych, hiperkalcemii, niedokrwistości i niewydolności nerek [62]. Pomimo to, choroba może pozostawać bezobjawowa przez wiele lat [2, 3], a przez to często wykrywana jest w wysokim stadium zaawansowania [62].

Szpiczak mnogi jest drugim co do częstości występowania nowotworem układu krwiotwórczego i chłonnego, stanowiąc jednocześnie około 20% wszystkich chłoniaków złośliwych [61]. Badania z ostatnich lat dowodzą, że częstość występowania choroby wzrasta. Zauważalna jest również tendencja do obniżenia średniej wieku w chwili rozpoznania choroby [61].

Głównym celem leczenia szpiczaka mnogiego, podobnie jak innych nowotworów, jest zahamowanie rozwoju choroby. Jednak w przypadku szpiczaka mnogiego całkowite wyleczenie możliwe jest jedynie u niewielkiej liczby pacjentów kwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego [3]. W pozostałych przypadkach celem terapii jest wydłużenie i poprawa jakości życia chorych [63].

W ciągu minionych 10 lat poczyniono znaczne postępy w poznaniu oraz zrozumieniu biologii patologicznych komórek plazmatycznych. To z kolei przełożyło się na licznosc badań klinicznych dotyczących terapii skierowanych z zastosowaniem nowych leków, wśród nich bortezomibu (preparat Velcade®) [5]. Lek ten wskazany jest do stosowania [6]:

- w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego;
- w monoterapii do leczenia pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden program leczenia i u których zastosowano już transplantacje szpiku lub się do takiego leczenia nie kwalifikują.



Zastosowanie leczenia z udziałem bortezomibu u pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim może wpłynąć na wydłużenie życia chorych, co zostało udowodnione w randomizowanym badaniu [58] włączonym do analizy efektywności klinicznej [58]. Leczenie populacji docelowej bortezomibem jest związane z późniejszym wystąpieniem progresji choroby oraz zmniejszeniem szansy jej wystąpienia. Analiza przeprowadzona w populacji [redacted]

Analiza efektywności klinicznej [58] potwierdza również bezpieczeństwo stosowania bortezomibu w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia takich zdarzeń jak zgon, anemia bądź rezygnacja z leczenia w porównaniu z terapią z udziałem jedynie melfalanu i prednizonu. Jednocześnie należy pamiętać, iż leczenie z udziałem bortezomibu jest związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych oraz związanych z układem pokarmowym nerwowym.

Preparat Velcade® posiada co najmniej taką samą skuteczność jak inne leki przeciwko szpiczakowi mnogiemu: talidomid i lenalidomid. Ponadto bortezomib wykazuje następujące istotne profity w stosunku do talidomidu i lenalidomidu [49]:

- Preparat Velcade® może być z powodzeniem stosowany w grupie pacjentów z niewydolnością nerek;
- Z powodu poważnych działań teratogennych stosowanie talidomidu musi być ściśle kontrolowane; leczenie bortezomibem nie wymaga dodatkowej kontroli poza standardową, prowadzoną w chemioterapii;
- Neuropatia obwodowa związana z leczeniem bortezomibem jest odwracalna i może być kontrolowana poprzez modyfikację dawki leku; w przeciwieństwie do terapii z udziałem talidomidu stosowanie preparatu Velcade® nie pociągga za sobą ryzyka wystąpienia zakrzepicy;
- Obciążenie organizmu leczeniem bortezomibem może zostać zredukowane poprzez przerwę w terapii.

Stosowanie preparatu Velcade® w monoterapii jest refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach programu lekowego „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego plazmocytozowego (ICD-10 C90)”. Refundacja bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem zwiększy liczbę dostępnych terapii dla pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim.



Wprowadzenie refundacji bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem przyniesie dużą korzyść grupie pacjentów z nieleczoną formą szpiczaka mnogiego, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. Decyzja ta pozytywnie wpłynie na poziom satysfakcji chorych z otrzymywanej opieki medycznej, ponieważ będzie stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby [REDACTED]

W przypadku refundacji preparatu Velcade® nie powinno dojść do faworyzowania jakiegokolwiek grupy chorych, a także zjawiska nierównego dostępu do technologii przy jednakowych potrzebach. Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do bortezomibu nie grozi niez zaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych pacjentów, nie spowoduje stygmatyzacji pacjentów, nie będzie wywoływać lęku. Nie powinna również powodować dylematów moralnych ani stwarzać problemów dotyczących płci, rodzinnych, czy społecznych.

Wprowadzenie nowej technologii nie stoi w sprzeczności z obowiązującymi przepisami prawa, nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach, nie wpływa na prawa pacjenta lub prawa człowieka. Nie wprowadza konieczności szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na zastosowanie technologii, zapewnienia poufności postępowania oraz szczególnego uwzględnienia indywidualnych preferencji i potrzeby czynnego udziału chorego w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.



### 3.11. Wnioski z analizy wpływu na system opieki zdrowotnej

W analizie szacowano konsekwencje finansowe dla systemu opieki zdrowotnej podjęcia decyzji o refundacji preparatu Velcade® w ramach programu lekowego obejmującego pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim.

W populacji pacjentów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Refundacja preparatu Velcade® w ramach programu lekowego przyniesie dużą korzyść pacjentom z nieleczoną formą szpiczaka mnogiego, stanowiąc odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby tej populacji.





## 4. ZAŁĄCZNIK 1

### Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

*Baza Medline przez Pubmed*

Tabela 205.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych bortezomibu – baza PubMed (06.08.2012)

Rekord	Słowo kluczowe	Liczba trafień
#52	Search #46 NOT #47 Filters: English; French; German; Polish	43
#48	Search #46 NOT #47	47
#46	Search #15 AND #38 AND #45	50
#47	Search #15 AND #38 AND #45 Filters: Other Animals	3
#45	Search #39 OR #40 OR #41 OR #43	3 720
#43	Search PS-341	3 691
#41	Search PS 341	3 691
#40	Search bortezomib	3 646
#39	Search Velcade	3 677
#38	Search #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	908 840
#37	Search BIA	1 967
#36	Search "budget impact"	267
#35	Search budget	23 286
#34	Search Markov	14 187
#33	Search decision tree	10 603
#32	Search willingness-to-pay	1 857
#30	Search CBA	24 238
#29	Search CUA	1 255
#28	Search CEA	21 412
#27	Search pharmacoeconomic*	5 322
#26	Search pharmacoeconomic	13 713
#25	Search cost-benefit	69 502
#24	Search cost-utility	2 061
#23	Search cost-effectiveness	76 060
#22	Search cost*	329 471
#21	Search costing	2 316
#20	Search costs	227 983
#19	Search cost	521 350



Rekord	Słowo kluczowe	Liczba trafień
#18	Search economics	557 567
#17	Search economic*	450 610
#16	Search economic	624 282
#15	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	35 352
#14	Search Plasma-Cell Myelomas	34 664
#13	Search Plasma-Cell Myeloma	35 230
#12	Search Myelomas, Plasma-Cell	34 664
#11	Search Myeloma, Plasma Cell	35 230
#10	Search Myeloma, Plasma-Cell	35 230
#9	Search Plasma Cell Myelomas	34 664
#8	Search Myelomas, Plasma Cell	34 664
#7	Search Myelomas, Plasma	7 889
#6	Search Cell Myeloma, Plasma	35 230
#5	Search Plasma Cell Myeloma	35 230
#4	Search Myelomas, Multiple	34 720
#3	Search Myeloma, Multiple	34 623
#2	Search Multiple Myelomas	34 720
#1	Search Multiple Myeloma	34 623

