



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku

- **Velcade, (bortezomib) proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, kod EAN 5909990000890**
- **Velcade (bortezomib), proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, kod EAN 5909990646968**

**w ramach programu lekowego
leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego
(plazmocytoowego) – I linia**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-8/2012

Data ukończenia: 13 sierpnia 2012 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████, Dział Raportów i Oceny Raportów (DRiOR), Wydział Oceny Technologii Medycznych (OT) – przegląd badań po tytułach i abstraktach, weryfikacja pełnych tekstów publikacji, ocena analizy klinicznej, ekonomicznej, wpływu na budżet i racjonalizacyjnej, przygotowanie analizy weryfikacyjnej;
2. ██████████, DRiOR, OT – konsultacje merytoryczne, ocena analizy wpływu na budżet;
3. ██████████, Dział Informacji Naukowej i Szkoleń (DINS), Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej (BORK) – pomoc w pozyskaniu pełnych tekstów publikacji;
4. ██████████, DINS, BORK – przeszukanie baz danych, pomoc w pozyskaniu pełnych tekstów publikacji.

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	TAK – 08.07.2012 r. (e-mail)	TAK	TAK
██████████	TAK – 11.07.2012	NIE	TAK
██████████	NIE	-	-
██████████	TAK – 20.07.2012 r.	NIE	TAK
██████████	TAK – 26.07.2012 r.	TAK	TAK

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

1. ██████████, praktykantka w DRiOR, OT – wyszukiwanie wytycznych klinicznych i rekomendacji finansowych, opracowywanie na ich podstawie informacji dotyczących komparatorów oraz przygotowanie zestawienia dotyczącego świadczeń alternatywnych aktualnie finansowanych w Polsce.

Wykaz skrótów

<p>AE – analiza ekonomiczna, Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych, AKL – analiza kliniczna, ALT – aminotransferaza alaninowa, ANC – bezwzględna liczba neutrofilii, AR – analiza racjonalizacyjna, ASCO – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, ASH – Amerykańskie Towarzystwo Hematologów, AST – aminotransferaza asparaginianowa, Auto-HCT – autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych, AWA – analiza weryfikacyjna Agencji BCSH – <i>British Committee for Standards in Haematology</i>, BIA – analiza wpływu na budżet, BORK – Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej, CCO – <i>Cancer Care Organisation</i>, CENTRAL – <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności CR – odpowiedź całkowita, CRD – <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>, CTD – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon, CTDa – cyklofosfamid, talidomid, małe dawki deksametazonu, CVD – cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon, DARE – <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>, DINS – Dział Informacji Naukowej i Szkoleń, DRiOR – Dział Raportów i Oceny Raportów, DVT – zakrzepica żył głębokich, EBMT – kryteria Europejskiej Grupy Krwi i Transplantacji Szpiku, EMA – Europejska Agencja ds. Leków, EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz jakości życia (puntuów 30) <i>European Organization for Research and Treatment</i>. EQ5D – europejski kwestionariusz jakości życia, FACIT – kwestionariusz <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>, FDA – <i>Food and Drug Administration</i>, GGN – górna granica normy, GFR (ang. <i>glomerular filtration rate</i>) – współczynnik przesączania kłębuszkowego, HAS – <i>Haute Autorite de Sante</i>, HDD – deksametazon w wysokich dawkach, HR – hazard względny, HTA – <i>Health Technology Assessment</i>, i.v. – dożylnie, IFGO – <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>, IFM – <i>Intergroupe Francophone du Myeloma</i>, IMWG – <i>International Myeloma Working Group</i>, ISS – <i>International Staging System</i>, ITT – <i>intention to treat</i>, IURC – międzynarodowe ujednoczone kryteria dotyczące odpowiedzi na leczenie, Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów, LD – lenalidomid, deksametazon. Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.) MGUS – gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu, mITT – <i>modified intention to treat</i>, MP – melfalan, prednison, MPT – melfalan, prednizon, talidomid, MRd – melfalan, lenalidomid, niskie dawki deksametazonu, MSAG – <i>Medical Scientific Advisory Group</i>, MZ – Ministerstwo Zdrowia, NCCN – <i>National Comprehensive Cancer Network</i>, NCI-CTC – powszechne kryteria toksyczności wg <i>National Cancer Institute</i>, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, NHS EED – <i>National Health Service Economic Evaluation Database</i>, NICE – <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>, NKFGP CKD – <i>National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease</i>, NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p>
--

NYHA – New York Heart Association,
OS – całkowite przeżycie,
OT – Wydział Oceny Technologii Medycznych,
p.o. – doustnie,
PAd – bortezomib, doksorubicyna, deksametazon w małych dawkach,
PAD – bortezomib, doksorubicyna, deksametazon,
pc. – powierzchnia ciała.
PFS – czas przeżycia wolny od progresji,
PGSz – **Polska Grupa Szpiczakowa**,
PR – odpowiedź częściowa,
PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*) – aktualny okresowy raport bezpieczeństwa,
QALY (ang. *quality-adjusted life year*) – liczba lat życia skorygowana o jakość,
RB (ang. *relative benefit*) – korzyść względna,
RCT – randomizowane badanie kliniczne,
Rd – lenalidomid, niskie dawki deksametazonu;
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
RR – odpowiedź na leczenie,
RSS (risk sharing scheme) – instrument dzielenia ryzyka,
SHTAC – *Southampton Health Technology Assessments Centre*,
SzP – szpiczak plazmocytowy.
TD – talidomid, deksametazon,
Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRM – zgon związany z leczeniem,
TTP – czas do progresji choroby,
UKMF – *UK Myeloma Forum*,
URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
V – bortezomib w monoterapii,
V+HDD – bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem,
VAD – winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon,
VD – bortezomib, deksametazon;
VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa,
VMP – bortezomib, melfalan, prednizon,
VT – bortezomib, talidomid,
VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon,
WHO – Światowa Organizacja Zdrowia,
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	15
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	28
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	34
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	42
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	42
4. Ocena analizy ekonomicznej	44
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	44
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	44
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	49
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	50
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	50
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	52
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	54
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	54
5. Ocena analizy wpływu na budżet	56
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	59
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	59
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	62
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	62
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	63
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	63
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	63
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	65
9.1. Rekomendacje kliniczne	65
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	66
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	66
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	67
11. Opinie ekspertów.....	69
12. Kluczowe informacje i wnioski	70
13. Źródła.....	74
14. Załączniki	78

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

29.05.2012, MZ-PLA-460-12499-219/LP/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Velcade (bortezomib), 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- Velcade (bortezomib), 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Wnioskowane wskazanie:

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

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie.

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████
██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne:.....

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca: Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną: nie dotyczy.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

- 1) Produkty aktualnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu: szpiczak mnogi C.90 wg ICD-10:
 - a) Actavis Group PTC ehf. – Carboplatin Actavis (karboplatyna), Xorucin (doksorubicyna), Episindan (epirubicyna),
 - b) Alfa Wassermann S.p.A. – Alfaferone (interferon alfa),
 - c) Baxter Polska Sp. z o.o. – Endoxan (cyklofosfamid), Holoxan (ifosfamid),
 - d) Cephalon Europe – Myocet (doksorubicyna),
 - e) Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG – Carboplatin-Ebewe (karboplatyna), Cisplatin-Ebewe (cisplatin), Alexan (cytarabina), Doxorubicin-Ebewe (doksorubicyna), Epirubicin-EBEWE (epirubicyna), Etoposid Ebewe (etopozyd),
 - f) Fresenius Kabi Oncology Plc. – Epirubicin Kabi (epirubicyna),
 - g) Gedeon Richter Plc. – Vincristin-Richter (winkrystyna),
 - h) Instytut Biotechnologii i Antybiotyków – Biorubina (doksorubicyna), Bioepicyna (epirubicyna),
 - i) Janssen Cilag International N.V. – Caelyx (doksorubicyna),
 - j) Laboratoires Genopharm – A keran (melfalan),
 - k) Medac Gesellschaft für Klinische Spezialpräparate mbH – Bleomedac (bleomycyna), Doxorubicin medac (doksorubicyna), Epimedac (epirubicyna),
 - l) Merck Sharp & Dohme Ltd. – Intron A II (interferon alfa-2a),
 - m) Pfizer Europe MA EEIG – Carboplatin Pfizer (karboplatyna), Cytosar (cytarabina), Adriblastina PFS (doksorubicyna), Adriblastina R.D (doksorubicyna), Farmorubicin PFS (epirubicyna),
 - n) Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Cisplatin Teva (cisplatin), Dacarbazin TEVA (dakarbazylna), Vincristine Teva (winkrystyna) [obwieszczenie MZ i obwieszczenie URPL].
- 2) Inne produkty zawierające substancje czynne finansowane ze środków publicznych, które są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej:
 - a) Accord Healthcare Ltd. – Doxorubicinum Accord (doksorubicyna), Epirubicin Accord (epirubicyna), Carboplatin Accord (karboplatyna), Cisplatinum Accord (cisplatin),
 - b) Actavis Group PTC ehf. – Doxorubicin Actavis (doksorubicyna),
 - c) Alliance Pharma Sp.z o.o. – Cisplatin AP (cisplatin),
 - d) Gedeon Richter Plc. – Vinblastin-Richter (winblastyna),
 - e) Instytut Farmaceutyczny – Macdafen 1,2 (ifosfamid),
 - f) Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH – Adrimedac (doksorubicyna), Carbomedac (karboplatyna),
 - g) Pfizer Europe MA EEIG – Farmorubicin R.D. (epirubicyna),
 - h) Pliva-Lachema a.s. – Cycloplatin 50 (karboplatyna),
 - i) Roche Polska Sp. z o.o. – Roferon-A (interferon alfa-2a),
 - j) Swedish Orphan Biovitrum International AB – Multiferon (interferon alfa),
 - k) Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Doxorubicin Teva (doksorubicyna), Bleomycin Teva (bleomycyna) [obwieszczenie URPL, wykaz URPL – okres do maja 2012 r.].
- 3) Inne produkty dopuszczone do obrotu na terytorium Unii Europejskiej w przedmiotowym wskazaniu:
 - a) Celgene Europe Ltd. – Thalidomide Celgene (talidomid) (Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem przeznaczony jest do leczenia pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej) [strona EMA, ChPL Thalidomide Celgene].
Dodatkowo w Polsce finansowany jest prednison (Encorton) – Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A., we wskazaniach zarejestrowanych, m.in.: hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową, choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym): białaczki i chłoniaki u dorosłych, ostra białaczka u dzieci (ryczałt) lub nowotworach złośliwych (bezpłatnie) [obwieszczenie MZ, ChPL Encorton].

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 01.06.2012 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 29.05.2012 r. znak: MZ-PLA-460-12499-219/LP/12 przekazujące wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Velcade® (bortezomib), 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- Velcade® (bortezomib), 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,

w ramach programu lekowego: leczenie szpiczaka plazmatycznego komórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C90) wraz z uzgodnionym z wnioskodawcą projektem przedmiotowego programu, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji.

Do wniosku o objęcie refundacją dołączono komplet analiz:

1. [REDACTED]
2. [REDACTED] Bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w terapii I rzutu szpiczaka mnogiego [REDACTED] – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, Kraków 2012.
3. [REDACTED] et al. Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Velcade® (bortezomib), Instytut Arcana, Kraków styczeń 2012.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny wskazał:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Agencja pismem z dnia 22.06.2012 r. znak: AOTM-OT-4351-8(6)/JM/2012 zwróciła się do Ministra Zdrowia z prośbą o określenie dalszego sposobu postępowania z przedmiotowym zleceniem w związku z rozbieżnościami pomiędzy wskazaniem zawartym we wniosku o objęcie refundacją (leczenie, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytotatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego), a załącznikiem do niniejszego wniosku, czyli projektem programu lekowego (leczenie pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim i pacjentów, u których wystąpiła oporność w trakcie zastosowanej terapii szpiczaka mnogiego lub nawrót po skutecznej terapii).

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy nie spełniały wymagań określonych rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań. Agencja pismami z dnia 05.07.2012 r. znak: AOTM-OT-4351-8(20)/JM/2012 i 19.07.2012 r. znak: AOTM-OT-4351-8(24)/JM/2012 poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia i przekazała zakres brakujących informacji. Dodatkowo w drugim ww. piśmie zaznaczyła, że nie uważa za zasadne ocenianie całości projektu programu lekowego, a jedynie wnioskowane wskazanie. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismami z dnia 20.07.2012 r. znak: MZ-PLR-460-16092-1/KWA/12 i MZ-PLR-460-16092-2/KWA/12 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełniania przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych i poprosiło o złożenie w terminie 14 dni przedmiotowego uzupełnienia do MZ. Poinformowało również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

W dniu 27.07.2012 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministra Zdrowia z dnia 02.07.2012 r. znak: MZ-PLA-460-12499-261/LP/12 informujące, „iż zlecenie o którym mowa dotyczy z zasady finansowania produktów leczniczych we wskazaniach refundacyjnych innych niż obecnie finansowane. Wskazania te są wynikiem etapu uzgodnienia treści programu, zgodnie z art. 31 pkt. 10 ustawy o refundacji. Należy mieć jednak na względzie, iż ocena zasadności finansowania ze środków publicznych technologii lekowych powinna być kompleksowa i uwzględniać zasadność refundacji programu lekowego prowadzonego na warunkach i w zakresie dołączonym do zlecenia.”.

W dniu 06.08.2012 r. Agencja otrzymała do wiadomości pismo Janssen-Cilag Polska Sp.z.o.o. kierowane do Ministra Zdrowia, przekazujące informację, że pisma z zakresem niespełniania przez analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją wpłynęły do podmiotu odpowiedzialnego w dniu 30.07.2012 r., w związku z czym „wnioskodawca dołoży najwyższej staranności, aby przedmowie aktualizacje zostały przedłożone w Ministerstwie Zdrowia nie później niż w dniu 9 sierpnia 2012 r. z zastrzeżeniem możliwości ich ewentualnego uzupełnienia, co zostało zaakceptowane przez Ministerstwo Zdrowia jako dopuszczalne postępowanie w niniejszej sprawie.” W dniu 10.08.2012 r. wpłynęły do Agencji pismem z dnia 09.08.2012 r., znak: MZ-PLR-460-16396-1/KWA/12 zaktualizowane analizy wnioskodawcy uzupełnione o zakres brakujących informacji zgodnie z wymaganiami minimalnymi. Analizę ekonomiczną i wpływu na budżet dostosowano do warunków finansowania aktualnych na dzień oceny niniejszej technologii medycznej (tj. sierpień 2012 r.). Pierwotne analizy wnioskodawcy dołączone do wniosku o objęcie refundacją, były aktualne na dzień jego składania w MZ (tj. styczeń 2012 r.).

Weryfikacja aktualnych analiz wykazała, że **spełniają one wymagania określone rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań, z wyjątkiem §5. ust. 5, który dotyczy przedstawienia oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią jest równy wysokości progu, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.**

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Dotychczas Agencja nie oceniała bortezomibu w leczeniu skojarzonym z melfalanem i prednizonem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego [strona AOTM].

W 2010 r. produkt Velcade® stanowił przedmiot obrad Rady Konsultacyjnej AOTM w innym wskazaniu rejestracyjnym, tj.: leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Zarówno Rada Konsultacyjna, jak i Prezes Agencji nie uznali za zasadne usunięcie ani zmiany warunków realizacji niniejszego świadczenia. Natomiast w 2009 r. oceniono warunki realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego” w zakresie programu zdrowotnego. Rada Konsultacyjna i Prezes Agencji uznali za zasadne zmianę warunków realizacji tego świadczenia gwarantowanego w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 03.11.2009 r. (znak: MZ-PLA-460-9759-1/EM/09) [RK 20/10/26/2009, AOTM 36/2009, RK 57/17/2010, AOTM 30/2010].

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Agencja nie oceniała świadczeń alternatywnych w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego [strona AOTM].

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) to złośliwy nowotwór hematologiczny. Charakteryzuje się monoklonalnym rozrostem atypowych komórek plazmatycznych, które produkują tylko jeden rodzaj białka – monoklonalną immunoglobulinę [Szczeklik 2011].

Kryteria kwalifikacji pacjentów do projektu programu lekowego podano w pkt. 2.5.3. niniejszej analizy weryfikacyjnej Agencji (AWA).

Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego [Szczeklik 2011]. W Europie **roczna zapadalność** wynosi ok. **4,5-5,9/100 000**. Występuje

on nieco częściej u mężczyzn, ze szczytem zachorowalności w 7. dekadzie życia (mediana wieku 65-70 lat), ale może mieć miejsce także we wcześniejszym okresie: ok. 15% chorych < 60 lat, <2% przed 40. r.ż. [Szczeklik 2011, PGSz 2012].

Tabela 1. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów dla ICD-10 C.90 (szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych).

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2009 r.		2008 r.		2007 r.	
		Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
Zachorowania	Liczba	503	629	559	613	513	607
	Współczynnik standaryzowany*	1,8	1,6	2,1	1,6	1,9	1,6
Zgony	Liczba	532	637	529	563	550	582
	Współczynnik standaryzowany*	1,9	1,5	1,9	1,3	2,0	1,4

*na 100 000 mieszkańców.

Etiologia i patogeneza

Przyczyny choroby są nieznane. Pewną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym i długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. Znaczenie może mieć długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne toksyczne substancje stosowane w przemyśle chemicznym.

U części chorych szpiczak rozwija się z łagodnej monoklonalnej gammapatii o niezidentyfikowanym znaczeniu (MGUS)¹. Ryzyko przejścia od MGUS do aktywnej postaci szpiczaka wynosi ok. 1%/rok. Nawet jeżeli naciek komórek szpiczakowych jest większy (10-30%), to tempo wzrostu może być bardzo wolne i związane z wystąpieniem wolno rozwijającego się lub bezobjawowego szpiczaka (ok. 15%) [Szczeklik 2011].

Klasyfikacja

W 2008 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wyróżniła następujące postaci szpiczaka plazmocytowego:

- bezobjawowy (tłący) występujący u ok. 8% chorych z zawartością plazmocytów w szpiku zwykle 10-20%, medianą stężenia białka M w surowicy wynoszącą 3 g/dl, hipogammaglobulinemią (w 90% przypadków) i monoklonalnymi łańcuchami lekkimi w moczu (ok. 70% chorych); ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi 10%/rok w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania, a następnie zmniejsza się.
- niewydzielający (immunofiksacja nie wykazuje białka M) występujący u ok. 3% pacjentów z podwyższonym stężeniem wolnych łańcuchów lekkich lub nieprawidłową proporcją ich stężeń; rzadziej ma miejsce niewydolność nerek, hiperkalcemia i hipogammaglobulinemia.
- białaczka plazmocytowa (najbardziej zaawansowane stadium choroby), występująca w 2-5% przypadków, charakteryzuje się liczbą plazmocytów we krwi $>2 \times 10^9/l$ lub $>20\%$ leukocytów w rozmazie krwi obwodowej; przebiega gwałtownie i często towarzyszy jej powiększenie wątroby, śledziony i węzłów chłonnych; rokowanie jest złe, większość chorych przeżywa tylko kilka miesięcy od rozpoznania [Szczeklik 2011, PGSz 2012].

Obraz kliniczny

Najczęstszy objaw to: ból kostny (łędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy: neurologiczne (niedowłady i porażenia kończyn), hiperkalcemii i jej następstw, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolności nerek (u ok. 30% w chwili rozpoznania), neuropatii obwodowej (zwykle ruchowo-czuciowej), zespołu nadmiernej lepkości (u <10%) oraz powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziony.

Charakterystyczne jest wystąpienie triady objawów: zwiększonego odsetka plazmocytów w szpiku, obecności białka M w surowicy lub moczu, zmian osteolitycznych w kościach. Rzadko, w tzw. postaci niewydzielającej, szpiczak przebiega bez obecności białka M w surowicy i moczu [Szczeklik 2011].

Diagnostyka

W celu rozpoznania wykonuje się: morfologię krwi obwodowej, biopsję aspiracyjną (morfologię szpiku) lub trepanobiopsję, badania cytogenetyczne i molekularne, inne badania laboratoryjne oraz badania obrazowe (np. RTG kości) [Szczeklik 2011].

¹ MGUS charakteryzuje się obecnością białka M i plazmocytów w szpiku (<10%) oraz brakiem objawów związanych z chorobą kości [PGSz 2009].

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia I linii jest uzyskanie całkowitej remisji choroby² lub przynajmniej częściowej³ [PGSz 2012].

U chorych niekwalifikujących się do wysoko dawkowej chemioterapii wspomaganą przeszczepem komórek krwiotwórczych zaleca się schematy oparte na talidomidzie, najczęściej MPT (melfalan, prednizon, talidomid) (PGSz 2012) i schematy oparte na bortezomibie u chorych z niewydolnością nerek i białaczką plazmocytozową. Można także stosować skojarzenie tych leków z cyklofosfamidem, np. CTD czy VCD (talidomid/bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon).

U chorych w wieku > 75 lat można stosować schematy dwulekowe, tj. TD, VD, LD (talidomid/bortezomib/lenalidomid, deksametazon).

U pacjentów z grupy dużego ryzyka cytogenetycznego należy rozważyć leczenie skojarzone z bortezomibem, np. VD, VT, VTD, PAD (bortezomib, dokсорubicyna, deksametazon), CVD.

W przypadku przeciwwskazań do intensywnego leczenia należy zredukować dawki leków w celu ograniczenia toksyczności narządowej i zapewnienia systematyczności leczenia [PGSz 2012, PGSz 2010, PGSz 2009].

Obok terapii podstawowej stosuje się także leczenie wspomagające mające na celu m.in.: zapobieganie niewydolności nerek, leczenie choroby kostnej, czy niedokrwistości towarzyszącej chorobie [PGSz 2010].

Przebieg naturalny i rokowanie

Czas pomiędzy pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych w plazmocytach a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi ≥ 20 -30 lat. U ok. 10 % osób choroba przebiega łagodnie i często nie wymaga leczenia (postać tłąca), zaś przeżycie z objawową postępującą postacią choroby, dzięki nowym lekom, wydłużyło się do 5-6 lat, zwłaszcza wśród młodych osób [Szczeklik 2011].

Blisko połowa chorych wykazuje oporność na leczenie I linii, a ci którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę trwania choroby wykazują narastającą oporność.

W określeniu zaawansowania choroby i grupy ryzyka zaleca się równoczesne stosowanie klasyfikacji Durie-Salmona (uwzględnia liczbę ognisk osteolitycznych, stężenie hemoglobiny, wapnia i kreatyniny w surowicy oraz immunoglobulin) i ISS (oparta na stężeniu albuminy i $\beta 2$ -mikroglobuliny w surowicy), a w miarę możliwości badania cytogenetyczne. Przykładowo wg IFM i badaczy z Rochester badania genetyczne wykazujące translokację t(14:16), czy delecję 17p oznaczają, że pacjent znajduje się w dużej grupie ryzyka, a t(4:14) w pośredniej grupie ryzyka [PGSz 2012].

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych [ChPL Velcade, Dmoszyńska 2011].

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, kod EAN	Velcade [®] , proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 ampułka, EAN: 5909990646968, Velcade [®] , proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 ampułka, EAN: 5909990000890.
Substancja czynna	bortezom b
Droga podania	dożylny wstrzyknięcie w formie bolusa trwającego od 3 do 5 sekund
Mechanizm działania	selektywny, odwracalny inhibitor enzymów wchodzących w skład proteasomu (kompleksu białkowego), który prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy komórek nowotworowych. Zwiększa wrażliwość komórek szpiczakowych na leki cytostatyczne.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Velcade, strona EMA, strona KE].

Procedura rejestracyjna	centralna (EMA)
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na	26.04.2004 r. (data przedłużenia pozwolenia: 26.04.2009 r.)

² wg IMWG remisja całkowita: niestwierdzenie białka M w surowicy i w moczu techniką immunofiksacji, $\leq 5\%$ plazmocytozów w biopsji szpiku i brak zmian pozaszpikowych [PGSz 2012, Szczeklik 2011],

³ wg IMWG remisja częściowa: zmniejszenie $\geq 50\%$ stężenia białka M w surowicy lub $\geq 90\%$ białkomoczu dobowego, redukcja $\geq 50\%$ plazmocytozów w biopsji szpiku, rozmiarów guzów pozaszpikowych i stacjonarna faza choroby kostnej [PGSz 2012, PGSz 2009].

dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	29.08.2008 r.
Wnioskowane wskazanie	produkt leczniczy Velcade® 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
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	bortezomib i.v. (1,3 mg/m ² pc.)* + melfalan p.o. (9 mg/m ² pc.) + prednizon p.o. (60 mg/m ² pc.) przez dziewięć 6-tygodniowych cykli leczenia. Produkt Velcade® w trakcie cykli 1-4 podaje się 2x/tydzień (w dniach: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32.), a podczas cykli 5-9 – 1x/tydzień (w dniach: 1., 8., 22. i 29.)*. Melfalan i prednizon powinno się podawać 1. tygodnia w każdym cyklu (w dniach 1., 2., 3. i 4.).
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Velcade® w monoterapii pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie szpiku lub nie kwalifikują się do niego
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none">• nadwrażliwość na bortezomib, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;• ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia
Lek sierocy (TAK/NIE)	nie

*w kolejnych cyklach można zmodyfikować wielkość dawki lub opóźnić dawkowanie leku w zależności od wystąpienia toksyczności hematologicznej w trakcie cyklu lub stopnia toksyczności niehematologicznej ≥ 3 [dokładne dane podano w ChPL Velcade®, EMA – Europejska Agencja ds. Leków, i.v. – dożylnie, p.o. – doustnie, pc. – powierzchnia ciała.