### Biblioteka Cochrane

Tabela 206.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych bortezomibu – baza Cochrane (06.08.2012)

Rekord	Słowo kluczowe	Liczba trafień
#1	MeSH descriptor Multiple Myeloma explode all trees	735
#2	(Multiple Myeloma*): ti,ab,kw	1 547
#3	(Cell Myeloma, Plasma): ti,ab,kw	4 649
#4	(#1 OR #2 OR #3)	5 722
#5	(economic): ti,ab,kw	6 838
#6	(economic*): ti,ab,kw	21 743
#7	(economics): ti,ab,kw	18 311
#8	(cost): ti,ab,kw	31 621
#9	(costs): ti,ab,kw	31 621
#10	(costing): ti,ab,kw	31 621
#11	(cost*): ti,ab,kw	32 258
#12	(cost-effectiveness): ti,ab,kw	9 815
#13	(cost-utility): ti,ab,kw	724



Rekord	Słowo kluczowe	Liczba trafień
#14	(cost-benefit): ti,ab,kw	13 430
#15	(pharmacoeconomic): ti,ab,kw	376
#16	(pharmacoeconomic*): ti,ab,kw	783
#17	(CEA): ti,ab,kw	418
#18	(CUA): ti,ab,kw	20
#19	(CBA): ti,ab,kw	76
#20	(willingness-to-pay): ti,ab,kw	196
#21	(decision tree): ti,ab,kw	820
#22	(Markov): ti,ab,kw	1 595
#23	(budget): ti,ab,kw	264
#24	(BIA): ti,ab,kw	105
#25	(budget impact): ti,ab,kw	85
#26	(#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25)	37 240
#27	(Velcade): ti,ab,kw	24
#28	(bortezomib): ti,ab,kw	206
#29	(PS 341): ti,ab,kw	7
#30	(PS341 cpd): ti,ab,kw	0
#31	(PS-341): ti,ab,kw	7
#32	(#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31)	219
#33	(#4 AND #26 AND #32)	7
#34	(#33): Economic Evaluations	3

### Baza CRD

Tabela 207.

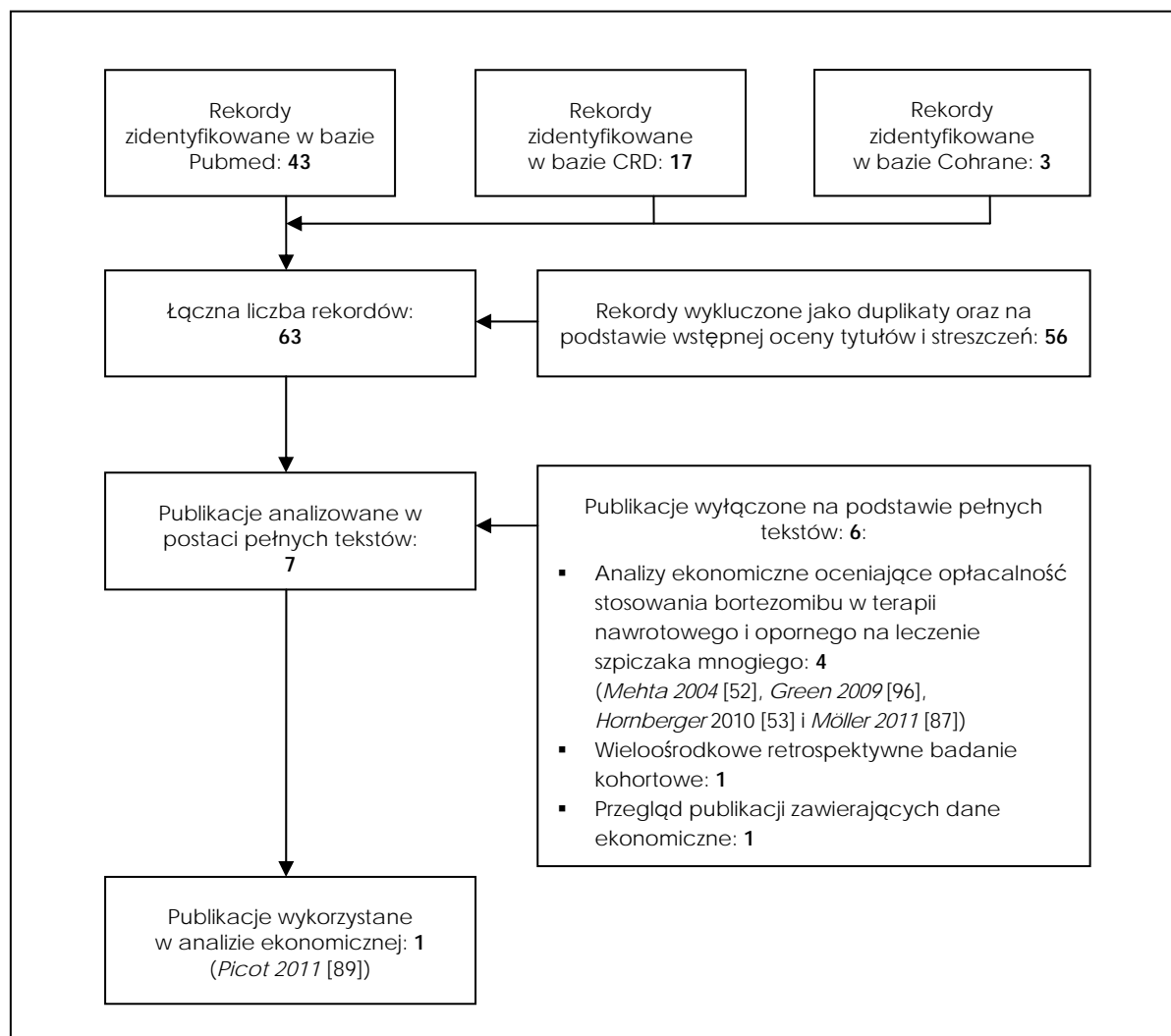
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych bortezomibu – baza CRD (06.08.2012)

Rekord	Słowo kluczowe	Liczba trafień
#1	multiple myeloma	126
#2	bortezomib	20
#3	Velcade	5
#4	(bortezomib or Velcade)	20
#5	(multiple myeloma) and (bortezomib or Velcade)	17

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.