W dniu 23.06.2008 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) rozszerzyła wskazania rejestracyjne dla produktu leczniczego Velcade® o początkowe leczenie pacjentów ze szpiczakiem mnogim [strona FDA].

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją [wniosek o objęcie refundacją].

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego [projekt programu lekowego].

Nazwa programu	Leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C90)
Cel programu	Nie podano
Kryteria włączenia do programu	Leczenie bortezomibem nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim Pacjenci z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej w połączeniu z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, spełniający przynajmniej jedno z poniższych kryteriów: 1) niewydolność nerek, definiowana jako kirens kreatyniny <60 ml/min 2) stwierdzenie przynajmniej jednego z następujących zaburzeń cytogenetycznych: translokacja t(4; 14) lub t(14; 16) lub delecja 17p, 3) wiek ≥ 75 r.ż., Leczenie pacjentów, u których wystąpiła oporność w trakcie zastosowanej terapii szpiczaka mnogiego lub nawrót po skutecznej terapii Pacjenci zarówno kwalifikujący się jak i niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej w połączeniu z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, spełniający jedno z poniższych kryteriów: 1) chorzy z cechami progresji po co najmniej 2 cyklach leczenia I lub II linii bez zastosowania bortezomibu 2) chorzy, u których nie stwierdzono co najmniej częściowej odpowiedzi po 4 cyklach leczenia I lub II linii bez zastosowania bortezomibu 3) chorzy z nawrotem choroby po skutecznym leczeniu w I lub II linii.

	<p>4) chorzy z nawrotem szpiczaka po chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepieniu własnych komórek krwiotwórczych bez remisji częściowej, kwalifikowanych do przeszczepienia allogenicznego komórek krwiotwórczych.</p> <p>Nieuzasadnione jest włączenie do leczenia bortezomibem pacjentów, u których zastosowano ten lek we wcześniejszych liniach leczenia i nie uzyskano odpowiedzi w postaci co najmniej remisji częściowej.</p> <p>5) u chorych z nawrotem szpiczaka po uzyskaniu co najmniej dobrej remisji częściowej po leczeniu za pomocą chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, którzy uzyskali co najmniej remisję częściową po zastosowaniu bortezomibu w ramach wcześniejszego leczenia.</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>Kryteria niepozwalające na włączenie do programu ze względu na bezpieczeństwo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na bortezomib, boron (bor) lub którąkolwiek substancję pomocniczą, 2) ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia.
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>U pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej w połączeniu z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych:</p> <p>Bortezomib w dawce 1,3 mg/m² jest podawany ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem przez dziewięć 6-tygodniowych cykli. W trakcie cykli 1-4 bortezomib podaje się 2 razy w tygodniu (dni: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, i 32) natomiast w trakcie cykli 5-9 bortezomib podaje się 1 raz w tygodniu (dni: 1, 8, 22, i 29). Zarówno melfalan, jak i prednizon powinny być podawane doustnie w dniach 1, 2, 3 i 4 pierwszego tygodnia w każdym cyklu. Jeden cykl leczenia obejmuje 42 dni, a łączny czas trwania terapii to 54 tygodnie.</p> <p>U pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, niewykluczające ich z udziału w programie, należy modyfikować dawkowanie bortezomibu, melfalanu i prednizonu zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPLach.</p> <p>U pacjentów, u których wystąpiła oporność w trakcie zastosowanej terapii szpiczaka mnogiego lub nawrót po jego skutecznej terapii:</p> <p>Zalecana początkowa dawka bortezomibu wynosi 1,3 mg/m² powierzchni ciała, 2 razy w tygodniu, przez dwa tygodnie (w dniach 1., 4., 8. i 11.), a następnie 10-dniowa przerwa (od 12. do 21. dnia). Opisany 3 tygodniowy okres jest uważany za 1 cykl leczenia. Pomiędzy kolejnymi dawkami bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.</p> <p>U pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, niewykluczające ich z udziału w programie, należy modyfikować dawkowanie bortezomibu zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL.</p> <p>Rozcieńczony roztwór bortezomibu należy podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia w formie bolusa, trwającego od 3 do 5 sekund, do żył obwodowych lub przez centralny dostęp żylny, po którym wkłucie powinno zostać przepłukane roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>Co najmniej raz w miesiącu badanie neurologiczne (może być wykonane przez lekarza prowadzącego)</p> <p>Przed każdym cyklem leczenia oznaczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologii krwi; 2) stężenia kreatyniny; 3) AspAT; 4) AIAT; 5) bilirubiny. <p>Po 2 cyklu leczenia oznaczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologii krwi; 2) proteinogramu; 3) stężenia kreatyniny; 4) stężenia wapnia w surowicy; 5) aktywności AspAT i AIAT; 6) stężenia bilirubiny całkowitej; 7) stężenia białka Bence'a-Jonesa w dobowej zbiórce moczu (dotyczy chorych z chorobą łańcuchów lekkich). <p>Po 4 cyklu leczenia oznaczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologii krwi; 2) proteinogramu; 3) immunofiksacja w surowicy krwi; 4) stężenia kreatyniny; 5) stężenia wapnia w surowicy; 6) aktywności AspAT i AIAT; 7) stężenia bilirubiny całkowitej; 8) stężenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy krwi (do decyzji lekarza). <p>Po 6 cyklu leczenia oznaczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologii krwi; 2) proteinogramu; 3) stężenia kreatyniny; 4) stężenia wapnia w surowicy; 5) aktywności AspAT i AIAT; 6) stężenia bilirubiny całkowitej; 7) stężenia białka Bence'a-Jonesa w dobowej zbiórce moczu (dotyczy chorych z chorobą łańcuchów lekkich); 8) aktywności zmian kostnych (badania jak przy włączeniu); 9) mielogram lub/i trepanobiopsja szpiku (do decyzji lekarza). <p>Na zakończenie udziału chorego w programie oznaczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologii krwi; 2. proteinogramu;

	<ol style="list-style-type: none"> 3. stężenia kreatyniny; 4. stężenia wapnia w surowicy; 5. aktywności AspAT i AIAT; 6. stężenia bilirubiny całkowitej; 7. immunofiksacja w surowicy krwi; 8. stężenia białka Bence'a-Jonesa w dobowej zbiorce moczu (dotyczy chorych z chorobą łańcuchów lekkich); 9. mielogram lub/i trepanobiopsja szpiku; (do decyzji lekarza); 10. aktywności zmian kostnych (badania jak przy włączeniu); 11. stężenie beta 2 – mikroglobuliny; 12. badanie wolnych łańcuchów lekkich. (do decyzji lekarza).
Kryteria zakończenia udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> a) działania niepożądane bortezomibu; IV stopień wg NCI CTCAE 4.0, z wyłączeniem toksyczności hematologicznej; b) progresja choroby po 2 cyklach leczenia z zastosowaniem bortezomibu, c) brak poprawy częściowej po 4 cyklach leczenia z zastosowaniem bortezomibu.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytotatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego (opracowanie własne).

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz), 2012	<p>Leczenie indukcyjne chorych niekwalifikujących się do procedury transplantacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy oparte na talidomidzie (MPT, CTD – w grupie chorych standardowego ryzyka cytogenetycznego) lub (u chorych z niewydolnością nerek, białaczką plazmatyczno-komórkową, z grupy dużego ryzyka cytogenetycznego) bortezomidzie (MPV, VCD), • schematy dwulekowe (> 75 lat): deksametazon z talidomidem, bortezomibem lub lenalidomidem (TD, VD, LD).
Europa	Grupa ekspertów, 2012 (sponsorowana przez Janssen-Cilag)	<p>U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia z powodu wieku lub chorób współistniejących zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bortezomib/melfalan/prednizon (VMP), • środek a kilujący/steroidy, leki immunomodulujący (MPT i CTDA). <p>Dodatkowymi opcjami są: lenalidomid/deksametazon (RD), VMPT-VT, VMP-VT i MPR-R.</p>
Wielka Brytania	British Committee for Standards in Haematology (BCSH) z UK Myeloma Forum (UKMF), 2012	<p>U osób starszych i/lub mniej sprawnych, u których nie jest planowana wysokodawkowa chemioterapia jako początkowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • talidomid w skojarzeniu z środkiem alkilującym i kortykosteroidem, tj. melfalan/prednizon/talidomid (MPT) lub cyklofosfamid/talidomid/niskie dawki deksametazonu (CTDA)¹, • bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPV)¹
	International Myeloma Working Group (IMWG), 2009	<ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon/talidomid (MPT) (w szczególności pacjenci > 65 r.ż.)², • melfalan/prednizon/bortezomib (VMP) (w szczególności pacjenci > 65 r.ż.)², • lenalidomid/niskie dawki deksametazonu (u pacjentów, którzy chcą przełożyć autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych)², • lenalidomid/melfalan/prednizon (MPR) (starsi pacjenci z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim)³.
Francja	Prescrire, 2009	<ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon/talidomid (MPT) (w szczególności pacjenci > 65 r.ż.)
Stany Zjednoczone	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2012	<p>Terapia I linii dla osób niekwalifikujących się do transplantacji (ocena odpowiedzi po 2 cyklach) – schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lenalidomid/niskie dawki deksametazonu⁴, • melfalan/prednizon/bortezomib (MPV)⁴, • melfalan/prednizon/lenalidomid (MPL)⁴, • melfalan/prednizon/talidomid (MPT)⁴, • bortezomib/dexametazon⁵, <p>Inne schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon (MP)⁵, • deksametazon⁶, • doksorubicyna liposomalna/Winkrystyna/deksametazon (DVD)⁶, • talidomid/deksametazon⁶, • winkrystyna/doksorubicyna/deksametazon (VAD)⁶.

Kanada	Cancer Care Organisation (CCO), 2010, 2012	<ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon/talidomid (MPT), • lenalidomid/deksametazon (I linia leczenia pacjentów z wcześniej nieleczonym objawowym szpiczakiem mnogim, w każdym wieku).
Australia	Medical Scientific Advisory Group (MSAG), 2011	melfalan/prednizon/bortezomib (MPV) lub melfalan/prednizon/talidomid (MPT) ¹ w zależności od lokalnej dostępności i rozważanego profilu bezpieczeństwa w stosunku do chorób współistniejących (u starszych pacjentów ≥ 75 lat rozważa się redukcję dawki talidomidu i melfalanu ⁷ , gdy melfalan nie jest preferowany, można zastąpić go cyklofosfamidem ¹).

¹ stopień rekomendacji A (na podstawie co najmniej 1 RCT dobrej jakości i zgodności odnoszenia się do konkretnego zalecenia), poziom dowodów Ib (na podstawie z co najmniej 1 RCT); ² stopień rekomendacji A (na podstawie co najmniej 1 RCT i zgodności odnoszenia się do konkretnego zalecenia), poziom dowodów naukowych Ia (metaanaliza RCT); ³ stopień rekomendacji B (dobrze przeprowadzone kliniczne badania bez randomizacji dotyczące tematu rekomendacji), poziom dowodów IIa (co najmniej 1 dobrze zaprojektowane badanie nierandomizowane, w tym badanie II fazy i badania kliniczno-kontrolne, ⁴ rekomendacja kategorii 1 (na podstawie dowodów naukowych z wysokiego poziomu m.in. RCT, jednomyślne stanowisko NCCN odnośnie, tego że interwencja jest odpowiednia), ⁵ rekomendacja kategorii 2A (na podstawie niższych dowodów naukowych o niższym poziomie zaufania jednomyślne stanowisko NCCN odnośnie, tego że interwencja jest odpowiednia), ⁶ rekomendacja kategorii 2B (na podstawie niższych dowodów naukowych, niejednomyślne stanowisko NCCN odnośnie tego, że interwencja jest odpowiednia), ⁷ stopień rekomendacji C (na podstawie opinii eksperckich lub raportów).

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych w ramach programu lekowego: leczenie szpiczaka plazmatycznego komórkowego (plazmocytoowego) (ICD-10 C90) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[zgłoszono konflikt interesów]	„obecna technologia w bezpośredni sposób nie zastępuje innych. Raczej chodzi o zastosowanie we wcześniejszych liniach leczenia. Nowe jest jedynie dopuszczenie chorych z niewydolnością nerek (...) Ci chorzy byli dotychczas leczeni z wykorzystaniem, talidomidu, cyklofosfamid, przeszczepienia komórek krwiotwórczych i lenalidomidu. Brali także udział w badaniach klinicznych.”	„Oceniana technologia nie zastępuje innej, a jedynie zwiększa możliwości lecznicze.”	Melfalan + gl kortykosteroid	skojarzenie bortezomibu z lenalidomidem i deksametazonem	„Najnowsza wersja zaleceń (...) obejmuje ocenianą technologię”
[zgłoszono brak konfliktu interesów]	MPT „na podstawie szacunku własnego około 90-100 chorych (brak danych statystycznych)” CTD „w ok 25% dotychczas leczonych chorych tj 100-120 osób wg własnego szacunku – brak danych statystycznych”.	CTD (wyłącznie częściowo), MTP (wyłącznie częściowo)	CTD, MPT	PAD (bortezomib, adriamycyna, deksametazon), CTD, MPT	Nie podano
[zgłoszono brak konfliktu interesów]	„- Obserwacja bez leczenia – 20%, - Radioterapia radykalna (szpiczak izolowany pozaszpikowy) – 5% - Radioterapia paliatywna zmian kostnych – 15% - Melfalan / talidomid / prednison – 30% - Cyklofosfamid / talidomid / prednison – 20% - Melfalan / prednison – 15% - Kortykosteroidy w monoterapii – małe dawki ciągłe – 10% - Kortykosteroidy w monoterapii – wysokie dawki pulsacyjne – 10% - Bortezomib / deksametazon – 15 % - Bortezomib / doksorubicyna / deksametazon – 20% - Bortezomib / melfalan / prednison - Lenalidomid / deksametazon – 15% - Melfalan w wysokich dawkach + autotransplantacja komórek krwiotwórczych - 20% - Allotransplantacja komórek krwiotwórczych – 3%”.	„- Bortezomib stanowi raczej wartość dodaną, ponieważ zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego, jak np. MP - W pewnym sensie, bortezomib zastąpił winkrystynę, niegdyś stosowaną w ramach popularnego programu VAD, który obecnie prawie nie jest stosowany. Jest natomiast stosowany program Pad”.	„Kortykosteroidy w małych dawkach”.	„bortezomib i/lub lenalidomid w indukcji remisji + autotransplantacja komórek krwiotwórczych + leczenie podtrzymujące (talidomid)”.	„U chorych kwalifikujących się do autotransplantacji: - Indukcja remisji: CTD lub TD; w przypadku wysokiego ryzyka cytogenetycznego i/lub niewydolności nerek: VTD lub VD - Auto-HCT - Leczenie podtrzymujące U chorych niekwalifikujących się do autotransplantacji: - Indukcja: MPT, TD lub VMP, VD ; opcja pożądana (nie realizowana w Polsce): MRd, Rd - Leczenie podtrzymujące Choroba nawrotowa i oporna (zależnie od zastosowanych programów początkowych); - Bortezomib +/- doksorubicyna - Bortezomib +/- MP - Lenalidomid - Bendamustyna - Kortykosteroidy - Talidomid”.

<p>[zgłoszono konflikt interesów]</p>	<p>„W leczeniu I linii SzP stosuje się schematy: CTD – u prawie 100% kandydatów do autoSCT, MPT lub MP – łącznie u prawie 100% chorych niekwalifikujących się do autoSCT. W SzP powikłanym niewydolnością nerek podaje się głównie dawki deksametazonu (zgodnie z dotychczasowym programem terapeutycznym stosowanie bardziej uzasadnionego bortezomibu nie było możliwe). W leczeniu choroby opornej lub/i nawrotowej, w kolejnych liniach terapii, wykorzystuje się bardzo wiele różnych schematów chemioterapii (w tym oparte na bortezomibie i lenalidomidzie), a także kolejne autoSCT oraz u wąskiej grupy chorych alloSCT.”</p>	<p>„Terapia I linii schematem MPV zastąpi głównie schemat MPT. W terapii choroby nawrotowej/opornej bortezomib był stosowany w podobnych wskazaniach zgodnie z poprzednim programem terapeutycznym.”</p>	<p>„W terapii I linii – standardowe schematy CTD, MPT, MP W terapii nawrotu – schemat VAD W terapii SzP z niewydolnością nerek – wysokie dawki deksametazonu”.</p>	<p>„W terapii I linii u chorych niekwalifikujących się do autoSCT najskuteczniejszym zarejestrowanym leczeniem jest proponowany w programie lekowym schemat MPV (na podstawie badania klinicznego VISTA – porównanie z MP (...)). Brak bezpośredniego porównania ze schematem MPT jednak pośrednie analizy wskazują, że w stosunku do MP schemat MPV przedłuży życie o około 12 miesięcy, a schemat MPT tylko o 6 miesięcy.”.</p>	<p>„Schemat MPV jest rekomendowany jako jedna ze standardowych terapii I linii u chorych niekwalifikujących się do autoSCT zarówno przez wytyczne polskie jak i międzynarodowe. Według aktualnych wytycznych polskich leczenie oparte na bortezomibie jest zarezerwowane dla chorych z niewydolnością nerek oraz białaczką plazmatyczną komórkową (rzadka agresywna forma SzP). Leczenie SzP nawrotowego/opornego za pomocą bortezomibu jest rekomendowane przez wszystkie polskie i międzynarodowe”.</p>
---------------------------------------	--	--	--	---	---

MPT – melfalan, prednizon, talidomid; CTD – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; MP – melfalan, prednizon; PAd – bortezomib, doksorubicyna, deksametazon, TD – talidomid, deksametazon; VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon; TD – talidomid, deksametazon; Auto-HCT – autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych; VMP – bortezomib, melfalan, prednizon; VD – bortezomib, deksametazon; MRd – melfalan, lenalidomid, niskie dawki deksametazonu; Rd – lenalidomid, niskie dawki deksametazonu; VAD – winkrystyna, adriamycyna, deksametazon; SzP – szpiczak plazmocytoowy.

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu szpiczaka mnogiego [obwieszczenie MZ – 28.06.2012 r.].

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy										
Bortezomib	Velcade, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fioł.	5909990000890	1054.0, Bortezomib	4298,40	4599,29	4599,29	Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego plazmocytoowego (C90)	Bezpłatny	0,00
	Velcade, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg		5909990646968		1228,11	1314,08	1314,08			
Kategoria dostępności refundacyjnej: katalog chemioterapii										
Bleomycyna	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fio ka a 10 ml	5909990946983	1101.0, Busulfanum	97,20	104,00	104,00	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
Karboplatyna	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fioł. a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,68	24,27	20,80	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fioł. a 15 ml	5909990450022		58,32	62,40	62,40			
	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fioł. a 45 ml	5909990450039		168,48	180,27	180,27			

	mg									
	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol. a 60 ml	5909990662753		194,40	208,01	208,01			
	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990662760		270,00	288,90	288,90			
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990787371		172,80	184,90	184,90			
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990787388		19,44	20,80	20,80			
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990787395		43,20	46,22	46,22			
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 60 ml	5909990787401		216,00	231,12	231,12			
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwan, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990477418		24,84	26,58	20,80			
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwan, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990477425		41,91	44,84	44,84			
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwan, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990477432		102,29	109,45	109,45			
Cisplatyna	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,66	9,66	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990180820		21,60	23,11	23,11			
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 110 ml	5909990180837		37,80	40,45	40,45			
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990722600		8,64	9,24	9,24			
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990722631		34,56	36,98	36,98			
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990722648		67,50	72,23	72,23			

	mg/ml									
Cyklofosamid	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophospha midum p.o.	72,52	77,60	77,60	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophospha midum inj.	14,58	15,60	15,60			
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019		54,96	58,81	58,81			
Cytarabina	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	45,07	45,07	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990181223		84,24	90,14	90,14			
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990624935		168,48	180,27	180,27			
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol. a 5 ml	5909990640188		8,42	9,01	9,01			
	Cytosar, proszek i rozpuszczaln k do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715		11,03	11,80	9,01			
	Cytosar, proszek i rozpuszczaln k do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515		42,12	45,07	45,07			
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614		84,24	90,14	90,14			
Dakarbazyna	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	210,50	210,50	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg		5909990467020		310,07	331,77	331,77			
Doksorubicyna	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubici- num	10,93	11,70	9,25	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990471027		36,72	39,29	39,29			
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczaln k do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612		10,93	11,70	9,25			
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711		36,72	39,29	39,29			
	BIORUBINA , proszek do sporządzenia roztworu do	1 fiol. a 10 ml	5909990129515		8,96	9,59	9,25			

	wstrzykiwań, 10 mg									
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909990842216		37,80	40,45	40,45			
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517		8,96	9,59	9,25			
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991128524		34,56	36,98	36,98			
	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011		9,01	9,64	9,25			
	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028		43,20	46,22	46,22			
	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837		86,40	92,45	92,45			
	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844		172,80	184,90	184,90			
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990859405		16,09	17,22	9,25			
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10ml	5909990859443		30,24	32,36	18,49			
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990859474		38,88	41,60	41,60			
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	5909990859481		103,68	110,94	110,94			
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990859535		138,24	147,92	147,92			
	Xorucin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990838103		24,06	25,74	9,25			
	Xorucin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.	5909990838134		95,25	101,92	46,23			
	Mycet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składn ki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek+ 1 liposomy+1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4 297,32	4 598,13	4 598,13			
Doksorubicyna	Caelyx, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicin-	1836,00	1964,52	1964,52	C90.0 szpiczak	Bezpłatny	0,00

pegylowana	roztworu do infuzji, 2 mg/ml			num liposomanum pegylatum				mnogi		
Epirubicyna	BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129416	1015.0, Epirubicinum	39,96	42,76	36,03	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909991114213		169,56	181,43	181,15			
	BIOEPICYNA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991114312		30,78	32,93	32,93			
	BIOEPICYNA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991114329		141,48	151,38	151,38			
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990661497		43,20	46,22	36,03			
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990661503		64,80	69,34	69,34			
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990661527		97,20	104,00	104,00			
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990661534		189,00	202,23	202,23			
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990661541		378,00	404,46	404,46			
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991104313		41,19	44,07	36,03			
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991104320		205,95	220,37	180,15			
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909991104337		410,40	439,13	360,3			
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909991104344		810,00	866,70	720,60			
	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990779864		86,40	92,45	92,45			
	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990779871		334,80	358,24	358,24			
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990645275		33,67	36,03	36,03			
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2	1 fiol. a 25 ml	5909990645299	181,15	193,83	180,15					

	mg/ml									
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990645305		199,15	213,09	213,09			
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990645312		370,83	396,79	396,79			
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (szklana)	5909990752416		32,40	34,67	34,67			
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml (szklana)	5909990752515		138,24	147,92	147,92			
Etopozyd	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	16,18	11,56	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115		21,60	23,11	23,11			
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214		43,20	46,22	46,22			
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313		86,40	92,45	92,45			
Ifosfamid	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	128,85	128,85	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62	232,85	232,85			
Interferon alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	5909990861118	1024.1, interferonum alfa	105,84	113,25	113,25	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	5909990861217		211,68	226,50	226,50			
Interferon alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zestawów (strzykawka + igła+2 waciki)	5909990004805	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	448,95	448,95	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml +12 zestawów (igła + wacik)	5909990858118		302,10	323,25	323,25			
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zestawów (igła + wacik)	5909990858217		503,49	538,73	538,73			
Melfalan	Alkeran, tabl.powl., 2 mg	25 tabl.	5909990283514	1098.0, Melphalanum	311,04	332,81	332,81	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00

Winblastyna	Vinbalstin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216,00	231,12	231,12	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
Winkrystyna	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493		26,19	28,02	28,02			
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523		125,71	134,51	134,51			
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413		259,20	277,34	277,34			

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla **bortezomibu** podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPV) w populacji z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego w analizie wnioskodawcy wskazano schemat oparty na stosowaniu [REDACTED]. Autorzy analiz wnioskodawcy podkreślili, że „[REDACTED]”. Zestawienie wybranego komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił jego wybór wraz z komentarzem analityka Agencji przedstawia tab. 9.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">- zalecany w wytycznych PGSz 2009 w przypadku przeciwwskazania do talidomidu (niemożliwość zastosowania schematu MPT),- wymieniany przez ekspertów klinicznych jako terapia aktualnie stosowana i najtańsza,- wybór zasadny, w związku z dostępnymi danymi bezpośrednio porównującymi terapie. Należy mieć jednak na uwadze, że odpowiedniejszą terapią alternatywną byłby schemat oparty na talidomidzie – MPT (brak badań bezpośrednio porównujących interwencje).

[REDACTED]; pc. – powierzchni ciała; p.o. – doustnie; PGSz – Polska Grupa Szpiczakowa; MPT – melfalan, prednizon, talidomid.

Na podstawie otrzymanych opinii eksperckich w praktyce klinicznej w I linii leczenia szpiczaka mnogiego schemat MPV może zastąpić schematy oparte na talidomidzie: MTP (częściowo), CTD (częściowo). Podkreślono także, że MPV zwiększa możliwości terapeutyczne dotychczasowego leczenia, np. MP bardziej niż je zastępuje. Biorąc pod uwagę terapie aktualnie stosowane (MPT, CTD, MP, kortykosteroidy w monoterapii), najtańsze (MPT, CTD, MP, kortykosteroidy w małych dawkach), najskuteczniejsze (CTD, MPT) i zgodne z polskimi wytycznymi postępowania klinicznego (MPT, TD) **najodpowiedniejszymi komparatorami dla MPV są schematy oparte na talidomidzie**, a także MP lub kortykosteroidy w monoterapii.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W dyskusji AKL wnioskodawcy omówiono [] przeglądy systematyczne dotyczące przedmiotowej technologii medycznej, tj.: []

Analitik Agencji przeprowadził wyszukiwanie badań, w tym przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytotasytyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego, opublikowanych od stycznia 2009 do 04.07.2012 r., bez ograniczeń do komparatorów i języka publikacji.

W wyniku własnego wyszukiwania odnaleziono przegląd Messori 2011⁴, który dotyczył m.in. bortezomibu u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych oraz przegląd Gaultney 2012⁵ dotyczący bortezomibu w terapii u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim. Wyników z niniejszych przeglądów nie przedstawiono w związku z faktem, iż oparto je o dane z badania VISTA (publikacja San Miguel 2008, Meteos 2010), które przedstawiono w pkt. 3.3.2. i 3.3.3. niniejszej AWA. Należy mieć na uwadze, że przegląd Messori 2011 opublikowano w kwietniu 2011 r., w związku z czym powinien zostać włączony do AKL wnioskodawcy.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytotasytyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego (opracowanie własne).

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
[] <u>Źródła finansowania:</u> program National Institute for Health Research Health Technology Assessment.	Cel: systematyczna ocena dowodów naukowych dotyczących skuteczności i kosztów-efektywności schematów: bortezomibu lub talidomidu ze środkiem alkilującym i kortykosteroidem w leczeniu I linii szpiczaka mnogiego. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1999 do grudnia 2009 r. (Medline, Medline In-Process, Embase, Web of Science, Biosis, CRD, DARE, HTA, NHS EED i CENTRAL), przeglądano referencje, konsultacje z ekspertami w sprawie dodatkowych publikowanych i nieopublikowanych badań.	Populacja: I linia leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do leczenia wysokimi dawkami chemioterapii z autologicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych. Interwencja: bortezomib lub talidomid w skojarzeniu ze środkiem alkilującym i kortykosteroidem. Komparatory: melfalan lub cyklofosfamid w skojarzeniu z prednizonem/prednizonem lub deksametazonem. Punkty końcowe: OS, PFS, TTP, RR, jakość życia, dane dotyczące kosztowej efektywności. Metodyka: RCT, dobrej jakości badania obserwacyjne, badania ekonomiczne. Inne: publikacja w j. angielskim, abstrakty (z niezbędnymi danymi).	Włączone badania: 5 RCT, w tym 1 porównujące VMP vs. MP, 3 – MPT vs. MP i 1 – CTDa vs. MP. Kluczowe wyniki: Wykazano, że schemat VMP vs. MP był skuteczniejszy pod względem: TTP, OS i odsetka z całkowitą odpowiedzią lub częściową odpowiedzią lub najlepszą odpowiedzią. Stosowanie bortezomibu związane było z istotnym statystycznie wzrostem działań niepożądanych w 3 stopniu toksyczności. Wnioski autorów przeglądu: dalsze badania są potrzebne, w szczególności bezpośrednie porównujące schematy oparte na bortezomibie i talidomidzie, które uwzględniałyby ocenę jakości życia i odpowiedź na leczenie.

⁴ wyszukiwanie w bazie PubMed dotyczyło szpiczaka i jednej z 3 substancji: talidomid, bortezomib, lenalidomid, ograniczono je do badań klinicznych, pozycji z abstraktami i publikowanymi co najmniej w 2000 r.,

⁵ wyszukiwanie przez Medline i w Embase dotyczyło szpiczaka mnogiego i talidomidu lub lenalidomidu lub bortezomibu, włączono wszystkie referencje dostępne do 05.08.2011 r. w języku angielskim, wyniki ograniczono do RCT.

<p>██████████ <u>Źródła finansowania:</u> nie podano.</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na bortezomibie w szpiczaku mnogim z niewydolnością nerek. Synteza wyników: jakościowa, Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1978 do 1.12.2010 r. (Medline) oraz ręczne przeszukiwanie referencji.</p>	<p>Populacja: pacjenci ze szpiczakiem z niewydolnością nerek. Interwencja: bortezomib. Komparatory: nie określono. Punkty końcowe: nie określono. Metodyka: badania kliniczno-kontrolne i serie przypadków. Inne: publikacje w j. angielskim, dostępne w pełnym tekście.</p>	<p>Włączone badania: 9 badań kliniczno-kontrolnych, 9 serii przypadków. Kluczowe wyniki: Z działań niepożądanych dominowała neuropatia obwodowa i trombocytopenia. Częstość występowania trombocytopenii 3-4 stopnia toksyczności była wyższa w podgrupie pacjentów z niewydolnością nerek. Wnioski autorów przeglądu: Bortezomib jest dobrze tolerowany a jego skuteczność i bezpieczeństwo nie są znacząco modyfikowane przez niewydolność nerek; niewydolność nerek nie powinna wpływać na fizyczną redukcję dawek, ponieważ skuteczność bortezomibu jest utrzymywana również u dializowanych pacjentów, którzy mogą osiągnąć niezależność w stosunku do dializ; standardowa dawka bortezomibu związana z deksametazonem przynosi satysfakcjonujący odsetek odpowiedzi guza, generalnie otrzymywany w krótkim okresie czasu.</p>
<p>██████████ <u>Źródła finansowania:</u> nie podano.</p>	<p>Cel: MPV czy MPT vs MP jest skuteczniejszy w I linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do grudnia 2009 r. w Medline (Pubmed), 2007-2009 (ręczne przeszukiwanie abstraktów ze spotkań ASH i ASCO, eksperci prowadzili identyfikację nieopublikowanych danych).</p>	<p>Populacja: I linia leczenia pacjentów z szpiczakiem mnogim. Interwencja: MPT lub MPV. Komparatory: MP. Punkty końcowe: nie określono. Metodyka: badania prospektywne III fazy RCT, Inne: nie określono.</p>	<p>Włączone badania: 1 RCT MPV vs MP oraz 5 RCT MPT vs MP. Kluczowe wyniki: Porównanie bezpośrednie: istotna statystycznie korzyść dla MPV vs. MP odnośnie OS, EFS, CR i VGPR. Pomiedzy terapiami nie wykazano znamienych statystycznie różnic w stosunku do wystąpienia PR oraz TRM i DVT. MPV związane było z istotnym pogorszeniem działań niepożądanych w 3/4 stopniu toksyczności. Porównanie pośrednie: nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MPV vs. MPT odnośnie OS (HR=0,80 [95% CI: 0,56; 1,14], p=0,162), PFS (HR=0,73 [95% CI: 0,54; 1,00], p=0,055) i wystąpienia PR (RR=0,852 [95% CI: 0,598; 1,215], p=0,377), VGPR (RR=0,59 [95% CI: 0,28; 1,23], p=0,167), a także TRM (RR=0,38 [95% CI: 0,09; 1,631], p=0,194) i DVT (RR=0,27 [95% CI: 0,06; 1,23], p=0,092). Wykazano znamienne statystycznie korzyść dla MPV w stosunku do CR (RR=2,34 [95% CI: 1,12; 4,90], p=0,02). W porównaniu z MPV, MPT związane było z istotnie wyższym ryzykiem działań niepożądanych 3/4 stopnia (RR=0,53 [95% CI: 0,38; 0,73], p<0,0001). Wnioski autorów przeglądu: Istnieje niepewność co do wyższości jednego schematu nad drugim. Dlatego uzasadnione jest przeprowadzenie bezpośredniego porównania pomiędzy tymi terapiami.</p>
<p>██████████ <u>Źródła finansowania:</u> nie podano (wspomniano, że przegląd nie był finansowany ze środków zewnętrznych).</p>	<p>Cel: przegląd skuteczności i bezpieczeństwa bortezomibu podawanego w monoterapii i skojarzeniu z innymi terapiami u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Synteza wyników: jakościowa. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1980 do 24.04.2009 r. w Medline, Embase i AdisBase, przeglądano referencje publikacji i dane nieopublikowane.</p>	<p>Populacja: pacjenci z szpiczakiem mnogim. Interwencja: bortezomib. Komparatory: nie określono. Punkty końcowe: nie określono. Metodyka: duże badania kontrolowane, badania dotyczące farmakodynamiki i farmakokinetyki. Inne: nie określono.</p>	<p>Włączone badania: 1 RCT MPV vs MP oraz 1 RCT MPVT vs MPV w I linii leczenia. Kluczowe wyniki: Schemat VMP vs. MP był istotnie skuteczniejszy odnośnie TTP i wystąpienia odpowiedzi. Terapia MPV związana była z 52% redukcją ryzyka progresji choroby. Wystąpienie ≥ PR i CR było znamienne wyższe w grupie VMP. Po medianie okresu obserwacji 25,9 miesiąca VMP związany był z wyższym 3-letnim odsetkiem przeżycia (72% vs. 59%, p=0,003). W grupie VMP vs. MP częściej występowała neuropatia obwodowa, działania żołądkowo-jelitowe (3-4 stopnia toksyczności), półpaśca, Wnioski autorów przeglądu: Bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem był skuteczny i dobrze tolerowany, a także jest schematem zalecanym w leczeniu starszych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.</p>

OS – całkowite przeżycie, PFS – czas przeżycia wolny od progresji, TTP – czas do progresji choroby, TRM – zgon związany z leczeniem, DVT – zakrzepica żył głębokich, CR – odpowiedź całkowita, VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR – odpowiedź częściowa, RR – odpowiedź na leczenie/ryzyko względne, RCT – randomizowane badanie kliniczne, VMP – bortezomib, melfalan, prednizon, MP – melfalan, prednizon, CTDA - cyklofosfamid, talidomid, Male dawki deksametazonu, MPT – melfalan, prednizon, talidomid, HR – hazard względny, CR – odpowiedź całkowita, ASH – Amerykańskie Towarzystwo Hematologów, ASCO – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, CRD – Centre for Reviews and Dissemination, DARE – Database of Abstracts of Reviews of Effects, HTA – Health Technology Assessments, NHS EED – National Health Service Economic Evaluation Database, CENTRAL – Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Wnioski z przeglądów systematycznych [redacted] są zgodne ze sobą, a wyniki także przeglądu [redacted] w związku z faktem, że oparto je na danych z badania VISTA są zgodne z AKL wnioskodawcy.

Pomimo, że przeglądy systematyczne [redacted] obejmowały również badania dotyczące pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim, w opisie wyników przedstawiono jedynie dane dotyczące ocenianej technologii medycznej.

W opisie wyników ww. przeglądów systematycznych nie uwzględniono: danych liczbowych dotyczących badania VISTA ([redacted]), ponieważ przedstawiono je w pkt. 3.3.2. i 3.3.3. niniejszej AWA oraz wyników dla porównań nieuwzględniających ocenianą interwencję – VMP.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie w bazie Pubmed, Cochrane, Embase i CRD o wysokiej czułości w oparciu o hasła dotyczące bortezomibu i szpiczaka mnogiego. Niniejsze wyszukiwanie ograniczono [redacted] (data ostatniego wyszukiwania), z wyjątkiem wyszukiwania w bazie CRD. Ponadto przeszukano serwisy internetowe: NICE, SBU, NCCHTA, CADTH, INAHTA (brak danych o zastosowanych hasłach) oraz rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) (użyto słów kluczowych „bortezomib”, „melphalan” i „prednisone”). Podano, że strategię przeprowadziły 2 osoby, a jej ostateczna wersja tworzona była na drodze porozumienia. Ponadto sprawdzono referencje doniesień naukowych, przeprowadzono konsultacje z producentami leków i ekspertem klinicznym.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie własne badań (Pubmed, Cochrane, Embase), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo bortezomibu 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, bez ograniczeń do komparatora i języka publikacji. W związku z uzyskaniem dużej liczby wyników, wyszukiwanie ograniczono do badań RCT, z wyjątkiem bazy Cochrane.

W wyniku własnego wyszukiwania oraz referencji podanych przez ekspertów klinicznych nie zidentyfikowano badań dla przedmiotowego porównania, które nie zostałyby włączone do AKL wnioskodawcy. Odnaleziono jedynie publikację Delforge 2012 dotyczącą wyników z badania VISTA odnośnie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, którą opublikowano po dacie zakończenia AKL wnioskodawcy. Należy mieć na uwadze, że wyniki dotyczące tego punktu końcowego zawarto w AKL wnioskodawcy na podstawie danych z protokołu badania VISTA.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy .

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[redacted]	pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczeniem szpiczakiem mnogim; pacjenci kwalifikujący się do leczenia wysoko dawkową chemioterapią wraz z przeszczepem szpiku kostnego i inne	w poszerzonej analizie bezpieczeństwa nie zawężano wyszukiwania do jednostki chorobowej (wykluczono wskazania pozarejestryjne)
Interwencja	bortezomib wstrzykiwany w bolusie dożylnym (i.v.) przez 3-5 sekund w dawce 1,3 mg/m ² . W cyklach 1-4 oceniany lek podawany jest 2 razy w tygodniu (w dniach: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32), natomiast w cyklach 5-9 1 raz w tygodniu. Lek podawany w skojarzeniu z: melfalanem (w dawce 9 mg/m ² ; p.o.) i prednizonem (w dawce 60 mg/m ² ; p.o.) przez okres 6-tygodni w dniach: 1, 2, 3, 4	dawka lub sposób podawania leku (bortezomib) niezgodny z wskazaniem	dawkowanie zgodne z ChPL; w poszerzonej analizie bezpieczeństwa dopuszczono monoterapię bortezomibem

Komparatory		brak adekwatnej grupy kontrolnej lub brak grupy kontrolnej	dawkowanie zgodne z ChPL; w poszerzonej analizie bezpieczeństwa nie zawężano wyszukiwania do komparatora
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	z zakresu biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki oraz nieadekwatny sposób przedstawienia danych np.: wyniki podawane w postaci współczynników korelacji, łącznie dla różnych dawek omawianego leku	brak
Typ badań		brak RCT	w poszerzonej analizie bezpieczeństwa nie zawężano wyszukiwania do typu badań
Inne kryteria	publikacje w pełnej wersji tekstowej lub protokoły z badań	publikacje dostępne w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych	w poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki badań z abstraktów i posterów konferencyjnych

i.v. – dożylnie, pc. – powierzchnia ciała, p.o. – doustnie, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, RCT – randomizowane badanie kliniczne.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (RCT) porównujące schematy, tj.: bortezomib+melfalan+prednizon (VMP) z melfalan+prednizon (MP) (badanie VISTA). W dodatkowej AKL uwzględniono [redacted], będące analizami post-hoc ww. badania.

Dowody naukowe skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, przedstawione w analizie wnioskodawcy, pochodzą z badania VISTA i jego aktualizacji.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozszerzono o badania obejmujące pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, tj.: randomizowane: GIMEMA (Palumbo 2010 i analizy post-hoc: Bringhen 2010, Morabito 2011; VMPT-VP vs. VMP), GEM05 (Mateos 2010a; VMP vs. VTP), Richardson 2009 (monoterapia bortezomibem bez grupy kontrolnej), UPFRONT (abstrakt: Niesvizky 2010; VMP vs. VTD vs. VD) oraz nierandomizowane: PETHEMA (Mateos 2006), Gasparetto 2010, abstrakt: Garcia Sanchez 2010 – badanie obserwacyjne, w tym opisy przypadków: Bockle 2009, Ravaglia 2008, Liby 2010, Joh 2009, Murase 2009, Aguayo-Leiva 2011. Ponadto przedstawiono informacje z PSUR nr 9, 12, 13, 14 oraz ChPL Velcade.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg tab. 198 AKL wnioskodawcy].

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
VISTA (San Miguel 2008, Harousseau 2010, protokół z badania, [redacted]). <u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development i Millennium Pharmaceuticals.	-międzynarodowe (22 kraje), -wieloośrodkowe (151 ośrodków), -randomizowane, -niezamaskowane (<i>open-label</i>), -z grupami równoległymi, -okres leczenia: 54 tyg. (max. 9 cykli), -okres obserwacji: 16,7 miesiący (analiza wstępna) i 36,7 miesiąca (aktualizacja badania). -typ hipotezy: <i>superiority</i> . Skala Jadad: 3/5 pkt.	• VMP (V – bortezomib i.v. 1,3mg/m ² : cykle 1–4: 2x/tydzień (dni: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32), cykle 5–9 1x/tydzień (dni: 1, 8, 22, 29); M – melfalan p.o. 9 mg/m ² pc. w dniach: 1, 2, 3, 4; P – prednizon p.o. 60 mg/m ² pc. w dniach: 1, 2, 3, 4). • MP (M – melfalan p.o. 9 mg/m ² pc. w dniach: 1, 2, 3, 4; P – prednizon p.o. 60 mg/m ² pc. w dniach: 1, 2, 3, 4). Leczenie przerywano w przypadku wycofania zgody	<u>Kryteria włączenia:</u> • nowo zdiagnozowany, uprzednio nieleczony, symptomatyczny szpiczak mnogi; • potwierdzony obecnością białka M (w surowicy oraz moczu) lub obecnością guza plazmocytowego w zajęтым narządzie lub tkankach miękkich; • pacjenci niekwalifikujący się do wysokodawkowej chemioterapii wraz z przeszczepieniem szpiku kostnego ze względu na wiek (≥ 65 r.ż) lub stan zdrowia; • KPS (<i>Karnofsky Performance Status</i>) ≥ 60%; • następujące wyniki badań laboratoryjnych na 14 dni przed randomizacją: - poziom płytek krwi ≥ 100 x 10 ⁹ /L lub ≥ 70 x 10 ⁹ /L jeśli trombocytopenia została uznana za główną przyczynę spowodowania przenikania choroby do szpiku kostnego; - poziom hemoglobiny ≥ 8 g/dL; - ANC ≥ 1,0 x 10 ⁹ /L; - transferyzy AST oraz ALT ≤ 2,5 powyżej GGN; - całkowita bilirubina ≤ 1,5 powyżej GGN; - stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 2 mg/dL; - stężenie wapnia w surowicy < 14 mg/dL;	<u>Pierwszorzędowy:</u> - czas do wystąpienia progresji choroby; <u>Drugorzędowy:</u> - wystąpienia odpowiedzi całkowitej, - trwanie odpowiedzi, - czas do wystąpienia następnej odpowiedzi, - przeżycie całkowite, - przeżycie wolne od progresji, - całkowita + częściowa odpowiedź wg kryteriów EBMT, - całkowita

	<p>przez pacjenta, 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 NCI-CTC. Wystąpienie neuropatii czuciowej oraz bólu neuropatycznego związanego z przyjmowaniem bortezomibu zgodnie z wytycznymi wpływały na modyfikację zastosowanej dawki leku. Wszyscy pacjenci z współistniejącą chorobą kości powiązaną ze szpiczakiem mnogim, którzy nie mieli przeciwwskazań do stosowania terapii bisfosfonianami otrzymywali dodatkowo takie leczenie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zgoda na stosowanie antykoncepcji podczas trwania badania oraz negatywny wynik testu (β-HCG) podczas skryningu; • pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowany „tłący” szpiczak mnogi lub MGUS; • makroglobulinemia Waldenstoma; • reakcje alergiczne związane z występowaniem związków boronu lub manitolu w historii choroby; • przebyta radioterapia, plazmoferaza lub poważny zabieg operacyjny w ciągu ostatnich 30 dni przed okresem randomizacji; • obecność neuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego w stopniu 2 wg NCI-CTC; • choroby układu krążenia klasy III wg klasyfikacji NYHA: 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; • inny nowotwór złośliwy w ciągu 5 ostatnich lat (oprócz podstawno komórkowego lub płaskokomórkowego raka skóry, śródbłonkowy rak szyjki macicy lub rak szyjki macicy w stopniu 1 wg IFGO); • choroby współistniejące takie jak: ogólnoustrojowe zakażenia, niekontrolowana cukrzyca; • przyjmowanie ocenianych leków w ciągu ostatnich 30 dni przed randomizacją; • wcześniejsze/obecne leczenie szpiczaka mnogiego kortykosteroidami (z wyjątkiem nagłego użycia – max 4 dni) lub stosowanie przed randomizacją (wcześniej) kortykosteroidów; • leczenie bisfosfonianami. <p><u>Liczebność grup:</u> 682 n=344 (VMP), n=338 (MP).</p>	<p>odpowiedź wg kryteriów EBMT, - czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi, - czas do kolejnej terapii szpiczaka, - jakość życia (EORTC QLQ-C30).</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> - działania niepożądane, - ciężkie działania niepożądane.</p>
--	---	---	---

*do dodatkowej oceny efektywności klinicznej włączono także publikacje [redacted] (analizy post hoc), i.v. – dożylnie, p.o. – doustnie, GGN – górna granica normy, EBMT – kryteria Europejskiej Grupy Krwi i Transplantacji Szpiku, MGUS – gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu, NYHA – *New York Heart Association*, IFGO – *International Federation of Gynecology and Obstetrics*, ANC – bezwzględna liczba neutrofilii, ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, NCI-CTC – powszechne kryteria toksyczności wg *National Cancer Institute*, EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz jakości życia (punktów 30) wg *European Organization for Research and Treatment*.

Tabela 13. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie VISTA
Czas do progresji (TTP – time to progression)	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby
Całkowity czas przeżycia (OS – overall survival)	Czas od randomizacji do zgonu.
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS – progression-free survival)	okres pomiędzy randomizacją, a wystąpieniem jako pierwsze: progresji choroby lub nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Odpowiedź na leczenie	Oceniana wg kryteriów EBMT przez badaczy i z użyciem komputerowego algorytmu oraz wg kryteriów IURC w analizie <i>post hoc</i>
Progresja choroby	Oceniana wg kryteriów EBMT przez badaczy i z użyciem komputerowego algorytmu oraz wg kryteriów IURC w analizie <i>post hoc</i>
Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi	U pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej odpowiedzi.
Czas do wystąpienia kolejnej terapii	Czas od randomizacji do podania pierwszej dawki kolejnej terapii szpiczaka.
Jakość życia	Oceniana przy pomocy kwestionariuszy: EORC-QLQ C30, FACIT oraz EQ5D

Bezpieczeństwo	Oceniane wg NCI-CTC AE (version 3.0.) u pacjentów, którzy dostali co najmniej jedną dawkę badanego leku
EORC-QLQ C30 – kwestionariusz jakości życia (punktów 30) wg <i>European Organization for Research and Treatment</i> , FACIT – kwestionariusz <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i> , EQ5D – europejski kwestionariusz jakości życia, EBMT – kryteria Europejskiej Grupy Krwi i Transplantacji Szpiku, IURC – międzynarodowe ujednolicone kryteria dotyczące odpowiedzi na leczenie, NCI-CTC – powszechne kryteria toksyczności wg <i>National Cancer Institute</i> .	