Rysunek 23.  
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych





## 5. ZAŁĄCZNIK 2

Tabela 208.  
Charakterystyka badania *van Agthoven 2004* [17] (źródło danych o użyteczności)

Badanie	Charakterystyka badania	Wielkość próby	Schemat leczenia	Metody pomiaru użyteczności	Kryteria włączenia/ wyłączenia z badania	Główne punkty końcowe	Wyniki	Uzyskane użyteczności
<i>Van Agthoven 2004</i> [17]	Wieloośrodkowe badanie III fazy randomizowane zrealizowane w horyzoncie 3 lat.	261 pacjentów ze szpiczakiem mnogim nieleczonych wcześniej zostało zakwalifikowanych do randomizacji.	Wszyscy pacjenci otrzymali 3-4 cykle schematu VAD: winkrystyna w dawce 0,4 mg dziennie i doskurbicyna w dawce 4 mg/m <sup>2</sup> podawane w 4-dniowym ciągłym wlewie deksametazon podawany doustnie w dniach 1-4, 9-12 oraz 17-20 w cyklach 1 i 3 lub w dniach 1-4 w cyklach 2 i 4 w dawce 40 mg. Następnie pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch grup. Pierwszej otrzymującej jedynie intensywnej chemioterapię (N=129) bądź drugiej otrzymującej intensywnej chemioterapię a następnie mieloablacyjną chemioterapię oraz przeszczep autologicznych komórek krwiotwórczych (N=132). Pacjenci w wieku poniżej 55 lat posiadający dawców rodzinnych zgodnych w zakresie antygenów HLA ( <i>HLA-identical sibling</i> ) zostali skierowani do allogenicznej transplantacji szpiku kostnego i nie byli brani pod uwagę podczas randomizacji. Intensywną chemioterapię zrealizowano przy udziale melfalanu w dawce 70 mg/m <sup>2</sup> podawanego dwukrotnie. W ramach leczenia pacjenci otrzymywali dodatkowo interferon-α2b w maksymalnej dawce 3 MIU/m <sup>2</sup> podawany przez 3 dni w tygodniu.	Pomiaru użyteczności dokonano przy udziale kwestionariusza EuroQol-5D.	<b>Kryteria włączenia:</b> Pacjenci w wieku poniżej 65 lat ze szpiczakiem mnogim wcześniej nieleczeni znajdujący się w II lub III fazie choroby. <b>Kryteria wyłączenia:</b> Pacjenci z <i>WHO performance index</i> wysokości 4, pacjenci z ostrą sercową, płucną, neurologiczną bądź metaboliczną chorobą, pacjenci z niedostateczną funkcją wątroby (poziom bilirubiny ≥ 2,5 razy normalny), pacjenci z nowotworem złośliwym w wywiadzie, za wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry lub raka szyjki macicy w stadium 0, osoby po rozległej radioterapii z uwzględnieniem naświetlania szpiku kostnego uniemożliwiającego naświetlanie całego ciała.	<ul style="list-style-type: none"> <li>koszt porównawczy anich strategii leczenia w oparciu o analizę intention-to-treat (ITT)</li> <li>koszt porównawczy anich strategii leczenia w oparciu o analizę per protocol (PP)</li> </ul>	Koszt całkowity leczenia i okresu follow-up w analizie intention-to-treat (ITT) wyniósł 68 802 € w przypadku stosowania jedynie intensywnej chemioterapii oraz 81 643 € dla intensywnej chemioterapii wraz z mieloablacyjną chemioterapią. W przypadku zastosowania analizy per protocol (PP) koszty stosowania terapii przedstawiają się następująco: 29 517 € u pacjentów stosujących intensywnej chemioterapię oraz 48 935 € w grupie pacjentów stosujących intensywnej chemioterapię wraz z mieloablacyjną chemioterapią.	<p>Wartości użyteczności u pacjentów z odpowiedzią na leczenie stosujących intensywnej chemioterapię versus intensywnej chemioterapię wraz z mieloablacyjną chemioterapią z podziałem na okresy 6 miesięczne przedstawiają się następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 6 miesiącach: 0,81 vs 0,65</li> <li>po 12 miesiącach: 0,8 vs 0,62</li> <li>po 18 miesiącach: 0,81 vs 0,69</li> <li>po 24 miesiącach: 0,77 vs 0,75.</li> </ul> <p>W wyniku przyjętych założeń oszacowano że wartość użyteczności u pacjentów niewykazujących odpowiedzi na leczenie wynosi 0,644.</p>



## 6. ZAŁĄCZNIK 3

### Strategie wyszukiwania użyteczności

Baza Medline przez Pubmed

Tabela 209.

Strategia wyszukiwania badań zawierających źródła danych o użyteczności – baza PubMed (06.08.2012)

Rekord	Słowo kluczowe	Liczba trafień
#84	Search #78 NOT #79 Filters: English; French; German; Polish	222
#80	Search #78 NOT #79	229
#79	Search #15 AND #77 Filters: Other Animals	49
#78	Search #15 AND #77	278
#77	Search #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #24 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76	145 926
#76	Search "36-item short-form"	1 869
#75	Search SF-12	1 663
#74	Search SF-36	10 951
#73	Search "feeling thermometer"	39
#72	Search EQ-5D	2 095
#71	Search EQ5D	116
#70	Search QWB	154
#69	Search HUI	7 013
#68	Search TTO	526
#67	Search time trade-off	2 279
#66	Search SG	15 725
#65	Search standard gamble	962
#64	Search "quality adjusted"	8 224
#24	Search cost-utility	2 061
#63	Search QALY	7 952
#62	Search "Qol estimates"	12
#61	Search "Qol estimate"	351
#60	Search Euroqol	1 700
#59	Search utilities	3 505
#58	Search utility	98 956
#15	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	35 352
#14	Search Plasma-Cell Myelomas	34 664
#13	Search Plasma-Cell Myeloma	35 230
#12	Search Myelomas, Plasma-Cell	34 664



Rekord	Słowo kluczowe	Liczba trafień
#11	Search Myeloma, Plasma Cell	35 230
#10	Search Myeloma, Plasma-Cell	35 230
#9	Search Plasma Cell Myelomas	34 664
#8	Search Myelomas, Plasma Cell	34 664
#7	Search Myelomas, Plasma	7 889
#6	Search Cell Myeloma, Plasma	35 230
#5	Search Plasma Cell Myeloma	35 230
#4	Search Myelomas, Multiple	34 720
#3	Search Myeloma, Multiple	34 623
#2	Search Multiple Myelomas	34 720
#1	Search Multiple Myeloma	34 623

### Baza Cost-Effectiveness Analysis Registry

Tabela 210.