Tabela 14. Definicje punktów końcowych wg kryteriów uwzględnionych w badaniu VISTA

Kryteria odpowiedzi wg EBMT	Kryteria odpowiedzi wg IURC
Remisja całkowita – spełnienie następujących wymogów: brak białka M w surowicy i w moczu (oznaczonego metodą immunofiksacji), przez ≥ 6 tygodni i $< 5\%$ plazmocytów w biopsji szpiku.	Całkowita odpowiedź – negatywny wynik immunofiksacji – całkowity brak białka M w surowicy oraz mocz i zniknięcie wszystkich obecnych guzów (plasmocytoma) z tkanek miękkich oraz $\leq 5\%$ nacieku plazmocytów w szpiku kostnym.
Remisja częściowa – redukcja stężenia białka M w surowicy o $\geq 50\%$, lub zmniejszenie dobowego wydalania łańcuchów lekkich w moczu o $\geq 90\%$ bądź do < 200 mg/d, utrzymujące się przez ≥ 6 tygodni. U chorych na szpiczaka niewydzielającego: zmniejszenie odsetka plazmocytów w szpiku w stosunku do pierwotnego zajęcia o $> 50\%$.	Częściowa odpowiedź – zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o $\geq 50\%$ i zmniejszenie stężenia białka M w dobowej zbiorce moczu do 90% lub do 200 mg/24 h. Jeśli białko M w surowicy i moczu jest niemierzalne – zmniejszenie o $\geq 50\%$ różnicy między związanymi i niezwiązanymi łańcuchami lekkimi. Jeśli białko M w surowicy i moczu, a także łańcuchy lekkie są niemierzalne – zmniejszenie o $\geq 50\%$ ilości plazmocytów w szpiku (jeśli na początku stanowiły one przynajmniej 30%). Dodatkowo, jeśli przy rozpoczęciu terapii obecne były guzy plazmocytowe w tkankach miękkich – zmniejszenie o $\geq 50\%$ ich rozmiarów.
-	Bardzo dobra częściowa odpowiedź – białko M wykrywalne metodą immunofiksacji, ale niewykrywalne metodą elektroforezy lub zmniejszenie o $\geq 90\%$ stężenia białka M w surowicy oraz białko M < 100 mg/24 h w moczu.
Remisja minimalna – zmniejszenie stężenia białka M w surowicy o $25-49\%$ lub zmniejszenie dobowego wydalania łańcuchów lekkich w moczu, ale > 200 mg/d, utrzymujące się przez ≥ 6 tygodni (u chorych na szpiczaka niewydzielającego zmniejszenie odsetka plazmocytów w szpiku w stosunku do pierwotnego zajęcia o $25-49\%$).	-
Choroba stabilna – bez cech uszkodzenia narządów i tkanek przez szpiczaka, wahania stężenia białka M i wydalania łańcuchów lekkich w moczu $< 25\%$ w ciągu 3 miesięcy.	Choroba stabilna – brak kryteriów cech typowych dla odpowiedzi całkowitej, bardzo dobrej częściowej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi lub progresji choroby.
Progresja choroby – cechy uszkodzenia narządów i tkanek przez szpiczaka utrzymujące się pomimo leczenia lub pojawienie się podczas fazy choroby stabilnej: zwiększenia stężenia białka M w surowicy $> 25\%$ ($\geq 5,0$ g/l) lub zwiększenia białkomoczu dobowego $> 25\%$ (≥ 200 mg/d) lub zwiększenia odsetka plazmocytów w szpiku $> 25\%$ (bezwzględny wzrost do $\geq 10\%$).	Progresja choroby – zwiększenie o $\geq 25\%$ stężenia białka M w surowicy w stosunku do stanu wyjściowego ($\geq 0,5$ g/dl) lub w moczu w stosunku do stanu wyjściowego (≥ 200 mg/dobę). U pacjentów z niemierzalnym białkiem M w surowicy i moczu – zwiększenie FLC ≥ 10 mg/dl, różnica we współczynniku FLC ratio $> 20\%$; naciek plazmocytów w szpiku kostnym $\geq 10\%$; pojawienie się nowych zmian kostnych lub guzów (plasmocytoma) w tkankach miękkich lub \uparrow obecnych zmian kostnych; hiperkalcemia $> 11,5$ mg/dl ($2,65$ mmol/l) związana ze szpiczakiem.

FLC – wolne łańcuchy lekkie.

Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi (PGSz 2012) do oceny odpowiedzi na leczenie zaleca się stosowanie ujednoliconych kryteriów IMWG, które są w większości zgodne z tymi zastosowanymi w badaniu VISTA.

Natomiast zgodnie z danymi brytyjskimi (NICE 2011) do zbierania danych dotyczących jakości życia zaleca się stosowanie kwestionariusza EQ5D.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do AKL wnioskodawcy włączono 1 badanie VISTA (podtyp II A), które oceniono zgodnie ze skalą Jadad (3/5 pkt.) oraz opisano inne elementy jego metodyki. Dla badań włączonych do dodatkowej oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawiono informacje dotyczące typu badania, jego celu, charakterystyki i liczby włączonej populacji oraz zastosowanej interwencji. Nie oceniono jakości przeglądów systematycznych, których metodologię opisano pobieżnie.

Jakość badania VISTA:

- Pacjentów poddano **randomizacji** (1:1) ze stratyfikacją wg początkowego poziomu $\beta 2$ -mikroglobulin ($< 2,5$; $2,5-5,5$ lub $> 5,5$ mg/l), stężenia albumin ($< 3,5$ lub $\geq 3,5$ g/dl) i regionu (Północna Ameryka, Europa lub inne regiony). Nie podano informacji o utajeniu tej procedury. Nie przeprowadzono zaślepienia terapii (**open-label**). W związku z czym otrzymane wyniki mogą być przeszacowane.

- Badanie przeprowadzono w grupach równoległych. Do grupy leczonej VMP włączono 344 osoby, a do MP – 338. **Charakterystyka wyjściowa pacjentów** zarówno pod względem demograficznym, jak i klinicznym **w obu grupach była do siebie zbliżona** (w grupie kontrolnej vs. interwencji pacjenci mieli szersze zakresy stężenia β 2-mikroglobulin i płytek krwi).
- 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 VMP vs MP. Wielkość próby dla zagwarantowania mocy statystycznej badania wynosiła 340 pacjentów na grupę i została osiągnięta wg autorów analizy klinicznej. Wątpliwości budzi jednak fakt, że do grupy MP przydzielono 338 osób.
- Wyniki dotyczące czasu do wystąpienia progresji choroby, czasu do wystąpienia kolejnej terapii i przeżycia całkowitego przedstawiono dla populacji ITT (wszystkich randomizowanych do badania pacjentów). U pacjentów, u których nie wystąpiła progresja choroby dane ucinano (cenzorowano) w momencie przeprowadzenia ostatniej oceny lub rozpoczęcia podawania kolejnej terapii. Pozostałe efekty kliniczne przedstawiono dla populacji PP (zgodnej z protokołem badania). Bezpieczeństwo zaprezentowano dla populacji ITT lub mITT (czyli osób, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku).
- W analizie danych nie uwzględniono 14 osób, po 7 pacjentów z każdej grupy z powodu niemożności przeprowadzenia oceny odpowiedzi: 5 chorych nie otrzymało badanego leku (4 osoby z grupy VMP zgodnie z wolą pacjentów i 1 – z MP z powodu zdarzenia niepożądanego dotyczącego niewydolności nerek), a u 9 – choroba nie miała objawów mierzonych podczas wstępnej oceny przez centralne laboratorium, chociaż spełniała mierzalne kryteria wg lokalnego laboratorium (3 osoby w grupie VMP i 6 – w MP).
- Wyniki przedstawione w publikacji San Miguel 2008 obejmowały ocenę badaczy i analizę algorytmiczną. Odpowiedź na leczenie oceniano używając kryteriów EBMT i walidowanego algorytmu komputerowego oraz w analizie post hoc z zastosowaniem kryteriów IURC. 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 ich uwzględnieniu odsetek pacjentów dla odpowiedzi ogółem wyniósł 81%, natomiast dla odpowiedzi całkowitej 34%. Pacjentów nie można było rygorystycznie ocenić pod względem całkowitej odpowiedzi na leczenie, ponieważ nie przeprowadzono testów immunohistochemicznych oraz immunofluorescencyjnych na obecność łańcuchów lekkich.
- Dane przedstawione w publikacji San Miguel 2008 (analiza etapowa) odcięto (cenzorowane w dniu 15.06.2007 r.), ponieważ komitet monitorujący zalecił wstrzymanie badania w momencie osiągnięcia (HR w grupie VMP=0,54, $p<0,001$) przez pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. czas do wystąpienia progresji choroby, wcześniej określonej granicy istotności statystycznej (poziom α – 0,0108).
- W aktualizacji badania (dane do 16.03.2009 r.) zaprzestano formalnego, centralnego zbierania danych dotyczących białka M, więc wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie, czasu do progresji i czas przeżycia wolnego od progresji choroby nie były aktualizowane, ponieważ informacji nie opierano na tej samej rygorystycznej metodologii, jak w analizie etapowej. Zbieranie danych kontynuowano dla: całkowitego przeżycia, zastosowania kolejnej terapii, najlepszej odpowiedzi na kolejną terapię raportowaną przez badacza i bezpieczeństwa.

Wydaje się, iż otrzymane wyniki z badania VISTA można uogólnić na populację polską. Jego wyniki zbierano m.in. w polskich ośrodkach (Gdańsk [A. Hellmann], Katowice [J. Holowiecki], Białystok [J. Kloczko], Wrocław [K. Kuliczowski], Poznań [M. Komarnicki], Łódź [T. Robak], Warszawa [K. Sulek]). Włączono do niego głównie pacjentów rasy kaukaskiej (87,8%), pochodzących z Europy (78,6%). Wyodrębniono w nim

[redacted] dla, których odrębnie zbierano wyniki (dane z protokołu badania). Dawkowanie leków w badaniu było zgodne z ChPL produktów leczniczych. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w badaniu jest zbieżne z obecną praktyką kliniczną (PGSz 2012, opinie ekspertów). Należy mieć jednak na uwadze, powyżej opisane ograniczenia samego badania.

Wg autorów AKL „[redacted] [badanie VISTA i jego aktualizacja – *przypis analityka AOTM*] [redacted]”. W projekcie programu lekowego pacjenci kwalifikowani do niego nie muszą spełniać szczegółowych parametrów (np. liczba płytek krwi, neutrofilii, stężenia wapnia itp.), z wyjątkiem odpowiedniego wieku, ryzyka cytogenetycznego czy niewydolności nerek.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza jakościowa wyników w analizie wnioskodawcy była zadowalająca; wyniki badań przedstawiono zarówno w postaci tabelarycznej, jak i w opisowej.

Wg autorów AKL wnioskodawcy „

„

• „

Populacja wskazana przez wnioskodawcę zawiera się w projekcie programu lekowego, który obejmuje nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych bortezomibem (wskazanie, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją) oraz pacjentów, u których wystąpiła oporność w trakcie zastosowanej terapii szpiczaka mnogiego lub nawrót po skutecznej terapii (wskazanie, w którym bortezomib jest aktualnie finansowany ze środków publicznych).

• „

„. Do AKL wnioskodawcy włączono wszystkie badania zgodne z wskazaniem określonym przez podmiot odpowiedzialny we wniosku o refundację. Do poszerzonej oceny bezpieczeństwa włączono: 1 badanie w monoterapii bortezomibu (nie opisano w niniejszej AWA), badania bez grup kontrolnych lub z nieadekwatną grupą kontrolną (wyniki podano tylko dla interwencji).

• „

„. Włączono je do poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy, jedna nie uwzględniono ich w niniejszej analizie weryfikacyjnej, w związku z faktem, iż nie opublikowano ich w wersjach pełnotekstowych.

Do ograniczeń AKL wnioskodawcy wg analityka AOTM należą:

- Nie rozważenie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego VMP vs. MPT, który na podstawie aktualnych polskich wytycznych klinicznych i opinii eksperckich wydaje się być odpowiedniejszym komparatorem niż MP. W Polsce talidomid jest finansowany w ramach importu docelowego, a produkt leczniczy Talidomide Celgene jest zarejestrowany (rejestracja centralna) w połączeniu z melfalanem i prednizonem do leczenia I linii nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej [ChPL Talidomide Celgene].
- Wyniki dla populacji ogólnej, tj. PFS, czas do wystąpienia odpowiedzi najlepszej, jakość życia mierzona FACIT, EQ5D, bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane 5 stopnia toksyczności, ból brzucha, ból nadbrzusza, parestezje) oraz wyniki dla [redacted] pochodziły z protokołu do badania VISTA [data on file], w związku z brakiem materiałów źródłowych, nie można było przeprowadzić ich weryfikacji.
- Stwierdzono błąd interpretacji wyników. W AKL wnioskodawcy (str. 103) podano, że „obliczona różnica średnich zmian również wskazuje na znamiennej statystycznie różnicę na korzyść terapii VMP w składowej zmęczenie,, natomiast wynik obliczony przez autorów AKL i analityka AOTM wskazuje nieistotną statystycznie różnicę $WMD=-0,77$ (95% CI: -3,16; 1,62). W niniejszej AWA podano prawidłową interpretację wyniku.
- Stwierdzono niezgodności w opisie danych liczbowych, które nie wpływają na zmianę wnioskowania dotyczącego istotności statystycznej. W analizie wnioskodawcy (str. 99) napisano, że „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)” (str. 90 AKL). Natomiast w publikacji San Miguel 2008 podano, że mediana trwania odpowiedzi wyniosła 19,9 miesiąca w grupie VMP vs. 13,1 miesiąca w MP, a mediana trwania odpowiedzi (wg kryteriów EBMT), u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą wyniosła 24,0

miesiące w grupie VMP vs. 12,8 miesięcy w grupie kontrolnej. W niniejszej AWA zawarto dane z ww. publikacji.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

AKL wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie dowodzące wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu (aktualnie melfalan jest finansowany w ramach katalogu chemioterapii w rozpoznaniu C90.0 szpiczak mnogi, a prednizon w ramach wykazu leków refundowanych we wskazaniu: nowotwory złośliwe), tym samym można uznać, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Poniżej przedstawiono wyniki badania VISTA (analiza etapowa) obejmującego okres do 15.06.2007 r. (dane cenzorowane) [mediana obserwacji 16,3 miesiąca] oraz [redacted] uwzględniającej dane do dnia 16.03.2009 r. [mediana obserwacji 36,7 miesiąca]. Wyniki podano dla populacji ITT, czyli wszystkich randomizowanych do badania pacjentów lub populacji PP, czyli pacjentów, którzy spełniali kryteria włączenia/wyłączenia do badania i przyjęli prawidłowe dawki leków (opis pod tabelami). Wyniki istotne statystycznie wyróżniono **pogrubioną** czcionką.

Populacja ogólna

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych ciągłych [wg tab. 14, 16-18, 41-45, 103, 108-109 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	Mediana [miesiące]		HR (95% CI)
		VMP (N=344 ^C /337 ^D)	MP (N=338 ^C /331 ^D)	
Przeżycie wolne od progresji choroby	Protokół badania VISTA	18,3 ^{A,C}	14,0 ^{A,C}	0,61 (0,49; 0,76)
Czas do wystąpienia odpowiedzi najlepszej		2,3 ^{B,D}	4,9 ^{B,D}	3,16 (2,51; 3,97)
Czas do progresji choroby	VISTA	24,0 ^{A,C}	16,6 ^{A,C}	0,48 (0,37; 0,63)^A
		20,7 ^{B,C}	15,0 ^{B,C}	0,54 (0,42; 0,70)^B
Przeżycie wolne od progresji choroby		21,7 ^{A,C}	15,2 ^{A,C}	0,56 (bd), p<0,001
Czas całkowitego przeżycia		nie osiągnięto ^{A,D}	nie osiągnięto ^{A,D}	0,61 (0,42; 0,88)^E
Czas do wystąpienia odpowiedzi pierwszej		1,4 ^{B,D}	4,2 ^{B,D}	3,87 (3,06; 4,90)
Czas do wystąpienia odpowiedzi całkowitej		4,2 ^{B,D}	5,3 ^{B,D}	9,15 (5,02; 16,68)
Czas trwania odpowiedzi całkowitej lub częściowej		19,9 ^{B,D}	13,1 ^{B,D}	no
Czas trwania odpowiedzi całkowitej		24,0 ^{B,D}	12,8 ^{B,D}	no
Czas do wystąpienia kolejnej terapii		no ^C	20,8 ^C	0,52 (bd), p<0,001
Czas wolny od leczenia		no ^C	9,4	no
Czas całkowitego przeżycia	[redacted]	nie osiągnięto ^C	43,1 ^C	0,65 (0,51; 0,84)
Czas do wystąpienia kolejnej terapii	[redacted]	28,1 ^C	19,2 ^C	0,53 (0,43; 0,64)
Czas wolny od leczenia	[redacted]	17,6 ^C	8,4 ^C	0,54 (0,45; 0,66)

^A w opinii badaczy, ^B w oparciu o algorytm komputerowy z zastosowaniem kryteriów EBMT, ^C populacja ITT, ^D populacja PP, ^E przedział ufności obliczony przez autorów analiz wnioskodawcy, no – nie osiągnięto istotności statystycznej, bd – brak danych.

W badaniu VISTA w grupie **VMP vs. MP** wykazano **istotnie statystyczne wydłużenie całkowitego przeżycia i czasu do wystąpienia kolejnej terapii**, które to wyniki potwierdzono w [redacted] oraz **czasu do progresji choroby i przeżycia wolnego od progresji**, a także **skrócenie czasu do wystąpienia odpowiedzi pierwszej, najlepszej i całkowitej na leczenie**. [redacted]

wykazano korzyść w grupie VMP vs. MP odnośnie **czasu wolnego od leczenia** (nie osiągnięto dla niego znamiennej statystycznie różnicy w analizie etapowej).

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie czasu trwania odpowiedzi całkowitej lub częściowej oraz czasu trwania odpowiedzi całkowitej na leczenie.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych dyskretnych [wg tab. 21-40 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Kryteria oceny	Badanie	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
			VMP (N=337) ^A	MP (N=331) ^A		
Odpowiedź na leczenie ogółem	EBMT	VISTA	238 (71)	115 (35)	2,03 (1,73; 2,40)	3 (3; 4)
	IURC		251 (74)	128 (39)	1,93 (1,66; 2,24)	3 (3; 4)
Całkowita odpowiedź	EBMT		102 (30)	12 (4)	8,35 (4,74; 14,83)	4 (4; 5)
	IURC		111 (33)	13 (4)	8,39 (4,88; 14,55)	4 (3; 5)

Częściowa odpowiedź	EBMT	136 (40)	103 (31)	1,30 (1,06; 1,60)	11 (7; 51)
	IURC	112 (33)	102 (31)	no	no
Choroba stabilna	EBMT	60 (18)	133 (40)	0,44 (0,34; 0,58)	5 (4; 7)
	IURC	79 (23)	192 (58)	0,40 (0,33; 0,50)	3 (3; 4)
Progresja choroby	EBMT	3 (1)	7 (2)	no	no
	IURC	3 (1)	7 (2)	no	no
Odpowiedź minimalna	EBMT ^B	32 (9)	72 (22)	0,44 (0,30; 0,64)	9 (6; 15)
Bardzo dobra częściowa odpowiedź	IURC ^B	28 (8)	13 (4)	2,12 (1,13; 3,98)	23 (13; 130)

^A populacja PP, ^B w badaniu podano wyniki tylko dla tego kryterium oceny; no – nie osiągnięto istotności statystycznej, EBMT – kryteria Europejskiej Grupy ds. Krwi i Transplantacji Szpiku, IURC – Międzynarodowe Jednorodne Kryteria Odpowiedzi.

W badaniu VISTA w grupie VMP vs. MP wykazano **istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia: odpowiedzi na leczenie ogółem, odpowiedzi całkowitej** (wg kryteriów EBMT i IURC), **odpowiedzi częściowej** (wg kryteriów EBMT) i **bardzo dobrej częściowej odpowiedzi** (wg kryteriów IURC) oraz **mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia: choroby stabilnej** (wg kryteriów EBMT i IURC) i **odpowiedzi minimalnej** (wg kryteriów EBMT).

Pomiędzy ww. opcjami terapeutycznymi nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stosunku do częściowej odpowiedzi (wg kryteriów IURC) oraz progresji choroby (wg kryteriów EBMT i IURC).

Między VMP vs. MP nie wykazano znamienych statystycznie różnic odnośnie średnich zmian w ocenie jakości życia wg skali EORTC QLQ-C30 (badanie VISTA⁶), FACIT oraz EQ5D, z wyjątkiem istotnej statystycznie **większej poprawy ruchu** w grupie badanej interwencji (różnica średnich zmian=0,14 (95% CI: 0,02; 0,26) (protokół 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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[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 W odnalezionej publikacji Delforge 2012 na początku leczenia pomiędzy 3 a 6 cyklem średni całkowity stan zdrowia oraz punkty dotyczące funkcjonowania fizycznego, ról i społecznego były niższe w grupie VMP vs. MP, wskazując niższy stan zdrowia. Dodatkowo w ocenie w 4 cyklu wykazano, że średnie różnice dla wszystkich domen, z wyjątkiem funkcjonowania poznawczego (wykazano średnie różnice istotne klinicznie), nudności/wymiotów i duszności (brak różnic znamienych klinicznie i statystycznie), pomiędzy grupami terapeutycznymi są istotne klinicznie i statystycznie na niekorzyść VMP vs. MP (prawdopodobnie związane z wystąpieniem działań niepożądanych). Podczas dalszego leczenia wykazano wzrost jakości życia w grupie VMP vs. z wartościami wyjściowymi i tymi z ramienia MP (wzrost w domenach dotyczących funkcjonalności i stanu zdrowia oraz spadek punktów związanych z objawami). Jakość życia w grupie VMP była porównywalna z tą w grupie MP w ocenie przeprowadzonej w 9 cyklu i na zakończenie leczenia (brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami).

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniższe wyniki podano dla populacji ITT, czyli wszystkich pacjentów randomizowanych do badania lub populacji mITT, czyli tych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (opis pod tabelą). Terapie podawano przez medianę 8 cykli (46 tygodni) w grupie VMP i 7 cykli (39 tygodni) w grupie MP.

Populacja ogólna

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa [wg tab. 51-76 i 110-133 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Kryteria oceny	Badanie VISTA				[REDACTED]				
		n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)	
		VMP (N=344 ^A /340 ^B)	MP (N=338 ^A /337 ^B)			VMP (N=344 ^A /340 ^B)	MP (N=338 ^A /337 ^B)			
Zgony	ogółem	45 (13) ^A	76 (22) ^A	0,52 (0,34; 0,79)	11 (7; 28)	109 (32) ^A	148 (44) ^A	0,60 (0,43; 0,82)	9 (6; 21)	
	w czasie leczenia	18* (5) ^B	14* (4) ^B	1,29 (0,59; 2,85)	-	19 (6) ^A	14 (4) ^A	1,37 (0,64; 3,00)	-	
	związane z leczeniem	5 (1,47) ^B	6 (1,78) ^B	0,82 (0,20; 3,27)	-	6 (<2) ^A	6 (<2) ^A	0,99 (0,26; 3,75)	-	
Rezygnacja z badania	ogółem	139 (40) ^A	166 (49) ^A	0,70 (0,51; 0,96)	12 (7; 81)	141 (41) ^A	168 (50) ^A	0,70 (0,51; 0,96)	12 (7; 81)	
	z powodu zdarzeń niepożądanych	50 (15) ^A	47 (14) ^A	1,05 (0,67; 1,66)	-	52 (15) ^A	48 (14) ^A	1,08 (0,69; 1,69)	-	
	z powodu progresji choroby ^F	bd	bd	-	-	24 (7) ^A	73 (21,6) ^A	0,27 (0,16; 0,45)	7 (6; 11)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ogółem	155 (46) ^B	121 (36) ^B	1,50 (1,09; 2,06)	11 (6; 44)	157 (46) ^B	122 (36) ^B	1,51 (1,10; 2,08)	11 (6; 40)	
	związane z leczeniem	96 (28) ^B	51 (15) ^B	2,21 (1,49; 3,30)	8 (6; 15)	bd	bd	bd	bd	
Zdarzenia niepożądane ^C	ogółem	338 (99) ^B	326 (97) ^B	5,70 (1,23; 53,22)	38 (20; 140)	338 (99) ^B	326 (97) ^B	5,70 (1,23; 53,22)	38 (20; 140)	
	3 stopnia	181 (53) ^B	148 (44) ^B	1,45 (1,06; 1,99)	11 (6; 57)	180* (53) ^B	148* (44) ^B	1,44 (1,05; 1,97)*	12 (7; 68)*	
	4 stopnia	96 (28) ^B	92 (27) ^B	1,05 (0,74; 1,49)	-	99 (29) ^B	95 (28) ^B	1,05 (0,74; 1,48)	-	
	5 stopnia ^F	27 (8) ^B	27 (8) ^B	0,99 (0,55; 1,80)	-	27 (8) ^B	27 (8) ^B	0,99 (0,55; 1,80)	-	
Hematologiczne zdarzenia niepożądane ^C	trombocytopenia	ogółem	178 (52) ^B	159 (47) ^B	1,23 (0,90; 1,68)	-	bd	bd	-	-
		3 stopnia	68 (20) ^B	55 (16) ^B	1,28 (0,85; 1,94)	-	68 (20) ^B	54 (16) ^B	1,31 (0,87; 1,98)	-
		4 stopnia	58 (17) ^B	47 (14) ^B	1,27 (0,82; 1,97)	-	62 (18) ^B	51 (15) ^B	1,25 (0,82; 1,92)	-
	neutropenia	ogółem	165 (49) ^B	155 (46) ^B	1,11 (0,81; 1,51)	-	bd	bd	-	-
		3 stopnia	102 (30) ^B	79 (23) ^B	1,40 (0,98; 2,00)	-	99 (29) ^B	78 (23) ^B	1,36 (0,95; 1,96)	-
		4 stopnia	34 (10) ^B	49 (15) ^B	0,65 (0,40; 1,07)	-	38 (11) ^B	51 (15) ^B	0,71 (0,44; 1,13)	-
	anemia	ogółem	147 (43) ^B	187 (55) ^B	0,61 (0,45; 0,84)	9 (6; 22)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	53 (16) ^B	66 (20) ^B	0,76 (0,50; 1,15)	-	55 (16) ^B	68 (20) ^B	0,76 (0,50; 1,15)	-
		4 stopnia	9 (3) ^B	26 (8) ^B	0,33 (0,13; 0,73)	20 (12; 55)	11 (3) ^B	27 (8) ^B	0,38 (0,17; 0,82)	21 (12; 74)
	leukopenia	ogółem	113 (33) ^B	100 (30) ^B	1,18 (0,84; 1,65)	-	bd	bd	-	-
		3 stopnia	67 (20) ^B	55 (16) ^B	1,26 (0,83; 1,90)	-	72 (21) ^B	54 (16) ^B	1,41 (0,94; 2,12)	-
		4 stopnia	10 (3) ^B	13 (4) ^B	0,76 (0,29; 1,90)	-	11 (3) ^B	14 (4) ^B	0,77 (0,31; 1,86)	-
limfopenia	ogółem	83 (24) ^B	58 (17) ^B	1,55 (1,05; 2,31)	14 (8; 93)	bd	bd	-	-	
	3 stopnia	49 (14) ^B	30 (9) ^B	1,72 (1,04; 2,89)	19 (10; 147)	48 (14) ^B	31 (9) ^B	1,62 (0,98; 2,71)	-	
	4 stopnia	18 (5) ^B	7 (2) ^B	2,64 (1,03; 7,56)	32 (16; 249)	21 (6) ^B	7 (2) ^B	3,10 (1,25; 8,75)	25 (14; 86)	
Zdarzenia niepożądane żołądkowo-	nudności	ogółem	164 (48) ^B	94 (28) ^B	2,41 (1,73; 3,36)	5 (4; 8)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	14 (4) ^B	1 (<1) ^B	14,43 (2,17; 611,90)	27 (16; 53)	bd	bd	-	-
		4 stopnia	0 (0) ^B	0 (0) ^B	-	-	bd	bd	-	-

jelitowe ^C	biegunka	ogółem	157 (46) ^B	58 (17) ^B	4,13 (2,86; 5,99)	4 (3; 5)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	23 (7) ^B	2 (1) ^B	12,15 (2,96; 106,91)	17 (11; 28)	24 (7) ^B	4 (1) ^B	6,32 (2,13; 25,30)	18 (11; 33)
		4 stopnia	2 (1) ^B	0 (0) ^B	7,35 (0,46; 117,69) ^D	-	4 (1) ^B	0 (0) ^B	9,03 (0,66; ∞) ^E	-
	zaparcia	ogółem	125 (37) ^B	54 (16) ^B	3,05 (2,09; 4,48)	5 (4; 8)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	2 (1) ^B	0 (0) ^B	7,35 (0,46; 117,69) ^D	-	bd	bd	-	-
		4 stopnia	0 (0) ^B	0 (0) ^B	-	-	bd	bd	-	-
	wymioty	ogółem	112 (33) ^B	55 (16) ^B	2,52 (1,72; 3,71)	7 (5; 10)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	14 (4) ^B	2 (1) ^B	7,19 (1,63; 65,56)	29 (16; 71)	bd	bd	-	-
		4 stopnia	0 (0) ^B	0 (0) ^B	-	-	bd	bd	-	-
	ból brzucha ^F	ogółem	49 (14) ^B	22 (7) ^B	2,41 (1,39; 4,29)	13 (8; 30)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	7 (2) ^B	1 (<1) ^B	7,06 (0,90; 319,25)	-	bd	bd	-	-
		4 stopnia	0 (0) ^B	0 (0) ^B	-	-	bd	bd	-	-
ból nadbrzusza ^F	ogółem	40 (12) ^B	29 (9) ^B	1,42 (0,83; 2,43)	-	bd	bd	-	-	
	3 stopnia	1 (<1) ^B	0 (0) ^B	7,32 (0,15; 369,13) ^D	-	bd	bd	-	-	
	4 stopnia	0 (0) ^B	0 (0) ^B	-	-	bd	bd	-	-	
Infekcje ^C	zapalenie płuc	ogółem	56 (16) ^B	36 (11) ^B	1,65 (1,03; 2,66)	18 (10; 159)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	16 (5) ^B	13 (4) ^B	1,23 (0,54; 2,83)	-	17 (5) ^B	14 (4) ^B	1,21 (0,55; 2,71)	-
		4 stopnia	6 (2) ^B	4 (1) ^B	1,49 (0,43; 5,18) ^D	-	7 (2) ^B	4 (1) ^B	1,72 (0,52; 5,67) ^D	-
	półpasiec	ogółem	45 (13) ^B	14 (4) ^B	3,52 (1,85; 7,08)	12 (8; 21)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	11 (3) ^B	6 (2) ^B	1,84 (0,62; 6,14)	-	bd	bd	-	-
		4 stopnia	0 (0) ^B	0 (0) ^B	-	-	bd	bd	-	-
Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami układu nerwowego ^C	czuciowa neuropatia obwodowa	ogółem	151 (44) ^B	16 (5)	16,04 (9,17; 29,55)	3 (3; 3)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	43 (13) ^B	0 (0) ^B	98,70 (12,49; ∞)^E	-	45 (13) ^B	0 (0) ^B	103,93 (13,18; ∞)^E	-
		4 stopnia	1 (<1) ^B	0 (0) ^B	7,32 (0,15; 369,13) ^D	-	1 (<1) ^B	0 (0) ^B	7,32 (0,15; 369,13) ^D	-
	nerwoból	ogółem	121 (36) ^B	5 (1) ^B	36,69(14,88;116,41)	3 (3; 4)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	28 (8) ^B	1 (<1) ^B	30,15(4,91;1236,59)	13 (9; 19)	28 (8) ^B	1 (<1) ^B	30,15(4,91;1236,59)	13 (9; 19)
		4 stopnia	2 (1) ^B	0 (0) ^B	7,35 (0,46; 117,69) ^D	-	4 (1) ^B	0 (0) ^B	9,03 (0,66; ∞) ^E	-
	zawroty głowy	ogółem	56 (16) ^B	37 (11) ^B	1,60 (1,00; 2,57)	19 (10; 328)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	7 (2) ^B	1 (<1) ^B	7,06 (0,90; 319,25)	-	bd	bd	-	-
		4 stopnia	0 (0) ^B	0 (0) ^B	-	-	bd	bd	-	-
	parestezje ^F	ogółem	45 (13) ^B	15 (4) ^B	3,27 (1,74; 6,45)	12 (8; 22)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	6 (2) ^B	0 (0) ^B	13,12 (1,18; ∞)^E	-	bd	bd	-	-
		4 stopnia	0 (0) ^B	0 (0) ^B	-	-	bd	bd	-	-
Pozostałe zdarzenia niepożądane ^C	gorączka	ogółem	99 (29) ^B	64 (19) ^B	1,75 (1,21; 2,55)	10 (7; 27)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	8 (2) ^B	6 (2) ^B	1,33 (0,40; 4,70)	-	bd	bd	-	-
		4 stopnia	2 (1) ^B	2 (1) ^B	0,99 (0,14; 7,07) ^D	-	bd	bd	-	-
	zmęczenie	ogółem	98 (29) ^B	86 (26) ^B	1,18 (0,83; 1,68)	-	bd	bd	-	-
		3 stopnia	23 (7) ^B	7 (2) ^B	3,42 (1,39; 9,56)	22 (13; 60)	24 (7) ^B	7 (2) ^B	3,58 (1,47; 9,97)	21 (12; 52)
		4 stopnia	2 (1) ^B	0 (0) ^B	7,35 (0,46; 117,69) ^D	-	4 (1) ^B	0 (0) ^B	9,03 (0,66; ∞) ^E	-
	anoreksja	ogółem	77 (23) ^B	34 (10) ^B	2,61 (1,66; 4,16)	8 (6; 15)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	9 (3) ^B	4 (1) ^B	2,26 (0,62; 10,15)	-	bd	bd	-	-
		4 stopnia	1 (<1) ^B	0 (0) ^B	7,32 (0,15; 369,13) ^D	-	bd	bd	-	-

	astenia	ogółem	73 (21) ^B	60 (18) ^B	1,26 (0,85; 1,88)	-	bd	bd	-	-
		3 stopnia	20 (6) ^B	9 (3) ^B	2,28 (0,97; 5,76)	-	21 (6) ^B	11 (3) ^B	1,95 (0,88; 4,55)	-
		4 stopnia	1 (<1) ^B	0 (0) ^B	7,32 (0,15; 369,13)	-	1 (<1) ^B	0 (0) ^B	7,32 (0,15; 369,13) ^D	-
	kaszel	ogółem	71 (21) ^B	45 (13) ^B	1,71 (1,12; 2,64)	14 (8; 54)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	0 (0) ^B	2 (1) ^B	0,13 (0,01; 2,14) ^D	-	bd	bd	-	-
		4 stopnia	0 (0) ^B	0 (0) ^B	-	-	bd	bd	-	-
	bezsennaść	ogółem	69 (20) ^B	43 (13) ^B	1,74 (1,13; 2,7)	14 (8; 52)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	1 (<1) ^B	0 (0) ^B	7,32 (0,15; 369,13) ^D	-	bd	bd	-	-
		4 stopnia	0 (0) ^B	0 (0) ^B	-	-	bd	bd	-	-
	obrzęk obwodowy	ogółem	68 (20) ^B	34 (10) ^B	2,23 (1,4; 3,58)	11 (7; 22)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	2 (1) ^B	0 (0) ^B	7,35 (0,46; 117,69)	-	bd	bd	-	-
		4 stopnia	0 (0) ^B	0 (0) ^B	-	-	bd	bd	-	-
	wysypka	ogółem	66 (19) ^B	24 (7) ^B	3,14 (1,88; 5,39)	9 (6; 14)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	2 (1) ^B	1 (<1) ^B	1,93 (0,20; 18,66) ^D	-	bd	bd	-	-
		4 stopnia	0 (0) ^B	0 (0) ^B	-	-	bd	bd	-	-
	ból pleców	ogółem	58 (17) ^B	62 (18) ^B	0,91 (0,60; 1,38)	-	bd	bd	-	-
		3 stopnia	9 (3) ^B	11 (3) ^B	0,81 (0,29; 2,17)	-	bd	bd	-	-
		4 stopnia	1 (<1) ^B	1 (<1) ^B	0,99 (0,06; 15,88) ^D	-	bd	bd	-	-
	duszność	ogółem	50 (15) ^B	44 (13) ^B	1,15 (0,72; 1,82)	-	bd	bd	-	-
		3 stopnia	11 (3) ^B	5 (1) ^B	2,22 (0,70; 8,23)	-	bd	bd	-	-
		4 stopnia	2 (1) ^B	3 (1) ^B	0,66 (0,11; 3,85) ^D	-	bd	bd	-	-
	hipokaliemia	ogółem	44 (13) ^B	25 (7) ^B	1,86 (1,08; 3,25)	19 (10; 102)	bd	bd	-	-
		3 stopnia	19 (6) ^B	8 (2) ^B	2,43 (0,999; 6,52)	-	21 (6) ^B	7 (2) ^B	3,10 (1,25; 8,75)	25 (14; 86)
		4 stopnia	3 (1) ^B	2 (1) ^B	1,48 (0,26; 8,60) ^D	-	4 (1) ^B	4 (1) ^B	0,99 (0,25; 3,99) ^D	-
ból stawów	ogółem	36 (11) ^B	50 (15) ^B	0,68 (0,42; 1,10)	-	bd	bd	-	-	
	3 stopnia	4 (1) ^B	2 (1) ^B	1,94 (0,39; 9,67) ^D	-	bd	bd	-	-	
	4 stopnia	0 (0) ^B	1 (<1) ^B	0,13 (0,003; 6,76) ^D	-	bd	bd	-	-	
zakrzepica żył głębokich	ogółem	4 (1) ^B	6 (2) ^B	0,66 (0,14; 2,80)	-	bd	bd	-	-	
	3 stopnia	3 (1) ^B	2 (1) ^B	1,48 (0,26; 8,60) ^D	-	bd	bd	-	-	
	4 stopnia	0 (0) ^B	0 (0) ^B	-	-	bd	bd	-	-	

*obliczenia analityka AOTM (StatDirect), w związku z faktem, że autorzy analizy wnioskodawcy podali wartości dla ≥ 3 stopnia toksyczności; ^A obliczono dla populacji ITT (*intention to treat*), ^B obliczono dla populacji mITT (*modified intention to treat*), ^C raportowano zdarzenia niepożądane u $\geq 15\%$ pacjentów, w przypadku zdarzeń 3 lub 4 stopnia wg NCI-CTC $\geq 5\%$, dodatkowo uwzględniono inne zdarzenia niepożądane mające kliniczne znaczenie, ^D obliczono metodą Peto, ^E obliczono metodą Mantela-Heanszla z korektą pól zerowych, ^F dane pochodzą z protokołu badania VISTA.

W badaniu VISTA w grupie VMP vs MP wykazano istotnie statystycznie:

- **większą częstość wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych 3 stopnia toksyczności, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak ogółem: zaparcie, bólu brzucha, zapalenia płuc, półpaśca, zawrotów głowy, parestezji, gorączki, anoreksji, kaszlu, bezsenności, obrzęku obwodowego, wysypki, hipokaliemii; ogółem i w 3 stopniu toksyczności: czuciowej neuropatii, parestezji, nudności, biegunki, wymiotów, nerwobólu; ogółem, w 3 i w 4 stopniu toksyczności: limfopenii oraz w 3 w stopniu toksyczności: zmęczenia;**
- **mniejszą częstość wystąpienia: zgonu ogółem, rezygnacji z badania ogółem, anemii ogółem i 4 stopnia toksyczności.**

Pomiędzy grupami nie wykazano znamienych statystycznie różnic odnośnie: zgonu w czasie leczenia, zgonu związanego z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych w 4 i 5 stopniu toksyczności, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak: ogółem, w 3 i 4 stopniu toksyczności: trombocytopenii, neutropenii, leukopenii, astenii, bólu pleców, duszności, bólu stawów; ogółem i w 3 stopniu toksyczności: bólu nadbrzusza, zakrzepicy żył głębokich; ogółem i w 4 stopniu toksyczności: zmęczenia; w 3 i 4 stopniu toksyczności: zapalenia płuc, gorączki, anoreksji, hipokaliemii; w 3 stopniu toksyczności: anemii, zaparcie, bólu brzucha, półpaśca, zawrotów głowy, kaszlu, bezsenności, obrzęku obwodowego, wysypki; w 4 stopniu toksyczności: biegunki, nerwobólu, czuciowej neuropatii.

[redacted] potwierdziła, że w grupie VMP vs. MP istotnie statystycznie rzadziej występowały: zgon ogółem, rezygnacja z badania ogółem, anemia 4 stopnia, a także rezygnacja z badania z powodu progresji choroby, natomiast częściej występowały: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem i w 3 stopniu toksyczności oraz w 3 stopniu toksyczności: limfopenia, biegunka, neuropatia czuciowa, nerwoból, zmęczenie i hipokaliemia. W publikacji Mateos 2010 przedstawiono wyniki dla zdarzeń niepożądanych występujących tylko u $\geq 5\%$ pacjentów z 3 i 4 stopniem toksyczności.

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili poszerzoną ocenę bezpieczeństwa dotyczącą ryzyka stosowania produktu Velcade® w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim.

EMA zwróciła uwagę na ryzyko wystąpienia skrobawicy lub jej nasilenia u pacjentów leczonych bortezomibem.

Z okresowych raportów dotyczących bezpieczeństwa (9 PSUR z okresu 26.04.-25.10.2008 r., [REDACTED]; 13 PSUR z okresu 26.10.2010-25.04.2011 r., [REDACTED] 14 PSUR z okresu 26.12.2010-25.10.2011 r., [REDACTED]) wynika, że największy odsetek potwierdzonych medycznie działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, badań klinicznych, literatury medycznej, zgłoszeń przedstawicieli ochrony zdrowia dotyczył: [REDACTED]

[REDACTED]

W dwunastu opracowanych PSUR (z okresu 26.04.2004-25.04.2010 r.) odnotowano [REDACTED]

Wnioskodawca przedstawił także wyniki z 12. PSUR (26.10.2009-25.04.2010 r.), jednak nie podał informacji potrzebnymi do ujęcia ich w powyższym opisie.

W badaniu GIMEMA (RCT bez zaślepienia) u 253 pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem

szpiku kostnego leczonych VMP (dawkowanie zgodne z ChPL) przez medianę 9 cykli najczęściej występowały zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia toksyczności: hematologiczne (41% osób), zaburzenia związane z układem nerwowym (15% chorych), infekcje (9% pacjentów) i zaburzenia żołądkowo-jelitowe (8% osób).

Natomiast w badaniu GEM05 (RCT bez zaślepienia) u 130 pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim leczonych VMP (dawkowanie zgodne z ChPL) przez maksymalnie 9 cykli najczęściej występowały zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia toksyczności: neutropenia (39% chorych), trombocytopenia (27% pacjentów), anemia (12% osób), zaburzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje, neuropatia obwodowa (7% chorych).

Ponadto w badaniach o niższej wiarygodności PETHEMA (I/II fazy) i Gasparetto 2010 (jedoramienne) obejmujących odpowiednio 60 i 45 pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim po podaniu VMP (różne schematy dawkowania⁸) najczęściej obserwowano występowanie niepożądanych zdarzeń: hematologicznych, żołądkowo-jelitowych, infekcji, astenii, neuropatii obwodowej, anoreksji.

W publikacji [REDAKTOWANE] podano działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu (patrz informacje z CHPL).

Nie opisano wyników badania Richardson 2009 (monoterapia bortezomibem), UPFRONT (brak publikacji w pełnym tekście – abstrakt, poster), Garcia Sanchez 2010 (brak publikacji w pełnym tekście – abstrakt) oraz Bockle 2009, Ravaglia 2008, Libby 2010, Joh 2009, Murase 2009, Aguayo-Leiva 2011 (opisy przypadku).

Charakterystyka Produktu Leczniczego Velcade®

Najczęściej występującymi ($\geq 1/10$) działaniami niepożądanymi podczas terapii produktem Velcade® są: nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, anemia, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, pólpaśiec i ból mięśni.

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) podczas terapii ww. produktem to: niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko ($> 1/10000$ do $< 1/1000$) neuropatia autonomiczna.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu raportowano: wstrząs septyczny, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu, obrzęk naczynioruchowy, encefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, tamponada serca, zatrzymanie krążenia i oddechu, niewydolność oddechowa, zapalenie płuc, zatorowość płucna, nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, ostra rozlana naciekowa choroba płuc, krwawienie płucne pęcherzykowe, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, zespół Stevens-Johnson'a, toksyczna martwica rozplywna naskórka (niezbyt często), neuropatia autonomiczna, opryszczka oka, zapalenie osierdzia, arytmia komorowa, częstoskurcz komorowy, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zatorowość obwodowa, niewydolność wątroby, wysypka naczyniowa (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń) (rzadko).

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Nie odnaleziono innych informacji na stronach URPL, EMA i FDA niż te, które ujęto w ChPL Velcade®.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W badaniu VISTA dla populacji ogólnej (pacjenci z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, nie kwalifikujący się do wysokodawowej chemioterapii z przeczepieniem komórek krwiotwórczych) w grupie **VMP vs. MP** wykazano **istotnie statystyczne**:

- **wydłużenie: całkowitego przeżycia, czasu do wystąpienia kolejnej terapii** (wyniki potwierdzono w aktualizacji badania), **czasu do progresji choroby, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu wolnego od leczenia** (jedynie w aktualizacji badania);
- **skrócenie: czasu do wystąpienia odpowiedzi pierwszej, najlepszej i całkowitej na leczenie;**
- **większe prawdopodobieństwo wystąpienia: odpowiedzi na leczenie ogółem, odpowiedzi całkowitej** (wg kryteriów EBMT i IURC), **odpowiedzi częściowej** (wg kryteriów EBMT) i **bardzo dobrej częściowej odpowiedzi** (wg kryteriów IURC);

⁸ PETHEMA: VMP (4 6-tyg cykle: bortezomib 1 lub 1,3 mg/m² w dniu: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 31 oraz 5 5-tyg cykli: 1, 8, 15, 22; melfalan 9 mg/m² i prednizon 60 mg/m² oba w dniach 1-4 każdego cyklu), Gasparetto 2010 VMP (bortezomib 1,3 mg/m² w dniu 1, 4, 8 i 11 przez 6 28-dniowych cykli, melfalan 6 mg/m² i prednizon 60 mg/m² oba w 1-7 dniu cyklu).

- **mniej prawdopodobieństwo wystąpienia: choroby stabilnej** (wg kryteriów EBMT i IURC) i **odpowiedzi minimalnej** (wg kryteriów EBMT).

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie: czasu trwania odpowiedzi całkowitej lub częściowej, czasu trwania odpowiedzi całkowitej na leczenie, wystąpienia: częściowej odpowiedzi (wg kryteriów IURC) i progresji choroby (wg kryteriów EBMT i IURC), a także oceny jakości życia wg skali EORTC QLQ-C30, FACIT oraz EQ5D, z wyjątkiem istotnej statystycznie **większej poprawy ruchu** w grupie badanej interwencji (protokół badania VISTA).

W badaniu VISTA [REDAKTOWANE] w grupie VMP vs MP wykazano **istotnie statystycznie**:

- **większą częstość wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych 3 stopnia toksyczności**, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak: **zaparć, bólu brzucha, zapalenia płuc, półpaśca, zawrotów głowy, parestezji, gorączki, anoreksji, kaszlu, bezsenności, obrzęku obwodowego, wysypki, hipokaliemii** (także 3 stopnia toksyczności wg [REDAKTOWANE]) **ogółem; czuciowej neuropatii, parestezji, nudności, biegunki, wymiotów, nerwobólu ogółem i w 3 stopniu toksyczności; limfopenii ogółem, w 3 i w 4 stopniu toksyczności oraz zmęczenia w 3 w stopniu toksyczności;**
- **mniej częstość wystąpienia: zgonu ogółem, rezygnacji z badania ogółem, rezygnacja z badania z powodu progresji choroby, anemii ogółem i 4 stopnia toksyczności.**

Pomiędzy grupami nie wykazano znamienych statystycznie różnic odnośnie: zgonu w czasie leczenia, zgonu związanego z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych w 4 i 5 stopniu toksyczności, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak: trombocytopenii, neutropenii, leukopenii, astenii, bólu pleców, duszności, bólu stawów ogółem, w 3 i 4 stopniu toksyczności; bólu nadbrzusza, zakrzepicy żył głębokich ogółem i w 3 stopniu toksyczności; zmęczenia ogółem i w 4 stopniu toksyczności; zapalenia płuc, gorączki, anoreksji, hipokaliemii w 3 i 4 stopniu toksyczności; anemii, zaparć, bólu brzucha, półpaśca, zawrotów głowy, kaszlu, bezsenności, obrzęku obwodowego, wysypki w 3 stopniu toksyczności; biegunki, neurobólu, czuciowej neuropatii w 4 stopniu toksyczności.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa wykazała, że po podaniu VMP najczęściej występowały zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia toksyczności: hematologiczne, związane z układem nerwowym, infekcje i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, a także inne takie jak: zmęczenie, bóle, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 22. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p>Picot 2011 <u>Źródła finansowania:</u> program National Institute for Health Research Health Technology Assessment.</p>	Wielka Brytania	VMP vs. MP MPT vs. MP CTD vs. MP	<p>Analiza kosztów użyteczności. Perspektywa płatnika publicznego. Horyzont czasowy: dożywni (30 lat).</p> <p>1. Model Janssen-Cilag: koszty chemioterapii, wizyt ambulatoryjnych, leczenia działań niepożądanych, II i III linii leczenia. 2. Model Celgene: koszty chemioterapii, wizyt ambulatoryjnych, monitorowania, leczenia działań niepożądanych. 3. Model SHTAC: koszty chemioterapii, wizyt ambulatoryjnych, monitorowania, leczenia działań niepożądanych, II i III linii leczenia.</p> <p>Źródło danych o skuteczności: 5 badań (IFM 99/06, IFM 01/01 i GINEMA, MMIX, VISTA).</p>	<p>1. Model Janssen-Cilag: VMP vs MP: 10 498 £/QALY*, MPT vs MP: 8 912 £/QALY, CTD vs MP: 51 552 £/QALY, VMP vs. MPT: 11 907 £/QALY, VMP vs. CTD: 10 411 £/QALY.</p> <p>2. Model Celgene: MPT vs MP: 23 381 £/QALY, VMP vs. MPT: 303 845 £/QALY.</p> <p>3. Model SHTAC: CTD vs MP 33 031 £/QALY, VMP vs MP 29 820 £/QALY, MPT vs MP 9 135 £/QALY.</p> <p>NICE uznał VMP vs. MP za prawdopodobnie kosztowo-efektywną opcję u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia wysokodawkową chemioterapią z przeszczepem krwi krwiotwórczej i k którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania talidomidu (ICER=19 000 £/QALY zaakceptowany przez Assessment Group).</p>

*ICUR=21 099 £/QALY w scenariuszu nieuwzględniającym kosztów kolejnych terapii po I linii leczenia.