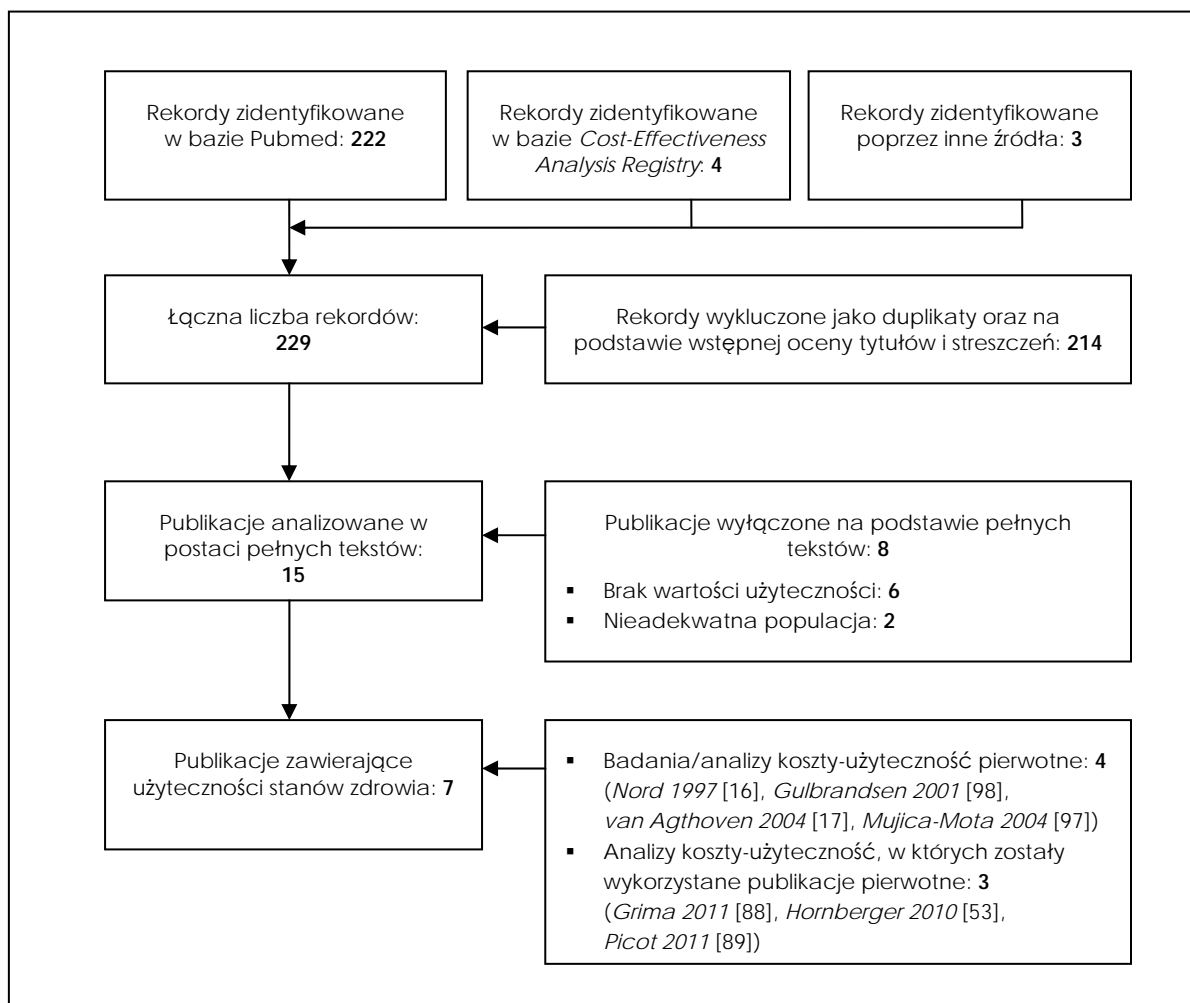
Wyniki wyszukiwania badań zawierających źródła danych o użyteczności – baza CEA Registry (07.08.2012)

Article ID	Health State	Reference	Publication Year	Weight	Data Source	Measurement	Sample population
2010-01-06928	Multiple myeloma patients and on dialysis	Grima 2010 Curr Med Res Opin	2010	0.644	Secondary	EQ5D	Patients
2010-01-06928	Multiple myeloma patients	Grima 2010 Curr Med Res Opin	2010	0.644	Secondary	EQ5D	Patients
2010-01-06668	Multiple myeloma prior to relapse	Hornberger 2010 Eur J Haematol	2010	0.81	Secondary	EQ5D	NS
2010-01-06668	Multiple myeloma after relapse	Hornberger 2010 Eur J Haematol	2010	0.645	Secondary	EQ5D	NS
2004-01-00340	All patients with multiple myeloma	<i>van Agthoven 2004</i> Eur J Cancer	2004	0.644	Primary	EQ5D	Patients
1997-01-01921	Melphalan plus prednisone plus interferon treatment for multiple myeloma, Euroqol	<i>Nord 1997</i> Pharmacoeconomics	1997	0.65	Secondary	Other	Other
1997-01-01921	Melphalan plus prednisone treatment for multiple myeloma, Euroqol	<i>Nord 1997</i> Pharmacoeconomics	1997	0.65	Secondary	Other	Other

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.



Rysunek 24.  
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności







## 7. ZAŁĄCZNIK 4

Tabela 211.

Koszty dziennych dawek preparatów stosowanych w leczeniu działań niepożądanych i powikłań terapii szpiczaka mnogiego

Lek (preparat)	Dawka dzienna	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	REF NFZ [PLN]	Koszt dawki dziennej [PLN]	Koszt REF dawki dziennej [PLN]
Tevagrastim (filgrastim) 1amp-strz. po 0,8ml (48mln j.m.)	35 mln j.m.*	248,08	248,08	ryczałt	244,88	248,08	244,88
Emerton (ondansetron) 8mg x 10tabl.	16 mg	49,85	49,85	ryczałt	46,65	9,97	9,33
Loperamid WZF (loperamid) 2mg x 30tabl.	16 mg	7,7	7,7	50%	3,85	2,05	1,03
Nifuroksazyd Richter (nifuroksazyd) 0,1g x 24tabl.	1,6 g	8,49	-	100%	0,00	5,66	0,00
Cyprofloksacyna 500 (cyprofloksacyna) 0,5g x 10tabl.	1 g	10,42	8,07	50%	4,03	2,08	0,81
Lactulose - MIP (laktuloza) syrop 1000 ml (650 mg/ml)	30ml	51,47	-	100%	0,00	1,54	0,00
Czopki glicerolowe 1g x 10 czopków	3 g	3,17	-	100%	0,00	0,95	0,00
Rectanal (fosforany), roztwór doodbytniczy 150ml	140-150ml	6,25	-	100%	0,00	6,25	0,00
Hascovir (acyklovir) 0,4 g x 30tabl.	4 g	43,33	43,33	50%	21,66	7,22	3,61
Oratram 200 (tramadol) 0,2g x 50 tabl.	0,3 g**	70,90	70,90	bezpłatnie	70,9	2,13	2,13
Finlepsin (karbamazepinum) 0,2g x 50tabl.	0,8g	16,15	12,64	ryczałt	9,44	1,08	0,63
Amitriptylinum VP (amitriptylina) 0,025g x 60 draż	200 mg	8,49	3,14	30%	2,20	1,13	0,29
Dolforin (fentanyl) system transdermalny 0,1mg/h x 5szt	1 plaster na 72h	151,53	151,53	ryczałt	148,33	10,10	9,89
Paracetamol Polfa Łódź (paracetamol) 0,5g x 50tabl.	1000 mg	9,38	-	100%	0,00	0,31	0,00
Megalia (megestrol) zawiesina 0,04g/1ml, 240ml	160 mg	148,04	148,04	ryczałt	141,64	2,47	2,36



Lek (preparat)	Dawka dzienna	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	REF NFZ [PLN]	Koszt dawki dziennej [PLN]	Koszt REF dawki dziennej [PLN]
Senzop (zopiklon) 0,0075g x 20tabl.	7,5 mg	16,31	-	100%	0,00	0,82	0,00
Furosemidum Polfarmex (furosemid) 0,04g x 30tabl.	40 mg	3,69	3,69	ryczałt	0,49	0,12	0,02
Loratadyna Galena (loratadyna) 0,01g x 60tabl.	10 mg	50,84	46,11	30%	32,28	0,56	0,36
Ventolin (salbutamol) 20 amp.a 2,5ml (2 mg/ml)	0,1 mg	15,80	2,57	ryczałt	1,95	0,03	0,00
Pulmoterol (salmeterol) 0,05mg/dawkę x 60kaps + inh.	0,05 mg	62,29	-	100%	0,00	1,04	0,00
Atrovent (bromek ipratropium) 0,25mg/1ml x 20ml	0,25 mg	13,15	-	100%	0,00	0,66	0,00
Kalipoz prolongatom (chlorek potasu) 0,391 g K+/750mg tabl. x 60tabl. o przedl. uwalnianiu	1500 mg	10,09	10,09	ryczałt	6,89	0,65	0,44
Ibuprofen AFL (ibuprofen) 0,2gx 60tabl.	800 mg	6,85	6,85	ryczałt	3,65	0,46	0,24
Acenocoumarol WZF (acenokumarol) 4mg x 60tabl.	4 mg	12,07	12,07	ryczałt	6,95	0,20	0,12
Acodin (dekstrometorfan) 15mg x 30tabl.	60 - 120 mg	6,13	-	100%	0,00	1,23	0,00
Pyralgina (metamizol) 500mg x 6 tabl.	1,5 g	5,40	-	100%	0,00	2,70	0,00