W wyniku wyszukiwania autorów AE wnioskodawcy oraz wyszukiwania analityka AOTM odnaleziono 1 analizę ekonomiczną Picot 2011 dotyczącą pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii połączonej z transplantacją autologicznych komórek macierzystych. W niniejszej analizie NICE ocenił modele wnioskodawców, czyli Celgene i Janssen-Cilag oraz stworzył własny model ekonomiczny. Model wnioskodawcy jest zgodny z modelem dostarczoną przez Janssen-Cilag do NICE odnośnie zastosowanych danych: klinicznych, użyteczności, rodzajów kosztów, z wyjątkiem wizyt ambulatoryjnych (patrz uwaga w pkt. 4.4. AWA). Dostosowano go do warunków polskich, np. uwzględniono inne schematy w II i III linii leczenia. Model stworzony przez *Assessment Group* uwzględnił 3 stany zdrowia: leczenie (leczenie w I linii), po leczeniu (średni czas od zakończenia I linii leczenia do wystąpienia progresji choroby) i po progresji (średni czas od progresji choroby do śmierci). Dane dotyczące jakości życia oceniane kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 zmieniono na EQ5D przy pomocy zwalidowanego algorytmu, tym samym oszacowana użyteczność dla stanu leczenie wyniosła 0,58, a dla po leczeniu 0,68. Koszty inkrementalne dla porównania VMP vs. MP wahały się od 12 242 £ (wytwórca bortezomibu) do 41 251 £ (wytwórca talidomidu), w związku z zastosowaniem przez wytwórcę bortezomibu innej liczby fiolek produktu Velcade® (średnia 31,5 fiolek/osobę), niż wytwórca talidomidu i *Assessment Group* (ok. 40 fiolek/osobę⁹). NICE uznał, że oszacowanie na podstawie 31,5 fiolek produktu Velcade® powinno zostać uznane za najbardziej optymistyczne w kontekście praktyki klinicznej.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Należy mieć na uwadze, że założenia i dane liczbowe uwzględnione w AE wnioskodawcy, dołączonej do wniosku o objęcie refundacją, były aktualne na dzień jego składania w MZ (tj. styczeń 2012 r.). Natomiast niniejszą AWA oparto o informacje z AE wnioskodawcy, dostosowanej do wymagań minimalnych, aktualne na dzień oceny niniejszej technologii medycznej (tj. sierpień 2012 r.).

Cel analizy według wnioskodawcy: 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.

Technika analityczna: analiza kosztów użyteczności (zgodnie z wymogami ustawowymi i [REDAKTOWANE]), zestawienie kosztów konsekwencji.

⁹ W publikacji Picot 2011 nie odnaleziono źródła na podstawie, którego przyjęto zużywanie 40 fiolek produktu Velcade®.

Porównywane interwencje: bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (VP) vs. ██████████

Perspektywa: płatnika publicznego (NFZ), wspólna (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy: dożywotni (30 lat).

Dyskontowanie: 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty: bezpośrednie: schematów terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia, tj.: ██████████; diagnostyki oraz monitorowania terapii; terapii II oraz III linii; leczenia działań niepożądanych i powikłań powstałych w wyniku stosowania schematów chemioterapii¹⁰ (koszty specjalistycznej opieki ambulatoryjnej, hospitalizacji, leków dodatkowych); pozostałe koszty po wystąpieniu progresji choroby (inne niż chemioterapia i leczenie działań niepożądanych).

Model decyzyjny: BESTFIRST v4 (beta) – *Bortezomib Economic and Survival Trends for FIRST-line Treatment of Multiple Myeloma* (arkusz Excel) udostępniony przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp.z.o.o. i dostosowany do warunków polskich (praktyka kliniczna, dane kosztowe i zużycia zasobów).

W modelu uwzględniono 4 stany:

- choroba stabilna (bez odpowiedzi na leczenie bądź progresji),
- odpowiedź na leczenie (bez progresji),
- wystąpienie progresji,
- zgon (stan terminalny).

Obliczenia związane z efektami zdrowotnymi przeprowadzono w oparciu o analizę przeżycia z badania ██████████, która pozwala przyporządkować dane dotyczące przeżycia pacjentów do poszczególnych stanów zdrowotnych. Dla ██████████ wykorzystano dane dotyczące OS dla okresów 6, 12, 18, 24 oraz 36 miesięcy od rozpoczęcia terapii z badania ██████████ a dla okresu 48 miesięcy z ██████████. Dla okresu późniejszego dokonano ekstrapolacji danych zakładając, że krzywa przeżycia przyjmuje rozkład wykładniczy, a wartości HR dla przedziałów czasowych po 48 miesiącach są równe wartości hazardu oszacowanego pomiędzy 36 a 48 miesiącem. ██████████

Ekstrapolacja danych dotyczących przeżywalności poza horyzont badania klinicznego pozwala oszacować w modelu wpływ osiągnięcia odpowiedzi na leczenie całkowitej oraz częściowej na wydłużenie czasu OS.

Do obliczenia QALY oszacowano: średnią długość całkowitego przeżycia (μ_{OS}) od rozpoczęcia leczenia do śmierci, średnią długość przeżycia w stanie bez progresji (μ_{PFS}) od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji lub śmierci, średnią długość przeżycia po progresji ($\mu_{PROG} = \mu_{OS} - \mu_{PFS}$), średni czas przed uzyskaniem odpowiedzi ($\mu_{PRERESP}$): 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*]), średni czas od uzyskania odpowiedzi na leczenie do wystąpienia progresji lub śmierci ($\mu_{DOR} = \mu_{PFS} - \mu_{PRERESP}$). Na podstawie publikacji van Agthoven 2004 oszacowano użyteczności: U_{PRE} – od rozpoczęcia leczenia do uzyskania odpowiedzi u pacjentów (taką samą użyteczność przyjęto w okresie od rozpoczęcia leczenia do czasu uzyskania progresji u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie (stan: choroba stabilna)), U_R – od uzyskania odpowiedzi na leczenie do wystąpienia progresji u pacjentów odpowiadających na leczenie (stan: odpowiedź na leczenie), U_{PROG} – od wystąpienia progresji do zgonu (stan: wystąpienie progresji).

Ilość zyskanych lat życia skorygowanych o jakość dla każdej strategii leczenia obliczono według wzoru:
 $QALY = (U_{PRE} * \mu_{PRERESP}) + (U_R * \mu_{DOR}) + (U_{PROG} * \mu_{PROG})$.

Koszty oraz zużycie zasobów powiązane z każdym ze stanów zdrowotnych oszacowano na podstawie dostępnych źródeł: aktualnych zarządzeń NFZ, informacji o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ w 2012 r., portalu Medycyna Praktyczna (MP), aktualnego obwieszczenia MZ – 28.06.2012 r., cennika hurtowni leków sprowadzanych w ramach importu docelowego, dostępnych publikacji (podano poniżej) oraz opinii eksperta klinicznego.

W modelu założono, że po wystąpieniu progresji choroby pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią II linii, a po wystąpieniu kolejnej progresji – III linii. Częstość stosowania poszczególnych chemioterapii II i III

¹⁰ Uwzględniono jedynie powikłania bezpośrednio zagrażające życiu lub wymagające hospitalizacji (tj. 3/4 stopnia wg NCI-CTC).

linii w warunkach polskich ustalono na podstawie konsultacji z ekspertem medycznym, w oparciu o następujące założenia: ok. 15% chorych przerywa leczenie cytostatyczne I linii z powodu nietolerancji terapii (Mateos 2010) i wymaga zmiany leczenia; ok. 5% chorych w każdej linii leczenia przerywa leczenie cytostatyczne z powodu pogorszenia stanu zdrowia i jest kwalifikowana do korytkoterapii (deksametazon w wysokich dawkach lub prednizon – monoterapia); nowe leki zajmują miejsce klasycznej chemioterapii i korytkoterapii; w III linii terapia lenalidomidem obejmuje 30% leczonych (Mateos 2010). Dane dotyczące skuteczności i dawkowania poszczególnych schematów terapeutycznych oparto o opis programu lekowego: leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego plazmocytowego i/lub publikację Richardson 2005 (V, V+HDD, HDD w II i III linii), Dmoszyńska 2010 (CTD w II linii), Sonneveld 2001 (VAD w II linii), Weber 2007 (LD w III linii) oraz założenia (CTD i VAD w III linii takie same efekty zdrowotne jak V+HDD). Przyjęto, że na rozkład terapii III linii nie wpływa rodzaj stosowanej terapii w II linii a zależy on wyłącznie od schematu, jaki pacjenci otrzymywali w I linii (██████████). W celu oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem terapii występujących w II i III linii leczenia, w analizie przyjęto, że każdą z grup terapii reprezentuje wybrany schemat leczenia (patrz tabela poniżej).

Tabela 23. Schematy leczenia II i III linii przyjęte w analizie [wg tab. 2 AE wnioskodawcy].

Linia	Terapia	Składnik	Dawka	Czas trwania	Opis
II	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		██████████	██████████	██████████	██████████
III	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		██████████	██████████	██████████	██████████

Należy zwrócić uwagę, że oszacowanie przeprowadzone dla III linii leczenia jest wysoce niepewne – trudności w wiarygodnym oszacowaniu odsetków pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami (niewielka grupa chorych, krótki czas przeżycia oraz wysoce zindywidualizowane leczenie).

W modelu oszacowano koszty całkowite, zyskane lata życia (LYG), zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz współczynnik ICER/ICUR.

Tabela 24. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [wg. tab. 4 oraz opisy AE wnioskodawcy].

Parametr	Wartość	Źródło
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
Inne dane kliniczne		
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	
Użyteczność stanów zdrowia na cykl		
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	
██████████	██████████	
Koszty [PLN] – NFZ		
██████████	██████████	cena z obwieszenia MZ – 28.06.2012 r. ██████████
██████████	██████████	zarządzenie NFZ 27/2012/DGL (zał. 1k), średnia wycena punktu – informator o umowach zawartych przez poszczególne OW NFZ w 2012 r.
██████████	██████████	cena z obwieszenia MZ – 28.06.2012 r. ██████████

		cena z obwieszenia MZ – 28.06.2012 r.
		zarządzenie NFZ 43/2012/DGL (zał. 1t), średnia wycena punktu – informator o umowach zawartych przez poszczególne OW NFZ w 2012 r.
		cena – obwieszczenie MZ – 28.06.2012 r. (najtańszy Pabi-Dexamethason 1mg x 20 tabl.)
		cena – obwieszczenie MZ – 28.06.2012 r. (produkt Endoxan® 50 mg x 50 drażetek)
		cena – obwieszczenie MZ – 28.06.2012 r. (produkt Vincristin-Richter® 1 mg x 10 fioł. – najtańszy umożliwiający zużycie 1 mg na podanie leku)
		cena – obwieszczenie MZ – 28.06.2012 r. (produkt Biorubina® 1 fioł. 5 ml [10 mg] – najniższa dopłata ponad limit umożliwiający zużycie 2 fiołek – 10 mg na podanie leku)
		zarządzenie NFZ 81/2011/DSOZ (zał. 5 a), średnia wycena punktu – informator o umowach zawartych przez OW NFZ w 2012 r.
		gruper JGP, średnia wycena punktu – informator o umowach zawartych przez OW NFZ w 2012 r.
		zarządzenie NFZ 67/2011/DSOZ (zał. nr 1), średnia wycena punktu – informator o umowach zawartych przez OW NFZ w 2012 r.
		zarządzenie NFZ 81/2011/DSOZ (zał. 5a), średnia wycena punktu – informator o umowach zawartych przez OW NFZ w 2012 r.
		zarządzenie NFZ 27/2012/DGL (zał. 1k), średnia wycena punktu – informator o umowach zawartych przez OW NFZ w 2011 r.
		zarządzenie NFZ 81/2011/DSOZ (zał. 5a), gruper JGP, średnia wycena punktu – informator o umowach zawartych przez OW NFZ w 2012 r.
		koszt świadczeń ambulatoryjnych (świadczenie specjalistyczne 1go typu w poradni hematologicznej) – zarządzenie NFZ 81/2011/DSOZ (zał. 5a), koszt świadczeń szpitalnych – zarządzenie NFZ 11/2012/DSOZ (zał. 1), średnia wycena punktu – informator o umowach zawartych przez OW NFZ w 2012 r., koszt leków stosowanych w leczeniu działań niepożądanych i powikłań terapii – obwieszczenie MZ – 28.06.2012 r., publ kacje: Weber 2007, Dimopoulos 2007, Kropff 2003, Dimopoulos 2004
		koszt hospitalizacji: zarządzenie NFZ 11/2012/DSOZ (zał. 1a); gruper JGP- <i>Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni</i> , publ kacja Ghatnekar 2008; koszt monitorowania: zarządzenie NFZ 81/2011/DSOZ (zał. 5a), średnia wycena punktu – informator o umowach zawartych przez OW NFZ w 2012 r.; terapia dodatkowa: obwieszczenie MZ – 28.06.2012 r.

zakończeniu terapii, ^E wykonuje się średnio raz w roku, ^F koszty wspólne (NFZ i pacjent), ^G przyjęto koszt równy średniej arytmetycznej (w badniu Sonneveld 2001 raportowano niewie ką liczbę kategorii działań niepożądanych).

Ograniczenia według wnioskodawcy:

[Redacted text]



Walidacja: wewnętrzna (do modelu wprowadzono zerowe i skrajne wartości oraz testowano powtarzalność wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu tych samych danych), konwergencji (wyszukano analizy ekonomiczne oceniające opłacalność bortezomibu w leczeniu szpiczaka mnogiego), zewnętrzna (porównano wyniki z AE wnioskodawcy z rezultatami innych badań klinicznych [Mateos 2010a, Palumbo 2010, Brinthen 2010], w których oceniono skuteczność schematu VMP).

Analiza wrażliwości: jedno- i wielokierunkowa testująca wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów (związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami) na wyniki i wnioski analizy oraz probabilistyczna, w której odzwierciedlono rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju), a także scenariuszy skrajnych.

Analiza progowa: [Redacted]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	?	Cel sformułowano jasno, jednak nie uwzględniono w nim komparatora dla ocenianej interwencji.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Populacja docelowa: pacjenci chorzy na nieleczony wcześniej szpiczaka mnogiego, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego [Redacted]
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Należy mieć na uwadze, że wskazanie z wniosku jest węższe (I lini leczenia) niż populacja kwalifikująca się do projektu programu lekowego (I i kolejne linie leczenia).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W AE za AKL wnioskodawcy VMP porównano z MP na podstawie badania <i>head-to-head</i> [Redacted]. Nie rozważano porównania pośredniego VMP vs. MPT, który to komparator wydaje się być odpowiedniejszy dla wnioskowanej technologii (patrz pkt. 3.1.2. AWA).
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Zgodnie z ustawą o refundacji (art. 35 ust. 5 pkt 4)
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w	TAK	-

zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?		
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie uwzględniono kosztów podania schematów stosowanych w II i III linii oraz ██████████. Jednak nie są to koszty wpływające w istotny sposób na wyniki AE.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Oparto się na publikacji van Agthoven 2004, która prezentuje użyteczności dla grupy pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz progresją choroby, co pozwala bezpośrednio przyporządkować je poszczególnym stanom modelu. Użyteczności oszacowano z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D w przeciwieństwie do stosowanych w innych publikacjach mniej wiarygodnych metodach pomiaru (patrz ograniczenia zgłoszone przez wnioskodawcę).
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	-

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA).

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu ekonomicznego poprzez sprawdzenie: zmian wyników po wprowadzeniu do niego wartości zerowych, zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie AE wnioskodawcy, zgodności wartości wejściowe i założeń dotyczących aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczeń oraz zgodności wartości wejściowe i założeń dotyczących efektów klinicznych i użyteczności z deklarowanymi źródłami. Nie zidentyfikowano niezgodności.

Koszt bortezomibu oszacowano na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ – 28.06.2012 r., w którym urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto + VAT: 8%) wynosi: 1 228,11 PLN za 1 fiolkę 1 mg i 4 298,40 PLN za 1 fiolkę 3,5 mg. Natomiast podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją zaproponował cenę zbytu netto po umieszczeniu w wykazie wynoszącą: ██████████ dla 1 mg i ██████████ PLN dla 3,5 mg, czyli urzędowa cena zbytu wyniesie odpowiednio: ██████████ PLN i będzie wyższa niż ta włączona do wyliczeń AE wnioskodawcy.

Dane dotyczące użyteczności oszacowano na podstawie badania, które obejmowało nieadekwatną populację – pacjenci (≤ 65 lat) otrzymujący intensywne chemioterapię vs. intensywne chemioterapię a następnie wysokodawkową chemioterapię z autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych jako leczenie ratunkowe.

Oprócz kosztów podania bortezomibu (hospitalizacja 1-dniowa), nie uwzględniono kosztów podania leków w schemacie MP, a także w schematach stosowanych w II i III linii leczenia. Nie podano również przyczyny takiego postępowania. Należy mieć na uwadze, że leki uwzględnione w AE wnioskodawcy podawane doustnie, wiążą się z co najmniej 1 wizytą w ambulatorium mającą na celu ich wydanie, a winkrystyna i doksorubicyna (wchodzące w skład schematu VAD) podawane dożylnie mogą być stosowane jedynie w lecznictwie zamkniętym.

Schematy stosowane w II i III linii leczenia przyjęto w oparciu o opinię tylko 1 eksperta klinicznego. Wiarygodniejsze dane uzyskałoby w wyniku przeprowadzenia badania ankietowego.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania VMP z MP w analizowanym wskazaniu w dożywnym horyzoncie czasowym [wg tab. 53 AE wnioskodawcy].

Efekty zdrowotne			
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)		3,56	2,57
Liczba lat życia (LY)	Stan „stabilny”	0,57	0,68
	Stan „odpowiedź na leczenie”	1,17	0,55
	Stan „wystąpienie progresji”	3,41	2,50
	Łącznie	5,14	3,73

Tabela 27. Zestawienie kosztów dla porównania VMP z MP w analizowanym wskazaniu w dożywnym horyzoncie czasowym [wg tab. 54 AE wnioskodawcy].

Kategoria kosztów [PLN]					
		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
Koszty podania leków		14 739,25	0,00	14 739,25	0,00
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia przed wystąpieniem progresji		3 806,29	2 393,44	3 806,29	2 393,44
Koszt leczenia działań niepożądanych w I linii leczenia		3 558,18	3 336,41	3 613,03	3 375,35
Koszty występujące w II i III linii leczenia					
	działania niepożądane	4 403,34	3 060,92	4 463,66	3 108,01
	inne	34 897,32	25 643,06	34 923,79	25 662,51
Koszty łączne		238 777,35/	156 674,98	239 195,69/	157 054,79

Tabela 28. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy [wg tab. 55-62 AE wnioskodawcy].

Parametr				
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Analiza podstawowa	Analiza z wariantem dodatkowym (RSS)*	Analiza podstawowa	Analiza z wariantem dodatkowym (RSS)*

Wartość współczynnika ICUR dla przedmiotowego porównania oszacowano na poziomie: [redacted], co oznacza, że przy zastąpieniu leczenia [redacted] terapią z bortezomibem uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość kosztuje NFZ ok. [redacted], a NFZ i pacjenta – ok. [redacted]. Uwzględniając [redacted] współczynnik ICUR wyniósł [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i [redacted] z perspektywy wspólnej.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej (dla perspektywy NFZ oraz wspólnej) i progu opłacalności wynoszącym [REDACTED] cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Velcade® wynosi [REDACTED] zarówno dla dawki 1 mg, jak i 3,5 mg.

Nie przedstawiono niniejszego oszacowania w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki jedno- i wielokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy [wg tab. 63-64, 66, 68 AE i modelu ekonomicznego wnioskodawcy].

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

*oszacowania analityka AOTM (program Excel).

[REDAKTOWANE]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym [REDAKTOWANE], cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Velcade® wynosi [REDAKTOWANE] zarówno dla dawki 1 mg, jak i 3,5 mg. Nie przedstawiono niniejszego oszacowania w wariancie z RSS.

W deterministycznej analizie wrażliwości ICUR przekraczał próg opłacalności przy uwzględnieniu: [REDAKTOWANE] (jednokierunkowa), [REDAKTOWANE] (wielokierunkowa). Analiza probabilistyczna i scenariuszy skrajnych nie zmieniała wnioskowania z analizy podstawowej, z wyjątkiem scenariusza pesymistycznego ([REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ i wspólnej).

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Należy mieć na uwadze, że założenia i dane liczbowe uwzględnione w AE wnioskodawcy, dołączonej do wniosku o objęcie refundacją, były aktualne na dzień jego składania w MZ (tj. styczeń 2012 r.). Natomiast niniejszą AWA oparto o informacje z AE wnioskodawcy, dostosowanej do wymagań minimalnych, aktualne na dzień oceny niniejszej technologii medycznej (tj. sierpień 2012 r.).

Cel analizy według wnioskodawcy: oszacowanie konsekwencji finansowych podjęcia decyzji o refundacji bortezomibu (preparat Velcade®) w ramach programu lekowego, w leczeniu I linii szpiczaka mnogiego (brak wcześniejszego leczenia), dla systemu opieki zdrowotnej w Polsce.

Populacja i wielkość sprzedaży: 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. Lek miałby być finansowany dla [REDAKTOWANE]

Populację oszacowano na podstawie [REDAKTOWANE] (średnia arytmetyczna nowych przypadków szpiczaka mnogiego, [REDAKTOWANE]) oraz publikacji z 2007 r. *Multiple Myeloma: SCB Survey Highlights Growth Potential of New Agents* (odsetek pacjentów, który mimo kwalifikacji do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, nie przejdą zabiegu). W oparciu o publikacje Jurczyszyn 2007, Szczelik 2006, Orłowski 2006 przyjęto, że pacjenci < 65 lat są kandydatami do leczenia wysokodawkową chemioterapią wspomaganą allogenicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Założono, że liczba pacjentów kwalifikująca się do leczenia I linii będzie taka sama w 1 i 2 roku analizy (brak wzrostu zapadalności). Dodatkowo [REDAKTOWANE]

Wielkość udziałów w rynku oraz wielkość przejęcia rynku przez terapię VMP oszacowano na podstawie informacji od eksperta klinicznego. Przyjęto, że VMP przejmuje udziały w rynku: [REDAKTOWANE]

Ponadto w analizach przekazanych jako uzupełnienie minimalnych wymagań podmiot odpowiedzialny przedstawił oszacowania populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z ChPL Velcade. Oszacowania te przedstawiono w dwóch wariantach (wariant 1. w wartościach minimalnej i maksymalnej) jednak nie opisano założeń tych wariantów. Dane historyczne (lata 2010, 2011) przekazane przez NFZ mieszczą się pomiędzy wartością minimalną i maksymalną, a zdecydowanie przekraczają oszacowania wariantu 2.

Perspektywa: płatnika publicznego finansującego świadczenia opieki zdrowotnej (NFZ). Rezygnację z przedstawienia perspektywy pacjenta autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego uzasadnili ponoszeniem kosztów przez płatnika publicznego.

Horyzont czasowy: 2 lata.

Kluczowe założenia: scenariusz istniejący: brak finansowania bortezomibu (schemat VMP) w ramach programu lekowego u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego oraz scenariusz nowy: finansowanie bortezomibu ze środków publicznych w ramach ww. programu lekowego. Założono, że bortezomib będzie stosowany w [REDAKTOWANE]

Rozpatrywano również dwa scenariusze skrajne:

- pesymistyczny (maksymalny) generujący największe wydatki NFZ, zakładający [REDAKTOWANE];
- optymistyczny (minimalny) generujący najmniejsze wydatki NFZ, zakładający że VMP przejmuje o połowę mniej udziałów w rynku w stosunku do wartości ze scenariusza podstawowego i krótszy czas trwania leczenia bortezomibem ([REDAKTOWANE]).

Założono, że średnie koszty dla każdej z wyróżnionych poniżej kategorii terapii zostaną oszacowane na podstawie kalkulacji kosztów poszczególnych schematów, charakterystycznych dla tych grup (postępowanie konsultowano z ekspertem klinicznym). Wybór schematów leczenia oparto na [REDACTED].

Tabela 31. Udziały w rynku w scenariuszu aktualnym i scenariuszy nowym [wg tab. 83 i 85 BIA wnioskodawcy].

[REDACTED]		[REDACTED]							
		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
T	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■
T	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■
	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■

W powyższej tabeli wyróżniono, w których schemat oparty na bortezomibie przejmuje udziały w rynku innych terapii; [REDACTED].

W II linii leczenia uwzględniono: terapię z udziałem bortezomibu ([REDACTED]), terapię z udziałem talidomidu ([REDACTED]), klasyczną chemioterapię ([REDACTED]), kortykoterapię ([REDACTED]).

W BIA wnioskodawcy wykorzystano dane z RCT w celu oszacowania średniego czasu trwania poszczególnych terapii ([REDACTED]; Facon 2007, Palumbo 2006, Hulin 2009 dla MPT, Rajkumar 2008 dla monoterapii Dex), średniego czasu rozpoczęcia terapii II linii (aktualizacja VISTA dla VMP i MP; Palumbo 2008 dla MPT i Rajkumar 2008 dla monoterapii Dex) oraz odsetka żyjących pacjentów w momencie wystąpienia progresji choroby oraz początku terapii II linii (dane z modelu ekonomicznego dla VMP [REDACTED], dane z brytyjskiego modelu ekonomicznego dla MPT, na podstawie Facon 2006 dla Dex przyjęto wartości z modelu dla [REDACTED]). Średni czas trwania terapii II linii przyjęto na podstawie Ghatnekar 2008. Ponadto założono, że średnia powierzchnia ciała pacjentów wyniesie 1,7 m² a waga 70 kg.



Koszty: diagnostyki szpiczaka mnogiego, leczenia I linii (koszt leków), leczenia działań niepożądanych, monitorowania choroby (w czasie przyjmowania chemioterapii oraz w okresie remisji choroby), terapii II rzutu. Pominięto koszty niemedyce i pośrednie z powodu braku oszacowań pozwalających uwzględnić różnice w tych kosztach przy zastosowaniu terapii z udziałem bortezomibu.

Ograniczenia według wnioskodawcy: nie przedstawiono.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oparto się na danych z KRN dla rozpoznania C90 (szpiczak mnogi) i danych literaturowych ([REDACTED] czy opinii eksperta ([REDACTED])). Podgrupy pacjentów oszacowano wykorzystując dane niskiej jakości, można było przeprowadzić badanie ankietowe.

Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne w tym czasie nastąpi stabilizacja w analizowanym rynku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Jednak dane oparto na opinii 1 eksperta klinicznego, można było przeprowadzić badanie ankietowe.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W AKL i AE rozpatrywano porównanie VMP vs. MP, a w BIA uwzględniono także terapię z udziałem talidomidu, klasyczną chemioterapię (w tym MP) korytkoterapię. Udziały w rynku określono na podstawie opinii eksperta – [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] W związku z czym, MPT jest odpowiedniejszym komparatorem [REDAKTOWANE] a MP [REDAKTOWANE]. VMP przejmowała udziały w rynku wszystkich terapii w grupie pacjentów [REDAKTOWANE] (zgodnie z kryteriami włączenia do projektu programu lekowego).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych uzyskanych od NFZ (TPZ i katalog chemioterapii 2010-2011) można stwierdzić, że dominującą substancją czynną stosowaną we wskazaniu: szpiczak mnogi był talidomid (553/468 osób). Należy mieć na uwadze, że dane te odnoszą się do całego rozpoznania C.90. Bortezomib był stosowany jedynie u pacjentów w II, III i IV rzucie (TPZ), a ich liczba wzrastała w analizowanych 2 latach (18→21 osób). W analizie przyjęto stałą liczbę pacjentów w kolejnych 2 latach analizy, natomiast z danych NFZ wynika, że liczba chorych z rozpoznaniem szpiczak mnogi wzrastała ok. 10% w latach 2010-2011.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	Lek znajduje się już w grupie limitowej, chodzi o rozszerzenie wskazań rejestracyjnych.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	?	Nie wzięto pod uwagę kosztów podania leków za wyjątkiem bortezomibu tj. nie wliczono kosztów hospitalizacji przy podawaniu schematów opartych na lekach podawanych dożylnie np. cyklofosfamid.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	[REDAKTOWANE], co zaniża potencjalną liczbę pacjentów. Nie rozważano takiej zależności dla zaburzeń cytogenetycznych. Takie podejście jest zgodne z polskimi wytycznymi, w których schematy oparte na bortezomibie są zalecane w grupach pacjentów z zaburzeniami genetycznymi i niewydolnością nerek, natomiast nie jest zgodne z projektem programu lekowego, w którym wystarczy spełnienie 1 z kryteriów, tj. niewydolność nerek, zaburzenia cytogenetyczne, wiek ≥ 75 lat. Należy mieć na uwadze, że pacjenci starsi mają często choroby współistniejące, w tym np. niewydolność nerek.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-

Koszt bortezomibu oszacowano na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ – 28.06.2012 r., w którym urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto + VAT: 8%) wynosi: 1 228,11 PLN za 1 fiolkę 1 mg i 4 298,40 PLN za 1 fiolkę 3,5 mg. Natomiast podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją zaproponował cenę zbytu netto po umieszczeniu w wykazie wynoszącą: [redacted] dla 1 mg i [redacted] PLN dla 3,5 mg, czyli urzędowa cena zbytu wyniesie odpowiednio: [redacted] PLN i będzie wyższa niż ta włączona do wyliczeń AE wnioskodawcy.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Wariant 1: wartość minimalna [redacted] Wariant 1: wartość maksymalna [redacted] Wariant 2: [redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: [redacted] Rok 2: [redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0 (bortezomib w leczeniu I linii nie jest finansowany obecnie przez płatnika publicznego)** [redacted] – liczba osób leczonych bortezomibem (chorzy z opornym lub nawrotnym szpiczakiem mnogim objęci leczeniem zgodnie z zapisami aktualnie funkcjonującego programu lekowego)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1 i 2: 0 osób
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1 i 2: [redacted] [redacted]

*z danych historycznych przesłanych przez NFZ (pismo z dnia 30.07.2012 znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0296/W/18617/TC) wynika, że liczba chorych z rozpoznaniem C90.0 wykazanych we wszystkich rodzajach świadczeń w latach 2010 i 2011 wynosi odpowiednio: 5 396 i 5 986. Jest to zatem wartość znajdująca się pomiędzy oszacowaniami wartości minimalnej i maksymalnej wariantu 1, a zdecydowanie wyższa niż oszacowania wariantu 2 przedstawione przez wnioskodawcę; ** zgodnie z ww. pismem NFZ, nie wydano zgody na chemioterapię niestandardową bortezomibem w latach 2010 i 2011 dla pacjentów z rozpoznaniem C90.0

Całkowite koszty 1 cyklu chemioterapii schematami stosowanymi w I linii leczenia szpiczaka mnogiego przedstawiono w tabeli 34 niniejszej AWA.

Średnie wielkości kosztów związanych ze stosowaniem poszczególnych terapii przypadające na 1 pacjenta oszacowane przez autorów analizy wnioskodawcy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 34. Średnie koszty na jednego pacjenta w 1 . i 2. roku leczenia

[redacted]	[redacted]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[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 36. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne

Kod	Wariant optymistyczny		Wariant realistyczny		Wariant pesymistyczny		Wariant skrajnie pesymistyczny	
	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek
Wariant optymistyczny								
Wariant realistyczny								
1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1	1
21	1	1	1	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1	1	1	1
23	1	1	1	1	1	1	1	1
24	1	1	1	1	1	1	1	1
25	1	1	1	1	1	1	1	1
26	1	1	1	1	1	1	1	1
27	1	1	1	1	1	1	1	1
28	1	1	1	1	1	1	1	1
29	1	1	1	1	1	1	1	1
30	1	1	1	1	1	1	1	1
31	1	1	1	1	1	1	1	1
32	1	1	1	1	1	1	1	1
33	1	1	1	1	1	1	1	1
34	1	1	1	1	1	1	1	1
35	1	1	1	1	1	1	1	1
36	1	1	1	1	1	1	1	1
37	1	1	1	1	1	1	1	1
38	1	1	1	1	1	1	1	1
39	1	1	1	1	1	1	1	1
40	1	1	1	1	1	1	1	1
41	1	1	1	1	1	1	1	1
42	1	1	1	1	1	1	1	1
43	1	1	1	1	1	1	1	1
44	1	1	1	1	1	1	1	1
45	1	1	1	1	1	1	1	1
46	1	1	1	1	1	1	1	1
47	1	1	1	1	1	1	1	1
48	1	1	1	1	1	1	1	1
49	1	1	1	1	1	1	1	1
50	1	1	1	1	1	1	1	1
51	1	1	1	1	1	1	1	1
52	1	1	1	1	1	1	1	1
53	1	1	1	1	1	1	1	1
54	1	1	1	1	1	1	1	1
55	1	1	1	1	1	1	1	1
56	1	1	1	1	1	1	1	1
57	1	1	1	1	1	1	1	1
58	1	1	1	1	1	1	1	1
59	1	1	1	1	1	1	1	1
60	1	1	1	1	1	1	1	1
61	1	1	1	1	1	1	1	1
62	1	1	1	1	1	1	1	1
63	1	1	1	1	1	1	1	1
64	1	1	1	1	1	1	1	1
65	1	1	1	1	1	1	1	1
66	1	1	1	1	1	1	1	1
67	1	1	1	1	1	1	1	1
68	1	1	1	1	1	1	1	1
69	1	1	1	1	1	1	1	1
70	1	1	1	1	1	1	1	1
71	1	1	1	1	1	1	1	1
72	1	1	1	1	1	1	1	1
73	1	1	1	1	1	1	1	1
74	1	1	1	1	1	1	1	1
75	1	1	1	1	1	1	1	1
76	1	1	1	1	1	1	1	1
77	1	1	1	1	1	1	1	1
78	1	1	1	1	1	1	1	1
79	1	1	1	1	1	1	1	1
80	1	1	1	1	1	1	1	1
81	1	1	1	1	1	1	1	1
82	1	1	1	1	1	1	1	1
83	1	1	1	1	1	1	1	1
84	1	1	1	1	1	1	1	1
85	1	1	1	1	1	1	1	1
86	1	1	1	1	1	1	1	1
87	1	1	1	1	1	1	1	1
88	1	1	1	1	1	1	1	1
89	1	1	1	1	1	1	1	1
90	1	1	1	1	1	1	1	1
91	1	1	1	1	1	1	1	1
92	1	1	1	1	1	1	1	1
93	1	1	1	1	1	1	1	1
94	1	1	1	1	1	1	1	1
95	1	1	1	1	1	1	1	1
96	1	1	1	1	1	1	1	1
97	1	1	1	1	1	1	1	1
98	1	1	1	1	1	1	1	1
99	1	1	1	1	1	1	1	1
100	1	1	1	1	1	1	1	1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Zgodnie z oszacowaniami autorów BIA wprowadzenie do refundacji produktu leczniczego Velcade® w ramach programu lekowego *Leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytoowego)* generuje [Redacted] z budżetu płatnika publicznego w wysokości:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

¹¹ [Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted] wyliczenia oparto na [redacted], które może odbiegać od rzeczywistej praktyki klinicznej).

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Opinia [redacted]: „Natomiast mam uwagi dotyczące sformułowań obecnej wersji programu. Niewątpliwą jej zaletą jest **usunięcie przepisów ograniczających nieuzasadniony względami medycznymi dostęp do świadczeń chorym ze współistniejącą niewydolnością nerek**. Natomiast program wprowadza inny powód dyskryminacji chorych **uprzywiluwając dostęp do leczenia pierwszoliniowego chorym starszym niż 74 lata**, a także **eliminując chorych, którzy mogą otrzymać chemioterapię wysokodawkową**. Wreszcie przepisy programu są nadmiernie szczegółowe. Forsowanie drogi dożyłnej podawania bortezomibu jest niezgodne z aktualną wiedzą medyczną, gdyż stwierdzono, że **droga podskórna jest podobnie skuteczna**, a obciążona mniejszymi działaniami niepożądanymi. Podobnie ograniczenie **kojarzenia bortezomibu do melfalanu i prednizonu również w kontekście obecnej niedostępności melfalanu jest niepotrzebne**. Są dane, że również u starszych chorych skuteczne jest leczenie, w którym melfalan jest zastąpiony cyklofosfamidem, a prednizon deksametazonem. (program CYBORD). Moim zdaniem należy dopuścić taką zamianę, gdyż są to leki z tej samej grupy, a obecnie **cyklofosfamid jest znacznie tańszy niż melfalan**. Wreszcie **sformułowania programu nie dopuszczają sytuacji losowych** tj. konieczności przesunięcia o 1-2 dni podania leku w związku np. z niemożnością chorego przyjazdu do szpitala w danym dniu.”

Opinia [redacted]: „Sugerowałbym natomiast modyfikację wskazań w leczeniu pierwszorzutowym. W mojej ocenie takie wskazanie **powinny obejmować**:

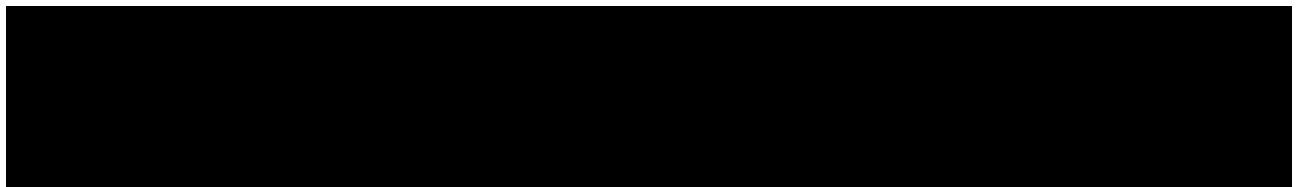
- **wszystkich chorych z niewydolnością nerek** przy rozpoznaniu SzP, tzn. **również kandydatów do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych hematopoezy (autoSCT)**,
- **wszystkich chorych z niekorzystnymi anomaliami cytogenetycznymi**, tzn. **również kandydatów do autoSCT**.

Natomiast **nie uwzględniłbym** wskazania do terapii w I linii „**wiek >75 roku życia**”. Pomimo korzystnego wyniku badania klinicznego (badani VISTA) jest oczywiste, że tak zaawansowana grupa wiekowa podlega największej preselekcji przy kwalifikacji do badań klinicznych i z pewnością nie można odnieść tych wyników do całej populacji takich chorych. Tak sformułowane wskazanie mogłoby prowadzić do stosowania bortezomibu w I linii u wielu pacjentów, którzy nie mają szansy na odniesienie korzyści za względu na ciężki stan kliniczny lub liczne w tym wieku choroby towarzyszące. Proponuję wycofanie tego wskazania lub wprowadzenie takich ograniczeń, jakie byłyby stosowane przy rekrutacji w badaniach klinicznych (np. oczekiwany czas przeżycia >6 miesięcy, stan ogólny >3, brak poważnych chorób towarzyszących). Proponowane przez mnie zmiany wskazań w terapii I linii (rozszerzenie wskazań u chorych z niewydolnością nerek i niekorzystnymi anomaliami cytogenetycznymi, ograniczenie/wycofanie wskazania u chorych > 75 r..ż.) nie wpłyną na zwiększenie ilości leczonych w programie chorych, ponieważ liczba chorych > 75 r.ż. to, aż około 30% wszystkich chorych na SzP.

Ponadto uważam, że konieczna jest adnotacja, że bortezomib w przypadku terapii kolejnego rzutu (tj. oprócz leczenia pierwszorzutowego) może być stosowany w terapii skojarzonej (z deksametazonem i ewentualnie dodatkowo innymi lekami). Obecne brzmienie programu może sugerować, że chodzi tylko o monoterapię, która jest znacznie mniej skuteczna.”

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Należy mieć na uwadze, że autorzy AR nie dostosowali wyników niniejszej analizy do zaktualizowanych wyników BIA (analiza spełniająca wymagania zgodne z rozporządzeniem dotyczącym wymagań minimalnych).



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Należy mieć na uwadze, że autorzy AR prawdopodobnie pomylili scenariusz pesymistyczny z bazowym, ponieważ w scenariuszu bazowym uwzględniono [Redacted], jakie założenie przyjmuje się w scenariuszu minimalnym (pesymistycznym), analogicznie w scenariuszu optymistycznym (maksymalnym) założono najwyższy odsetek uzyskanych oszczędności. Dodatkowo dokładne wyliczenia przedstawiono tylko dla scenariusza pesymistycznego.

[Redacted text block]

Przyjmując, że przedstawione w AR rozwiązanie będzie zastosowane do [redacted], można uznać, że łączna suma szacowanych oszczędności będzie zawierać się w kwocie kosztów ponoszonych przez NFZ.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych wytycznych klinicznych i rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania schematu VMP u nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim lub angielskim.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 38. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz), Polska, 2012	Rozpoznawanie i leczenie szpiczaka plazmocytowego	Zalecenia ekspertów na podstawie danych z literatury.	W leczeniu I linii pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji z niewydolnością nerek oraz białaczką plazmatyczno-komórkową zaleca się stosowanie schematu opartego na bortezomie.
Ludwig H., (grupa ekspertów), Europa, 2012 (sponsorowana przez Janssen-Cilag)	Europejskie strategie terapii szpiczaka mnogiego	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu najnowszych danych naukowych	U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia z powodu wieku lub chorób współistniejących zaleca się stosowanie VMP.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Stany Zjednoczone, 2011	Leczenie szpiczaka mnogiego w praktyce	Kategoria 1- rekomendacja oparta o dowody naukowe o wysokim poziomie zaufania (m.in. RCT) i jednomyślne stanowisko rady NCCN	W pierwotnej terapii pacjentów nie będących kandydatami do przeszczepu (ocena odpowiedzi po 2 cyklach) 1 z 5 preferowanych schematów jest MPV (kategoria 1).
Medical Scientific Advisory Group (MSAG), Australia 2011	Leczenie szpiczaka mnogiego w praktyce	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego RCT (stopień A – na podstawie ≥ 1 RCT dobrej jakości i zgodnego stanowiska).	Terapia MPV (lub MPT) może być rozważona jako standard w I linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia szpiku kostnego (stopień A).
British Committee for Standards in Haematology (BCSH) i UK Myeloma Forum (UKMF), Wielka Brytania 2010	Diagnozowanie i leczenie szpiczaka mnogiego	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu RCT do 30.06.2010 r. (Cochrane, Medline, Internet, raporty z konferencji) i konsensusu ekspertów (stopień A – na podstawie ≥ 1 RCT dobrej jakości i zgodnego stanowiska).	Pacjentom niekwalifikującym się do terapii dużymi dawkami cytostatyków (HDT), ze względu na wiek i/lub słaby stan fizyczny w I linii leczenia zaleca się terapię MPV (lub MPT/CTDa) (stopień A).
International Myeloma Working Group (IMWG), Wielka Brytania 2009	Leczenie pacjentów ze szpiczakiem mnogim, nie kwalifikujących się do terapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu elektronicznych baz danych (Cochrane, Medline, preMedline od XII.2004 do XII.2008 r. oraz raportów z posiedzeń Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego).	MPV (obok MPT) jest standardem w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim > 65 r.ż.
Prescrire, Francja, 2009	Leczenie szpiczaka mnogiego	Rekomendacja wydana zgodnie ze standardami metodologicznymi Prescrire na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych.	Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność talidomidu z bortezomibem, niemożliwe jest stwierdzenie wyższej wskaźnika korzyść/ryzyko dla terapii MPV w stosunku do MPT (terapia preferowana). W związku z tym nie zaleca się stosowania MPV w I linii leczenia szpiczaka

			mnożego.
--	--	--	----------

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych (PGSz, GE, NCCN, MSAG, BSCH i UKMF, IMWG) zalecających stosowanie schematu MPV w I linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji i/lub wysokich dawek cytostatyków, w tym osób starszych (Wielka Brytania) lub z niewydolnością nerek (Polska). Odnaleziono także 1 wytyczną (Prescrire), która nie zaleca stosowania MPV w I linii leczenia u pacjentów ≥ 65 lat, którzy nie są kandydatami do terapii wysokimi dawkami chemioterapii z przeszczepem komórek krwiotwórczych.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania, 2011	Bortezomib i talidomid w I linii leczenia szpiczaka mnogiego	<u>Zalecenia:</u> bortezomib w skojarzeniu ze środkiem a kilującym (melfalanem/cyclofosfamidem) i kortykosteroidem (prednizon/deksametazon) jest rekomendowany jako leczenie I linii, jeżeli leczenie wysokimi dawkami chemioterapii z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych jest nieodpowiednie a pacjent nie toleruje lub ma przeciwwskazania do talidomidu. <u>Uzasadnienie:</u> VMP jest skuteczniejsze niż MP odnośnie wydłużenia czasu do progresji choroby, wydłużenia przeżycia całkowitego i proporcji pacjentów osiągających odpowiedź całkowitą. Bortezomib związany był z istotnym wzrostem działań niepożądanych w 3 stopniu toksyczności. ICER wyniósł od 10 498 (Assessment Group) do 29 837 £/QALY (wnioskodawca). Assessment Group uznała 19 000£/QALY dla VMP vs. MP za prawdopodobnie kosztowo efektywne. Dodatkowo VMT zdominowało VMP (technologia tańsza i skuteczniejsza).
Haute Autorite de Sante (HAS), Francja, 2009	VELCADE 1 mg i 3, 5 mg (proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do wysoko dawkowej chemioterapii z przeszczepieniem szpiku kostnego	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości zaleca włączenie produktów Velcade® na listę leków refundowanych do stosowania w szpitalach oraz innych instytucjach publicznych w podanym wskazaniu <u>Uzasadnienie:</u> VELCADE stosowany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wykazuje umiarkowaną (poziom III) korzyść w odniesieniu do skuteczności, w porównaniu do MP w przedmiotowym wskazaniu. VMP jest alternatywą w I linii leczenia szpiczaka mnogiego.

Odnaleziono 2 rekomendacje zalecające finansowanie ze środków publicznych produktu Velcade® w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do wysoko dawkowej chemioterapii z przeszczepieniem szpiku kostnego. Dodatkowo jedna z nich ograniczała stosowanie VMP do pacjentów nietolerujących lub mających przeciwwskazania do talidomidu. VMP uznano za terapię skuteczną i kosztowo efektywną (w przypadku niemożności zastosowania talidomidu).

W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono porównania VMP vs. MPT, chociaż zgodnie z otrzymanymi opiniami eksperckimi i zaleceniami klinicznymi schemat oparty na talidomidzie jest stosowany w przedmiotowym wskazaniu w Polsce. Dodatkowo rekomendacja NICE odnosi się nie tylko do VMP, ale także bortezomibu stosowanego z cyklofosfamidem i deksametazonem, który to schemat jest zalecany przez PGSz 2012 u chorych dużym ryzykiem cytogenetycznym w I linii leczenia.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 40. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące produktu Velcade stosowanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem u nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego – podsumowanie

Rodzaj rekomendacji	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
kliniczne	Polska	PGSz, 2012		+		w grupie pacjentów z

						niewydolnością nerek i białaczką plazmocytową
	Europa	GE, 2012	+			-
	USA	NCCN, 2012	+			-
	Australia	MSAG, 2011	+			-
	Wielka Brytania	BCSH i UKMF, 2012		+		u osób starszych i/lub ze słabym stanem fizycznym
	Wielka Brytania	IMWG, 2009		+		u chorych > 65 r.ż.
	Francja	Prescrire, 2009			+	-
finansowe	Wielka Brytania	NICE, 2011		+		u pacjentów nietolerujących/z przeciwwskazaniami do terapii talidomidem
	Francja	HAS, 2009	+			-

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

Kraj	Warunki finansowania			Warunki finansowania		
	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...