\* – pojedyncze podanie leku prowadzi do zużycia 1 ampułko-strzykawki

\*\* – wielkość dawki dziennej w zależności od działania niepożądanego: 30 – 40 mg (30 mg = DDD)



## 8. ZAŁĄCZNIK 5

Tabela 212.

Charakterystyka publikacji Picot 2011 [89] (zawiera opis i wyniki trzech analiz koszty–użyteczność bortezomibu w nowo zdiagnozowanym szpiczaku mnogim)

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj/waluta/perspektywa	Składowe kosztów	Horyzont czasowy/ cykl modelu	Wyniki
<i>Picot 2011</i> [89]	MP VMP MPT CTD	Pacjenci z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, niekwalifikujący się do wysokodawkowanej chemioterapii i potężnej z transplantacją autologicznych komórek macierzystych	CUA	UK/ funt szterling (£)/ płatnik publiczny	1. Model Janssen-Cilag: koszty chemioterapii, wizyt ambulatoryjnych, leczenia działań niepożądanych, II i III linii leczenia. 2. Model Celenge: koszty chemioterapii, wizyt ambulatoryjnych, monitorowania, leczenia działań niepożądanych. 3. Model SHTAC: koszty chemioterapii, wizyt ambulatoryjnych, monitorowania, leczenia działań niepożądanych, II i III linii leczenia.	Dożywni (30 lat)	Wyniki analizy (£/QALY)  1. Model Janssen-Cilag: VMP vs MP: 10 498 VMP vs MPT: 11 907 VMP vs CTD: 10 411 MPT vs MP: 8 912 MPT vs CTD: 7 724 CTD vs MP: 10 905  2. Model Celenge: MPT vs MP: 23 381 MPT vs VMP: 303 845  3. Model SHTAC: CTD vs MP 33 031 VMP vs MP 29 820 MPT vs MP 9 135



## 9. SPIS WYKORZYSTANYCH SKRÓTÓW, SŁOWNIK

AE	<i>Adverse events</i> – działania niepożądane
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical classification</i> - klasyfikacja anatomiczno - terapeutyczno-chemiczna leków oraz innych środków wykorzystywanych w medycynie
BIA	<i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BP	Prednizon + bendamustyna
BSC	<i>Best supportive care</i> - najlepsza terapia wspierająca
CI	<i>Confidence Interval</i> – przedział ufności
CP	Cyklofosfamid + prednizon
CR	<i>Complete response</i> – całkowita odpowiedź
CRD	<i>Centre for Review and Dissemination</i>
CRP	<i>C Reactive Protein</i> - Białko C-reaktywne
CTD	Cyklofosfamid + talidomid + deksametazon
CUA	Analiza koszty – użyteczność ( <i>Cost Utility Analysis</i> )
DDD	Przypuszczalna średnia podtrzymująca dawka dobowa dla leku stosowanego w głównym wskazaniu u dorosłego człowieka ( <i>Daily Defined Dose</i> )
Dex	Deksametazon
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D, EuroQol, IHQL, EORTC-QLQC30, 15-D	Formularze do oceny wpływu leczenia na jakość życia
FLC	<i>free light chain</i> - wolne łańcuchy lekkie (łańcuchy lambda, kappa)
HBsAg	Antygen powierzchniowy HBV
HBV	<i>Hepatitis B Virus</i> - wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i> - wirus zapalenia wątroby typu C
HDD	<i>High - Dose Dexametasone</i> - deksametazon w wysokiej dawce
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> - ludzki wirus niedoboru odporności



HLA	<i>Human leukocyte antigens</i> - ludzkie antygeny leukocytarne
HR	Hazard ratio – hazard względny
ICD 9	Międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych
ICD 10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> – inkrementalny współczynnik koszty-efektywność
ICUR	<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność
IgG	Immunoglobulina G
IgD	Immunoglobulina D
IgA	Immunoglobulina A
IgM	Immunoglobulina M
ITT	<i>Intention - to - treat</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KPS	Poziom sprawności Karnofsky' ego
LY	<i>Life years</i> - lata życia
LYG	<i>Life years gained</i> – zyskane lata życia
MD	Melfalan + deksametazon
mc.	Masa ciała
MEL100	Przeszczep szpiku kostnego o zredukowanej intensywności+melfalan 100 mg/m <sup>2</sup>
MIU	Miliony jednostek międzynarodowych
MM	<i>Multiple myeloma</i> – szpiczak mnogi
MP	Melfalan + prednizon
MP-IFN	Melfalan + prednizon + interferon- $\alpha$ 2b
MPL	Melfalan + prednizon + lenalidomid
MPT	Melfalan + prednizon + talidomid
$\mu$ DOR	Średni czas od uzyskania odpowiedzi na leczenie do wystąpienia progresji lub śmierci
$\mu$ OS	<i>Mean overall survival</i> - średnia długość całkowitego przeżycia



μPFS	<i>Mean progression free survival</i> – średnia długość przeżycia w stanie bez progresji
μPreRESP	Średni czas przed uzyskaniem odpowiedzi
μPROG	Średnia długość przeżycia po progresji
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OB	Odczyn Biernackiego
OS	<i>Overall survival</i> - całkowite przeżycie
P	Prednizon
PBSTC	<i>Peripheral blood progenitor cells</i> – komórki prekursorowe z krwi obwodowej
PFS	<i>Progression free survival</i> - przeżycie w stanie bez progresji
PGS	Polska Grupa Szpiczakowa
PP	<i>Per protocol</i> – zgodnie z protokołem badania
PR	<i>Partial response</i> – częściowa odpowiedź
PSA	Probabilistic sensitivity analysis – probabilistyczna analiza wrażliwości
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i> - zyskane lata życia skorygowane o jakość
PubMed	Baza danych artykułów za zakresu nauk biomedycznych
RCT	<i>Randomized clinical trial</i> - randomizowane badanie kliniczne
REF	Refundacja
Rev + Dex	Lenalidomid + deksametazon
█	█
Skrobiawica AL	Skrobiawica łańcuchów lekkich
SCT	<i>Stem Cell Transplantation</i> - przeszczep komórek macierzystych
Thal/Dex	Talidomid + deksametazon
TNF-alfa	<i>Tumor Necrosis Factor</i> - czynnik martwicy guza-alfa
TTP	<i>Time to Progression</i> – czas do wystąpienia progresji
TtAT	<i>Time to alternative therapy</i> – czas do rozpoczęcia kolejnej terapii
TtNT	<i>Time to next therapy</i> – czas do rozpoczęcia kolejnej terapii



$U_{PRE}$	Użyteczność w czasie od rozpoczęcia leczenia do uzyskania odpowiedzi na leczenie
$U_R$	Użyteczność w czasie od uzyskania odpowiedzi na leczenie do wystąpienia progresji
$U_{PROG}$	Użyteczność w czasie od wystąpienia progresji do zgonu
VAD	Winkrystyna + doskurbicyna + deksametazon
VAD/MP	VAD + MP
Vel	Bortezomib
Vel/Dox	Bortezomib + doskurbicyna
Vel+HDD	Bortezomib + deksametazon w wysokiej dawce
VND	Winkrystyna + mitoksantron + deksametazon
VND/MP	VND + MP
VBAP	Winkrystyna + karmustyna + doksorubicyna + prednizon
VBMCP	Winkrystyna + karmustyna + melfalan + cyklofosfamid + prednizon
VMP	bortezomib + melfalan + prednizon
vMP	Winkrystyna + melfalan + prednizon
wg	Według
WHO	<i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WTP	<i>Willingness to pay</i> – gotowość do zapłaty



## 10. PIŚMIENNICTWO

1. *Bortezomib – przełomowy lek przeciw szpiczakowi mnogiemu*, Rynek farmaceutyczny, sierpień 6/2004.
2. Jurczyszyn A., *Szpiczak mnogi – poradnik dla lekarzy; historia badań nad chorobą, epidemiologia, patofizjologia, objawy kliniczne oraz najnowsze sposoby terapii*, Kraków 2006.
3. Dmoszyńska A., *Postępy w diagnostyce i leczeniu szpiczaka plazmocytoowego*, ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ 2007, tom 3, nr 2.
4. Krzyżak-Jankowicz M., Świątoniowska J., Kuźmińska E., *Przewlekły ból odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa jako główny objaw szpiczaka mnogiego u 62-letniej chorej – opis przypadku*, Borgis – Medycyna Rodzinna 1/2008, s. 24-28.
5. Jurczyszyn A., Skotnicki A.B., *Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego*, Współczesna Onkologia (2007) vol. 11; 4 (186-194).
6. Charakterystyka produktu leczniczego – Velcade®  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/velcade/H-539-PI-pl.pdf>
7. Opis preparatu Encorton, 1 mg, tabletki, 20 szt podany na stronie internetowej  
<http://www.domzdrowia.pl/65114.encorton-1-mg-tabletki-20-szt.html>
8. Orłowski R.Z., *Initial Therapy of Multiple Myeloma Patients Who Are Not Candidates for Stem Cell Transplantation*, Hematology 2006:338-47.
9. Caers J., Vande broek I., De Raeve H. et al, *Multiple myeloma – an update on diagnosis and treatment*, European Journal of Haematology 2008 Nov;81(5):329-43. Epub 2008 Sep 13.
10. Facon T., Mary J.Y., Hulin C. et al, *Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial*, Lancet 2007; 370: 1209-18.
11. Palumbo A., Brinchen S., Caravita T., et al, *Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial*, Lancet 2006; 367: 825-31.
12. Hulin C., Virion J., Leleu X. et al, *Comparison of melphalan-prednisone-thalidomide (MP-T) to melphalan-prednisone (MP) in patients 75 years of age or older with untreated multiple myeloma (MM). Preliminary results of the randomized, double-blind, placebo controlled IFM 01-01 trial*, Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 8001.
13. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. et al, *Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma*, New England Journal of Medicine 2008;359:906-17.
14. Palumbo A., Falco P., Corradini P. et al, *Melphalan, Prednisone, and Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Myeloma: A Report From the GIMEMA – Italian Multiple Myeloma Network*, Journal of Clinical Oncology, vol 25, no 28, 2007.
15. *BESTFIRST v4 (beta) – Bortezomib Economic and Survival Trends for FIRST-line Treatment of Multiple Myeloma.*





16. Nord E., Wisløff F., Hjorth M., Westin J., *Cost-Utility Analysis of Melphalan plus Prednisone With or Without Interferon- $\alpha$ 2b in Newly Diagnosed Multiple Myeloma*, *Pharmacoeconomics* 1997; 12(1):89-103.
17. Van Agthoven M., Segeren CM., Buijt I. et al, *A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma: a prospective randomised phase III study*, *European Journal of Cancer* 40 (2004) 1159–1169.
18. Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
19. Załącznik 1f do Zarządzenia Nr 68/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2011 r., *Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii*. [aktualizacja Zarządzeniem nr 34/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 czerwca 2012 r jako Załącznik 1]
20. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).
21. Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
22. Indeks leków portalu Medycyna Praktyczna, <http://www.mp.pl/leki/>.
23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r..
24. Chechowska D., *Standardy postępowania w leczeniu chorób infekcyjnych pacjentów w oddziałach hematologicznych i przeszczepowych*, *Pielęgniarka epidemiologiczna*, grudzień 2007, nr 4 (31).
25. Andrzej Szczeklik, *Choroby wewnętrzne. Przyczyny, rozpoznanie i leczenie*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2006, s. 1537-1543.
26. Pawlicki M., *Leczenie anemii na nowotwory złośliwe*, *Współczesna Onkologia* (2002) vol. 6; 10 (654–663).
27. Łuczak J., *Zastosowanie morfiny o kontrolowanym uwalnianiu w leczeniu bólu nowotworowego*, *Przew Lek* 2001, 4, 4, 50-57., [www.termedia.pl](http://www.termedia.pl)
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2008, [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf)
29. Dworacka M., *Antybiotykoterapia w leczeniu zapaleń płuc*, *Przewodnik Lekarza* 2007; 5: 94-102, [www.termedia.pl](http://www.termedia.pl)
30. Gwieździński Z., *Nowoczesne leczenie półpaśca*, *Przew Lek* 2000, 9, 58-60, [www.termedia.pl](http://www.termedia.pl)
31. Colson K., *Expanding Role of Bortezomib in Multiple Myeloma: Nursing Implications*, *Cancer Nurs.* 2008;31(3):239-249.
32. Gilron I., *Neuropathic pain: a practical guide for the clinician-review*, *CMAJ* 2006;175(3):265-75.
33. Morowiec-Bajda A., *Leczenie farmakologiczne zawrotów głowy – aktualne trendy*, *Otorynolaryngologia*, 2004, 3(2), 55-60.