█	████████████████████			█	█	█
█	████████████████████			█	█	█
██████	████	█	█	██████	█	█
██████	████	█	█	██████	█	█
█	████████████████████			█	████████████████	████
█	████	████████████████	█	████████████████████		
█	████	████████████████	█	█	████████████████	█
██████	████████████████████			██████	█	█
██████	████████████████████			██████	█	█
██████	████████████████████			██████	█	█
██████	████████████████████			██████	█	█
██████	████	█	█	██████	█	█
█	████████████████████			█	████████████████	█
█	████████████████████			█	████████████████	█

	<p>leków w przypadkach szpiczaka plazmocytowego, także w odniesieniu do choroby o wysokim ryzyku cytogenetycznym oraz choroby powikłanej niewydolnością nerek”</p> <p>- wykazuje wysoką aktywność zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi</p> <p>- w aktualnych międzynarodowych zaleceniach, leczenie z zastosowaniem bortezomibu uzyskuje najwyższe kategorie rekomendacji (category 1) w odniesieniu do większości sytuacji klinicznych, w tym do leczenia indukcyjnego chorych zarówno kwalifikujących się, jak i niekwalifikujących się do autotransplantacji komórek krwiotwórczych, w pierwszej linii, jak i w nawrocie/oporności na leczenie”.</p>	<p>merytorycznych”.</p>	<p>ze środków publicznych dla tych chorych na szpiczaka plazmocytowego, zarówno w przypadku leczenia radykalnego (zmierzającego do uzyskania długotrwałej remisji z lub bez autotransplantacji komórek krwiotwórczych), jak w przypadku niepowodzeń uprzedniej terapii”.</p>
	<p>„1) chemioterapia z zastosowaniem bortezomibu jest najskuteczniejszym rodzajem leczenia szpiczaka plazmocytowego (SzP) spośród zarejestrowanych obecnie metod i stanowi jedną z opcji standardowego leczenia w większości krajów europejskich i USA</p> <p>2) Zastosowanie bortezomibu w I linii SzP wiąże się nie tylko z wydłużeniem czasu do progresji, ale również z istotnym przedłużeniem czasu życia chorych – o ponad rok w porównaniu z poprzednim leczeniem standardowym schematem MZ (badanie VISTA)</p> <p>3) Bortezomib nie jest wydalana przez nerki, a więc możliwe jest jego stosowanie w SzP powikłanym niewydolnością nerek (poważny problem kliniczny i wiążący się z bardzo niekorzystnym rokowaniem)</p> <p>4) Bortezomib jest bardziej skuteczny niż inne terapie SzP u chorych z niekorzystnymi aberracjami cytogenetycznymi (translokacji (4,14), delecja 13q)</p> <p>5) Działania niepożądane bortezomibu są stosunkowo łagodne i dobrze poznane, a najczęściej powikłanie pod postacią polineuropatii jest najczęściej odwracalne po odstawieniu leku.”</p>	<p>„Nie ma żadnych argumentów, które przemawiają przeciwko finansowaniu terapii bortezomibem, natomiast można dokonać pewnych modyfikacji wskazań w programie lekowym, które umożliwiłyby bardziej celową dystrybucję środków publicznych” (patrz Roz. 7).</p>	<p>„Finansowanie terapii bortezomibem u chorych na szpiczaka plazamocytowego ze środków publicznych jest w pełni uzasadnione, co wynika z wyjątkowej na tle innych terapii onkologicznych skuteczności tego leku, w tym istotnym wydłużeniem życia pacjentów, a także jego akceptowalnego profilu działań niepożądanych. Program lekowy w obecnej formie w pełni pokrywa potrzeby leczenia choroby nawrotowej i opornej w terapię I i II linii.”</p>

Ww. eksperci są zgodni, że produkty lecznicze Velcade® powinny być finansowane m.in. w I linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się lub nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. Podkreślili jego skuteczność, także u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym i z niewydolnością nerek, akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz fakt, iż jest rekomendowany w polskich i międzynarodowych wytycznych klinicznych.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie dotyczy.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie objęcia refundacją produktów leczniczych: Velcade® (bortezomib), 1 mg i 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, w ramach programu lekowego: leczenie szpiczaka plazmatycznego komórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C90) – w celu rozrzeszenia wskazań refundacyjnych o leczenie, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku

kostnego. [REDACTED]

Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytoowy (mnogi) to złośliwy nowotwór hematologiczny (ok. 14%). W Europie **roczna zapadalność** wynosi ok. **4,5-5,9/100 000**. Celem I linii leczenia jest uzyskanie całkowitej lub częściowej remisji choroby. Blisko połowa chorych wykazuje oporność na leczenie inicjujące, a ci którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę trwania choroby wykazują narastającą oporność.

Alternatywne technologie medyczne

W I linii leczenia szpiczaka mnogiego najodpowiedniejszymi komparatorami dla MPV są **schematy oparte na talidomidzie** (MPT/CTD), a także MP (zwiększenie możliwości terapeutyczne dotychczasowego leczenia, bardziej niż jego zastąpienie) lub kortykosteroidy w monoterapii (wg opinii eksperckich).

Skuteczność kliniczna

Do AKL wnioskodawcy włączono 1 RCT (badanie VISTA [REDACTED]), w którym porównywano VMP z MP w populacji pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. Wyniki niniejszego badania mogą być nieznacznie przeszacowane (nie podano informacji o utajeniu procesu randomizacji, brak zaślepienia).

W badaniu VISTA dla populacji ogólnej w grupie **VMP vs. MP** wykazano **istotnie statystycznie**:

- **wydłużenie: całkowitego przeżycia, czasu do wystąpienia kolejnej terapii** ([REDACTED]), **czasu do progresji choroby, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu wolnego od leczenia** ([REDACTED]);
- **skrócenie: czasu do wystąpienia odpowiedzi pierwszej, najlepszej i całkowitej na leczenie;**
- **większe prawdopodobieństwo wystąpienia: odpowiedzi na leczenie ogółem, odpowiedzi całkowitej** (wg kryteriów EBMT i IURC), **odpowiedzi częściowej** (wg kryteriów EBMT) i **bardzo dobrej częściowej odpowiedzi** (wg kryteriów IURC);
- **mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia: choroby stabilnej** (wg kryteriów EBMT i IURC) i **odpowiedzi minimalnej** (wg kryteriów EBMT).

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie: czasu trwania odpowiedzi całkowitej lub częściowej, czasu trwania odpowiedzi całkowitej na leczenie, wystąpienia: częściowej odpowiedzi (wg kryteriów IURC) i progresji choroby (wg kryteriów EBMT i IURC), a także oceny jakości życia wg skali EORTC QLQ-C30, FACIT oraz EQ5D, z wyjątkiem istotnej statystycznie **większej poprawy ruchu** w grupie badanej interwencji (protokół badania VISTA).

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu VISTA [REDACTED] w grupie VMP vs MP wykazano **istotnie statystycznie**:

- **większą częstość wystąpienia: ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych 3 stopnia toksyczności**, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak: **zaparć, bólu brzucha, zapalenia płuc, płuca, zawrotów głowy, parestezji, gorączki, anoreksji, kaszlu, bezsenności, obrzęku obwodowego, wysypki, hipokaliemii** (także 3 stopnia toksyczności wg [REDAKTOWANE]) **ogółem; czuciowej neuropatii, parestezji, nudności, biegunki, wymiotów, nerwobólu ogółem i w 3 stopniu toksyczności; limfopenii ogółem, w 3 i w 4 stopniu toksyczności oraz zmęczenia w 3 w stopniu toksyczności;**
- **mniejszą częstość wystąpienia: zgonu ogółem, rezygnacji z badania ogółem, rezygnacja z badania z powodu progresji choroby, anemii ogółem i 4 stopnia toksyczności.**

Pomiędzy grupami nie wykazano znamienych statystycznie różnic odnośnie: zgonu w czasie leczenia, zgonu związanego z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych w 4 i 5 stopniu toksyczności, a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak: trombocytopenii, neutropenii, leukopenii, astenii, bólu pleców, duszności, bólu stawów ogółem, w 3 i 4 stopniu toksyczności; bólu nadbrzusza, zakrzepicy żył głębokich ogółem i w 3 stopniu toksyczności; zmęczenia ogółem i w 4 stopniu toksyczności; zapalenia płuc, gorączki, anoreksji, hipokaliemii w 3 i 4 stopniu toksyczności; anemii, zaparć, bólu brzucha, płuca, zawrotów głowy, kaszlu, bezsenności, obrzęku obwodowego, wysypki w 3 stopniu toksyczności; biegunki, neurobólu, czuciowej neuropatii w 4 stopniu toksyczności.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa wykazała, że po podaniu VMP najczęściej występowały zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia toksyczności: hematologiczne, związane z układem nerwowym, infekcje i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, a także inne takie jak: zmęczenie, bóle, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów użyteczności i kosztów konsekwencji, w których porównano VMP vs. [REDAKTOWANE] w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, niekwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami cytotatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i perspektywę wspólną (NFZ+pacjent) w dożywnym horyzoncie czasowym (30 lat). Wyliczenia przeprowadzono w modelu decyzyjnym dostosowanym do warunków polskich. Uwzględniono w nim efekty zdrowotne, wartości użyteczności oraz aktualne dane kosztowe.

Wg autorów AE zastąpienie schematu [REDAKTOWANE] leczeniem VMP przy uzyskaniu 1 QALY będzie kosztować [REDAKTOWANE] PLN z perspektywy NFZ oraz – ok. [REDAKTOWANE] PLN z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE]

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Velcade® wyniesie [REDAKTOWANE] zarówno dla dawki 1 mg, jak i 3,5 mg (próg opłacalności wynosi [REDAKTOWANE]). Nie przedstawiono niniejszego oszacowania w wariancie z RSS.

W deterministycznej analizie wrażliwości ICUR przekraczał próg opłacalności przy uwzględnieniu:

[REDAKTOWANE] Analiza probabilistyczna i scenariuszy skrajnych nie zmieniała wnioskowania z analizy podstawowej, z wyjątkiem scenariusza pesymistycznego ([REDAKTOWANE] perspektywy NFZ i wspólnej).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet oszacowano konsekwencje finansowe podjęcia decyzji o refundacji bortezomibu (preparat Velcade®) w ramach programu lekowego, w leczeniu I linii szpiczaka mnogiego (brak wcześniejszego leczenia), dla systemu opieki zdrowotnej w Polsce.

[REDAKTOWANE]

Populację docelową stanowią pacjenci z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. Lek miałby być finansowany

Zgodnie z oszacowaniami autorów BIA wprowadzenie do refundacji produktu leczniczego Velcade® w ramach programu lekowego *Leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytowego)*

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy mieć na uwadze, że zużywanie niniejszego produktu przez każdego pacjenta obliczono na podstawie danych, które to mogą odbiegać od rzeczywistej praktyki klinicznej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wg ekspertów klinicznych zapisy programu lekowego: ułatwiają dostęp do I linii leczenia pacjentom ≥ 74 lat oraz eliminują chorych, którzy mogą otrzymać chemioterapię wysokodawkową, preferują dożylną drogę podania (droga podskórna jest skuteczniejsza), ograniczają kojarzenie bortezomibu do melfalanu i prednizonu (można stosować także cyklofosfamid, deksametazon), niedopuszczają sytuacji losowych (np. przesunięcia o 1-2 dni podania leku). Ponadto zaproponowano rozszerzenie kwalifikacji do wszystkich chorych z niewydolnością nerek oraz niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym przy rozpoznaniu szpiczaka plazmocytowego także kandydatów do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz usunięcie lub modyfikację (zastrzeżenie kryteriów kwalifikacji dla tej subpopulacji) wskazania dotyczącego wieku ≥ 75 roku życia, a także możliwości zastosowania bortezomibu w skojarzeniu (np. z deksametazonem) w kolejnych liniach leczenia.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 pozytywnych wytycznych klinicznych (polska, europejska, brytyjskie, amerykańska i australijska) dotyczących stosowania schematu MPV w I linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji i/lub wysokich dawek cytostatyków, w tym osób starszych (brytyjska) lub z niewydolnością nerek (polska) oraz 1 negatywną (francuska) niezalecającą stosowania powyższej technologii medycznej.

Zidentyfikowano także 2 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Velcade® w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do wysoko dawkowej chemioterapii z przeszczepieniem szpiku kostnego (w tym 1 z ograniczeniem do stosowania u pacjentów nietolerujących lub mających przeciwwskazania do talidomidu).

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.


13. Źródła

Piśmiennictwo

- AE, BIA [redacted] Bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w terapii I rzutu szpiczaka mnogiego [redacted] – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, Kraków 2012
- Aguayo-Leiva 2011 Aguayo-Leiva I, et al. Lupus tumidus induced by bortezomib not requiring discontinuation of the drug. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010 Nov;24(11):1363-4
- AKL [redacted]
- AOTM 30/2010 Rekomendacja nr 30/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 30 sierpnia 2010r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego bortezomib (Velcade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R46-2010-bortezomib%20%28Velcade%29/R_30_2010_Velcade.pdf (ostatni dostęp 03.08.2012 r.)
- AOTM 36/2009 Rekomendacja nr 36/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego” w zakresie programu zdrowotnego http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/R36-oporne-postaci-szpiczaka-mnogiego/R_36.pdf (ostatni dostęp 03.08.2012 r.)
- AR [redacted] et al. Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Velcade® (bortezomib), Instytut Arcana, Kraków styczeń 2012
- BCSH, UKMP 2012 Bird J. et al., British Committee for Standards in Haematology in conjunction with the UK Myeloma Forum (UKMF). Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. January 2012 http://www.bcshguidelines.com/documents/MYELOMA_Mngmt_GUIDELINE_REVISION_Sept_2010.pdf (ostatni dostęp 20.07.2012 r.)
- Bockle 2009 Böckle BC, et al. Bortezomib-induced lupus erythematosus tumidus. *Oncologist*. 2009 Jun;14(6):637-9. Epub 2009 May 27.
- Bringhen 2010 Bringhen S, et al. Efficacy and safety of once weekly bor-tezomib in multiple myeloma patients. *Blood*. 2010 Aug 31.
- CCO 2010 Hicks LK. et al. Cancer Care Ontario. Thalidomide in Multiple Myeloma. Guideline Recommendations. Report Date: January 20, 2010 <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=77160> (ostatni dostęp 20.07.2012 r.)
- CCO 2012 Chen C. et al., Cancer Care Ontario. Lenalidomide in Multiple Myeloma. Guideline Recommendations. Report Date: May 30, 2012 <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=137817> (ostatni dostęp 20.07.2012 r.)
- ChPL Encorton Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg z dnia 15.11.2007 http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf (ostatni dostęp 03.08.2012 r.)
- ChPL Velcade® Charakterystyka Produktu Leczniczego Velcade® http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf (ostatni dostęp 03.08.2012 r.)
- Curran 2009 Curran MP. et al. Bortezomib: a review of its use in patients with multiple myeloma. *Drugs*. 2009;69(7):859-88
- [redacted]
- Delforge 2012 Delforge M., et al., Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial *European Journal of Haematology* 2012, 89 (16--27)
- [redacted]
- Dmoszyńska 2010 Dmoszyńska A, et al. 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.

Dmoszyńska 2011	Dmoszyńska A. Postępy w rozpoznawaniu szpiczaka plazmocytowego oraz rekomendacje dotyczące leczenia. Borgis - Postępy Nauk Medycznych 7/2011, s. 592-600 http://www.czytelniamedyczna.pl/3738,postepy-w-rozpoznawaniu-szpiczaka-plazmocytowego-oraz-rekomendacje-dotyczace-lec.html (ostatni dostęp 02.07.2012 r.)
Facon 2007	Facon T, et al. Dexamethasone-based regiment versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy, <i>Blond</i> , 2006; 107: 1292-1298
Garcia-Sanchez 2010	Garcia Sanchez R, et al. Bortezomib plus mel-phalan and prednisone in untreated patients with multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation. <i>Haematologica</i> 2010;95:592.
Gasparetto 2010	Gasparetto C. et al. "Short course" bortezomib plus melphalan and prednisone as induction prior to transplant or as frontline therapy for nontransplant candidates in patients with previously untreated multiple myeloma. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> . 2010 Jan;16(1): 70-7. Epub 2009 Sep 3
Gaultney 2012	Gaultney JG., et al. Novel anticancer agents for multiple myeloma: a review of the evidence for their therapeutic and economic value <i>Expert Rev. Anticancer Ther.</i> 12(6), 839–854 (2012)
Ghatnekar 2008	Ghatnekar O., et al. Direct Hospital Resource Utilization and Cost of Treating Patients with Multiple Myeloma in Southwest Sweden: A 5-Year Retrospective Analysis, <i>Clinical Therapeutics</i> 2008; 30;9, 1704-1713
Grupa ekspertów 2012	Ludwig H., et al. European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies: Update Following Recent Congresses. <i>The Oncologist</i> 2012;17:592–606
Gruper JGP	Strona internetowa http://jgp.uhc.com.pl/doc/30.5/jgp/S02.html (ostatni dostęp 10.08.2012 r.).
Harousseau 2010 (VISTA)	Harousseau JL, et al. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with non-intensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus mel-phalan-prednisone versus melphalanprednisone. <i>Blood</i> . 2010 Jul 13
HAS 2009	Haute Autorité De Santé. Opinion 10 June 2009 VELCADE 3.5 mg, powder for solution for injection B/1 bottle (CIP code: 564 957-3), VELCADE 1 mg, powder for solution for injection B/1 bottle (CIP code: 386 657-9) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/velcade_ct_6647.pdf (ostatni dostęp 20.07.2012 r.)
Hulin 2009	Hulin C, et al. Efficacy of Melphalan and Prednisone Plus Thalidomide in Patients Older Than 75 Years With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: IFM 01/01 Trial, <i>J Clin Oncol</i> , 2009, 27: 3664-3670
IMWG 2009	Palumbo A., et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. <i>Leukemia</i> (2009), 1–15 http://myeloma.org/pdfs/IMWG_guidelines_ineligible.pdf (ostatni dostęp 20.07.2012 r.)
Joh 2009	Joh T, et al. Dorsal Column Degeneration after Bortezomib Therapy in a Patient with Multiple Myeloma. <i>Case Rep Oncol</i> . 2009 Oct 14;2(3):184-188
KRN	Raport na podstawie danych Centrum Onkologii – Krajowy Rejestr Nowotworów http://epid.coi.waw.pl/krn/ (data dostępu 27.06.2012 r.)
Kropff 2003	Kropff M, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCTD) in primary refractory or relapsed multiple myeloma, <i>British Journal of Haematology</i> 2003, 122: 607-616
Kumar 2011	Kumar A. et al. Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: A systematic review. <i>American Journal of Hematology</i> . Volume 86, Issue 1, pages 18–24, January 2011
Libby 2010	Libby E, et al. Durable complete remission of primary plasma cell leukemia with the bortezomib plus melphalan and prednisone (VMP) regimen. <i>Am J Hematol</i> . 2010 Sep;85(9):733-4.
Marabito 2011	Morabito F., et al. Safety and efficacy of bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by bortezomib-thalidomide maintenance (VMPT-VT) versus bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) in untreated multiple myeloma patients with renal impairment. <i>Blood</i> 2011 Sep 27.
Mateos 2006 (VISTA)	Mateos MV., et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly un-treated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. <i>Blood</i> . 2006 Oct 1; 108(7): 2165-72. Epub 2006 Jun 13
Mateos 2010a (GEM05)	Mateos MV., et al. 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. <i>Lancet Oncol</i> . 2010 Oct;11(10): 934-41. Epub 2010 Aug 23.
Messori 2011	Messori A. et al. The Role of Bortezomib, Thalidomide and Lenalidomide in the Management of Multiple Myeloma. An Overview of Clinical and Economic Information. <i>Pharmacoeconomics</i> 2011; 29 (4): 269-285
MSAG	Quach H., Prince M. (koord). et al. Medical Scientific Advisory Group (MSAG) to the Myeloma Foundation of Australia. Clinical Practice Guideline MULTIPLE MYELOMA.

	http://www.myeloma.org.au/LinkClick.aspx?fileticket=5TdcjoGc278%3D&tabid=150&mid=575 (ostatni dostęp 20.07.2012 r.)
Murase 2009	Murase JE, et al. Bortezomib-induced histiocytoid Sweet syndrome. J Am Acad Dermatol. 2009 Mar;60(3):496-7
NCCN 2012	Anderson KC. Et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCN Guidelines TM) Multiple Myeloma Version 1.2012 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf (ostatni dostęp 20.07.2012 r.)
NICE 2011	National Institute for Health and Clinical Excellence. Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma. Technology appraisal guidance 228. Issue date: July 2011 http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13515/55420/55420.pdf (ostatni dostęp 20.07.2012 r.)
Niesvizky 2010	Niesvizky R., 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
Obwieszczenie MZ – 28.06.2012	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. Wykaz refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_leki_28062012.pdf (ostatni dostęp 10.08.2012 r.)
Obwieszczenie MZ – 29.12.2011	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 grudnia 2011 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r. z załącznikami http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=19077 (ostatni dostęp 01.08.2012 r.)
Obwieszczenie URPL	Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Leczniczych z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/6/akt.pdf (ostatni dostęp 03.08.2012 r.)
Palumbo 2006	Palumbo A., 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
Palumbo 2008	Palumbo A, et al. 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
Palumbo 2010	Palumbo A, et al. 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
Palumbo 2010 (GIMEMA)	Palumbo A. et al., 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
PGSz 2009	Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego. Acta Haematologica Polonica 2009, 40, Nr 3, str. 753-782
PGSz 2010	Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznania i leczenia szpiczaka plazmocytowego w roku 2010, Jurczynski A, Skotnicki AB. (red) Szpiczak mnogi kompleksowa diagnostyka i terapia, Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Kraków 2010, str. 173-181 http://szpiczak.org/lang/hematologia/ksiazki/pdf/szpiczak_mnogi_t1_new.pdf (ostatni dostęp 28.06.2012 r.)
PGSz 2012	Dmoszyńska A., et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego na rok 2012, Acta Haematologica Polonica; 43 (1):7-47
Picot 2010	Picot J., et al. The clinical effectiveness and cost effectiveness 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
Piro 2011	Piro E, Molica S. A systematic review on the use of bortezomib in multiple myeloma patients with renal impairment: what is the published evidence? Acta Haematol. 2011;126(3):163-8.
Prescrire 2009	Prescrire International. Treatment of multiple myeloma 2009 update. December 2009/vol 19 No 104: 263-266 (Translated from Rev Prescrire July 2009; 29 (309):519-522) http://english.prescrire.org/en/Summary.aspx (ostatni dostęp 20.07.2012 r.)
Projekt programu lekowego	„Leczenie szpiczaka plazmatyczny komórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C 90)” – zaakceptowany przez Ministerstwo Zdrowia projekt uzgodnionego programu lekowego (załącznik do zlecenia MZ)
Rajkumar 2008	Rajkumar S.V., et al, 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
Ravaglia 2008	Ravaglia S, et al. Immune-mediated neuropathies in myeloma patients treated with bortezomib. Clin Neurophysiol. 2008 Nov; 119(11): 2507-12. Epub 2008 Oct 1
Richardson 2005	Richardson P, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone of Relapsed Multiple Myeloma, The New England Journal of Medicine, 2005; 352;24, 2487-2498.
Richardson	Richardson P.G., et al. Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma:

2009	Efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. Journal of Clinical Oncology 2009 27:21 (3518-3525)
	
RK 20/10/26/2009	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r. w sprawie zmiany warunków realizacji następujących świadczeń gwarantowanych, terapeutyczne programy zdrowotne, m.in. Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/R36-oporne-postaci-szpiczaka-mnogiego/Stanowisko_RK_AOTM_20_10_26_2009_TPZ_en_bloc.pdf (ostatni dostęp 03.08.2012 r.)
RK 57/17/2010	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 57/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bortezomib (Velcade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R46-2010-bortezomib%20%28Velcade%29/Stanowisko_RK_AOTM_57_17_2010_bortezomib_Velcade.pdf (ostatni dostęp 03.08.2012 r.)
San Miguel 2008 (VISTA)	San Miguel J.F., et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma New England Journal of Medicine 2008 359:9 (906-917)
Sonneveld 2001	Sonneveld P, et al. 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
Strona AOTM	Strona internetowa Agencji Oceny Technologii Medycznych http://www.aotm.gov.pl/index.php (ostatni dostęp 28.07.2012 r.)
Strona EMA	Strona internetowa European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/ (ostatni dostęp 03.08.2012 r.)
Strona FDA	Strona internetowa Food and Drug Administration http://www.fda.gov/ (ostatni dostęp 02.07.2012 r.)
Strona KE	Strona internetowa Komisji Europejskiej. Rejestr Sierocych Produktów Leczniczych http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm (ostatni dostęp 03.07.2012 r.)
Strona MP	Strona internetowa Medycyna Praktyczna http://indeks.mp.pl/ (ostatni dostęp 28.07.2012 r.)
Strona MZ	Strona internetowa Ministerstwa Zdrowia http://www.mz.gov.pl/ (ostatni dostęp 10.08.2012 r.)
Strona NFZ	Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia http://nfz.gov.pl/new/index.php (ostatni dostęp 10.08.2012 r.)
Strona URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://bip.urpl.gov.pl/ (ostatni dostęp 03.08.2012 r.)
Szczeklik 2011	Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytowy. Szczeklik A. (red.) Choroby wewnętrzne 2011. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, wyd. 3, str. 1625-1630
van Agthoven 2004	Van Agthoven M., 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
Weber 2007	Weber D., et al., Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America, NEJM, 2007, 357;21: 2133-2142
Wniosek o refundację	Wniosek o objęcie refundacją, o ustalenie ceny, o wykreślenie z wykazów leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobu medycznego – Velcade 1 mg, 3,5 mg (załącznik do zlecenia MZ)
Wykaz URPL	Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w marcu 2012 r., Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w kwietniu 2012 r., Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w maju 2012 r. http://bip.urpl.gov.pl/produkty-lecznicze/biuletyny-2012-1 (ostatni dostęp 03.08.2012 r.)
Zarządzenie NFZ 11/2011/DSOZ	Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (zał. 1) http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4811 (ostatni dostęp 10.08.2012 r.)
Zarządzenie NFZ 27/2012/DGL	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 programy zdrowotne (lekowe)(zał. 1 k – Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911 (ostatni dostęp 10.08.2012 r.)
Zarządzenie	Zarządzenie Nr 43/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 lipca 2012 r.

NFZ 43/2012/DGL	zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie (zał. 1 t – Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne - chemioterapia) http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5011 (ostatni dostęp 10.08.2012 r.)
Zarządzenie NFZ 67/2011/DSOZ	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 (zał. nr 1 – Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie) http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4632&b=1 (ostatni dostęp 10.08.2012 r.)
Zarządzenie NFZ 81/2011/DSOZ	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 (zał. 5 a – Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych) http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4669 (ostatni dostęp 10.08.2012 r.)

14. Załączniki

- [Redacted]
- Zal. 2. [Redacted] Bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w terapii I rzutu szpiczaka mnogiego [Redacted] – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, Kraków 2012.
- Zal. 3. [Redacted] et al. Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Velcade® (bortezomib), Instytut Arcana, Kraków styczeń 2012.
- Zal. 4. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych (04.07.2012 r.)