34. O'Brien J.G., *Treatment of edema, American Family Physician*, June 1, 2005, Vol.71, Nr 11.
35. Franek E., *Hipokaliemia, Choroby Serca i Naczyń* 2006, tom 3, nr 4, 203–206.
36. Hilgier M., *Leczenie bólu w chorobie nowotworowej*, *Przew Lek* 2006; 4: 36-49.
37. Filipecki St., *Zakrzepica żył głębokich – częstość występowania, czynniki ryzyka, podstawy rozpoznawania i leczenia*, *Przew Lek* 2000, 5, 34-41, [www.termedia.pl](http://www.termedia.pl)
38. Dellinger 2004; *Postępowanie w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym Aktualne (2004) wytyczne Surviving Sepsis Campaign* na podstawie *Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock* Dellinger R.P., Carlet J.M., asur H. et al for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee *Critical Care Medicine*, 2004; 32: 858-873 opublikowane na *Medycynie Praktycznej* 2004/06
39. Jankowski, Sznajderman, Januszewicz na podstawie *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, 2003, Prewencja, wykrywanie, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego Siódmy Raport Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7, 2003)*, opublikowane na *Medycynie Praktycznej* 2003/06
40. Dale D., *Leczenie neutropenii wywołanej chemioterapią przy użyciu czynników stymulujących wzrost kolonii*, *ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ* 2005, tom 1, nr 1
41. Głowania A., *Leki antyarytmiczne, I & AG*, *Farmakologia On-Line*, 2001
42. Roth T., *Współczesne leczenie faramkologiczne bezsenności*, *International Journal of Clinical Practice*, 2001; 55: 42-52, Opublikowane *Medycyna Praktyczna* 2001/06
43. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al, *Rozpoznanie i leczenie ostrej zatorowości płucnej według wytycznych European Society of Cardiology (2008)* opracowanie na podstawie: *Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)*, *European Heart Journal*, 2008; 29: 2276-2315
44. Gelber R.D., Goldhirsch A., Cavalli F., *Quality-of-Life-Adjusted Evaluation of Adjuvant Therapies for Operable Breast Cancer*, *Annals of Internal Medicine* 1991;114:621-628.
45. Gelber RD , Cole B.F., Gelber S., Goldhirsch A., *Comparing treatments Using Quality-Adjusted Survival: The Q-TWIST Method*, *American statistician* 1995;49:161–169.
46. Informator o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2009 i 2010 roku, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>.
47. Komtur Polska Sp. z o.o., Specjalistyczna Hurtownia Farmaceutyczna, ul. Puławska 405, 02-801 Warszawa.
48. Rajkumar S.V., Blood E., Vesole D., Fonseca R., Greipp P.R., *Phase III Clinical Trial of Thalidomide Plus Dexamethasone Compared With Dexamethasone Alone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Clinical Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group*, *Journal of Clinical Oncology*, January 2008, Vol.24, Nr 3, 431-436.
49. *National Institute for Health and Clinical Excellence, Multiple Technology Appraisal, Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma, Bortezomib (Velcade®)*,



October 2009, Janssen-Cilag Ltd, materiał udostępniony przez firmę Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o.

50. Zarządzenie Nr 67/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
51. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009.
52. Mehta J, Duff SB, Gupta S, Cost effectiveness of bortezomib in the treatment of advanced multiple myeloma. *Managed Care Interface*.2004;17(9):52-61.
53. Hornberger J, Rickert J, Dhawan R, i wsp. The Cost-Effectiveness of Bortezomib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Swedish Perspective *Eur J Haematol*. 2010 [Epub ahead of print].
54. Jurczyszyn A., *Szpiczak mnogi – historia badań nad chorobą, epidemiologia, patofizjologia, objawy kliniczne oraz najnowsze sposoby leczenia*, tłumaczenie artykułu Durie B.G.M., *Conciase review of the disease and treatment options*.
55. Raporty na podstawie danych z Centrum Onkologii <http://85.128.14.124/krn/index.asp>
56. Kyle R.A., Remstein E.D., Therneau, T.M., *Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma*, *New England Journal of Medicine*, 2007; 356:2582-90.
57. *Multiple Myeloma: SCB Survey Highlights Growth Potential of New Agents*, *Business Source Complete*, Maj 2007.
58. Borowiack M, Jarosz J, *Analiza efektywności klinicznej bortezomibu (VELCADE®) podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w terapii I rzutu szpiczaka mnogiego z wyodrębnieniem subpopulacji pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka (powyżej 75 r.ż., z niewydolnością nerek oraz wysokim ryzykiem cytogenetycznym)*, Instytut Arcana, Kraków 2011.
59. Dmoszyńska A., Szpiczak mnogi — nowe cele leczenia, *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2008, Tom 4, nr 5, 172–176
60. Fonseca R., Barlogie B., Bataille R. et al., *Genetics and Cytogenetics of Multiple Myeloma: A Workshop Report*, *Cancer Research* 64, 1546-1558, February 15, 2004.
61. Urbańska-Ryś H., Ryś M., *Aktualne miejsce bortezomibu w leczeniu szpiczaka mnogiego*, *Współczesna Onkologia* (2008) vol. 12; 9 (415–420).
62. Krzemieniecki K., Bortezomib - w świetle Nagrody Nobla 2004. Nowe perspektywy leczenia szpiczaka mnogiego, *Współczesna Onkologia* (2005) vol. 9; 2 (54–60).
63. Europejska Sieć Grup Pacjentów Chorych na Szpiczaka, <http://www.myeloma-euronet.org/pl/multiple-myeloma/treatment.php>.
64. Ghatnekar O., Alvegard T., Conardi N. i wsp. *Direct Hospital Resource Utilization and Cost of Treating Patients with Multiple Myeloma in Southwest Sweden: A 5-Year Retrospective Analysis*, *Clinical Therapeutics* 2008; 30;9, 1704-1713.
65. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009, M.P. Nr 99, poz. 1003, [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_12117\\_PLK\\_HTML.htm..](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_12117_PLK_HTML.htm..)



66. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Komunikat w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość*, <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=560>.
67. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BGI. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23:3412-3420.
68. Croneck AW., *Miejsce nowych leków z grupy inhibitorów proteasomu oraz leków immunomodulujących w terapii chorych z nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do wysokodawkowanej chemioterapii wspomagananej przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, ze szczególnym uwzględnieniem chorych obciążonych niewydolnością nerek, nieprawidłowościami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka lub w wieku po 75 r.ż., na podstawie przeglądu badań rejestracyjnych*, Lublin 2009.
69. Dimopoulos M, Richardson P, Schlag R. i wsp. *VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) Is Active and Well Tolerated in Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma With Moderately Impaired Renal Function, and Results in Reversal of Renal Impairment: Cohort Analysis of the Phase III VISTA Study*, *J Clin Oncol* 2009, 27: 6086-6093.
70. Dmoszyńska A, Kraj M, Walter-Croneck A, i wsp. *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego*, *Acta Haematologica Polonica*, 2009, 40, 3.
71. Mateos M-V, Richardson P, Schlag R. i wsp. *Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone Compared With Melphalan and Prednisone in Previously Untreated Multiple Myeloma: Updated Follow-Up and Impact of Subsequent Therapy in the Phase III VISTA Trial*, *J Clin Oncol* 2010, 28(13): 2259-66.
72. Richardson P, Sonneveld P, Schuster M i wsp. *Bortezomib or High-Dose Dexamethasone of Relapsed Multiple Myeloma*, *The New England Journal of Medicine*, 2005; 352;24, 2487-2498.
73. Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Hus I. i wsp. *The efficacy and safety of the low-thalidomide dose CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone) regimen in patients with multiple myeloma – A report by the Polish Myeloma Study Group*, *Leukemia Research* 2010 (34), 1330 – 1335.
74. Sonneveld P, Suci S, Weijermans P. i wsp. *Cyclosporin A combined with vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) compared with VAD alone in patients with advanced refractory multiple myeloma: an EORTC-HOVON randomized phase III study (06914)*, *British Journal of Haematology*, 2001, 115, 895 – 902.
75. Weber D., Chen Ch., Niesvizky R., *Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America*, *NEJM*, 2007, 357;21: 2133-2142.
76. Niesvizky,R, Richardson P, Rajkumar,S.V. I wsp. *The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma*. *Br.J.Haematol* 2008; 143, 46-53.
77. Dimpoluos M., Spencer A., Attal M., *Lenalidomide plus dexamethason for relapsed or refractory multiple myeloma*, *NEJM*, 2007, 357;21: 2123-2132.



78. Kropff M, Lang N, Bisping G, i wsp. *Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCTD) in primary refractory or relapsed multiple myeloma*, British Journal of Haematology 2003, 122: 607-616.
79. Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, et al. *Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma*. Hematol J 2004;5:112-7.
80. Mateos M.-V., Oriol A., Martínez-López J., i wsp. *Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial*. Lancet Oncol. 2010 Oct;11(10): 934-41.
81. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, i wsp. *Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib- Thalidomide Compared With Bortezomib- Melphalan-Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: A Randomized Controlled Trial*. J Clin Oncol. 2010 Oct [Epub ahead of print].
82. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, i wsp. *Efficacy and safety of once weekly bortezomib in multiple myeloma patients*. Blood. 2010 Aug 31. [Epub ahead of print].
83. Hulin C, Facon T, Rodon P, i wsp. *Efficacy of Melphalan and Prednisone Plus Thalidomide in Patients Older Than 75 Years With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: IFM 01/01 Trial*, J Clin Oncol, 2009, 27: 3664-3670.
84. Palumbo A, Bringhen S, Liberati A, i wsp. *Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial*, Blood 2008, 8 (vol 112), 3107-3114.
85. Facon T, Mary J-Y, Pegourie B, i wsp. *Dexamethasone-based regiment versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy*, Blood, 2006; 107: 1292-1298.
86. National Cancer Institute: *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)* [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).
87. Möller J, Nicklasson R, Murthy A, *Cost-effectiveness of novel relapsed-refractory multiple myeloma therapies in Norway: lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib*, J Med Econ. 2011;14(6):690-7. [abstrakt]
88. Grima D, Airia P, Attard Ch, Hutchison C, *Modelled cost-effectiveness of high cut-off haemodialysis compared to standard haemodialysis in the management of myeloma kidney*, Current Medical Research & Opinion 2011, Vol. 27, No. 2, 383-391.
89. Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ, *The clinical effectiveness and costeffectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation*, Health Technology Assessment 2011; Vol. 15: No. 41.
90. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie



urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

91. Zarządzenie Nr 43/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
92. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696.
93. Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, <http://www.szpiczak.org/>.
94. *Lekarze: chorzy na szpiczaka bez dostępu do leków ratujących życie*, <http://www.sluzbazdrowia.com.pl/news.php?nid=5587642>, 2010-02-01.
95. *Szpiczak. Poradnik dla pacjentów ich bliskich i przyjaciół*, Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Szpiczaka.
96. Green C, Bryant J, Takeda A, *Bortezomib for the treatment of multiple myeloma patients*. Health Technol Assess. 2009 Jun;13 Suppl 1:29-33.
97. Mujica-Mota R, Bagust A, Haycox A, Dhawan R, Dubois D. *Mapping health-related quality of life (HRQOL) measurements into generic utility measures (EQ-5D): a case study with bortezomib (VELCADE)*. Value Health 2004;7:683.
98. Gulbrandsen N, Wisløff F, Nord E, *Cost-utility analysis of high-dose melphalan with autologous blood stem cell support vs. melphalan plus prednisone in patients younger than 60 years with multiple myeloma*. Eur J Haematol. 2001 May;66(5):328-36.



## 11. SPIS TABEL

[Redacted Table of Contents]

[Redacted header text]



[Redacted main body text]



[Redacted header text]



[Redacted main body text]

[Redacted header text]



[Redacted main body text]

[Redacted header text]

[Redacted header text]



[Redacted main body text]

[Redacted header text]



[Redacted main body text]

[Redacted header text]



[Redacted text block]

5



12.

[Redacted]

[Redacted]





**Analiza Racjonalizacyjna  
na potrzeby wniosku refundacyjnego**

dla produktu leczniczego  
**Velcade<sup>®</sup>** (*bortezomib*)







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

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

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

## SPIS TREŚCI

KONTEKST .....	5
1. ANALIZA RACJONALIZACYJNA .....	6
1.1. Proponowane rozwiązanie oszczędnościowe .....	7
1.2. Zasadność proponowanego rozwiązania oszczędnościowego .....	7
1.3. Wdrożenie proponowanego rozwiązania oszczędnościowego .....	8
1.3.1. [REDAKTOWANE] .....	9
2. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE .....	11
2.1. [REDAKTOWANE] .....	13
2.2. Scenariusz z wprowadzeniem rozwiązania oszczędnościowego .....	20
2.2.1. [REDAKTOWANE] .....	22
3. WYNIKI ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ .....	30
3.1. Oszacowane oszczędności dla płatnika .....	30
3.1.1. Scenariusz pesymistyczny .....	30
3.1.2. Scenariusz bazowy .....	31
3.1.3. Scenariusz optymistyczny .....	31
3.1. Dyskusja wyników .....	31
BIBLIGRAFIA .....	33
SPIS TABEL .....	34

## KONTEKST

Produkt leczniczy Velcade® (*bortezomib*) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 26 kwietnia 2004 roku. W Polsce dostępne są dwa opakowania tego produktu leczniczego występujące w postaci proszku do wstrzyknięć dożylnych 3,5 mg oraz 1 mg (1 fiol. a 10 ml), o kategorii dostępności - wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [2].

Produkt leczniczy Velcade® zgodnie z rejestracją stosowany jest w [8]:

- o w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem - w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego;
- o w monoterapii – w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden program leczenia oraz u których zastosowano już transplantację szpiku lub się do takiego leczenia nie kwalifikują.

Na dzień 17 stycznia 2012 substancja czynna bortezomib finansowana jest w Polsce jedynie w monoterapii, w ramach programu terapeutycznego „*Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego plazmocytozowego*”.

Firma Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o. wystąpiła z wnioskiem o finansowanie ze środków publicznych leku Velcade® w I rzucie w całej populacji pacjentów ze szpiczakiem mnogim, których dotyczy przygotowany raport HTA.

## 1. ANALIZA RACJONALIZACYJNA

Niniejsza analiza racjonalizacyjna przedkładana jest, zgodnie z przepisami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (art. 25 pkt 14 lit. c, tiret czwarte i art. 26 pkt 2 lit. j), w związku z wykazaniem w analizie wpływu refundacji produktu leczniczego Velcade® na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wzrostu kosztów refundacji we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym.

Zakładając refundację preparatu Velcade® w ramach programu lekowego wśród pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, roczne wydatki z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie, zgodnie z zaprezentowaną analizą wpływu na budżet wyniosą [1]:



The table content is completely redacted with black bars. Only a few small yellow squares are visible at the beginning of some rows, likely representing bullet points or markers.

Analiza racjonalizacyjna przedstawia rozwiązanie oszczędnościowe, którego wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości co najmniej odpowiadającej wykazanemu wyżej wzrostowi kosztów refundacji produktu leczniczego Velcade®.

## 1.1. Proponowane rozwiązanie oszczędnościowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

▼ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]















[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content, with some yellow highlights in the middle sections.]

Tabela 6. Prognoza sytuacji refundacyjnej w grupie limitowej nr 178.2 „Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego

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













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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]