

Rekomendacja nr 40/2012
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie objęcia 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 plazmatyczno komórkowego (plazmocytopowego)"

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości^{1,2} **rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego 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 plazmatyczno komórkowego (plazmocytopowego) (ICD-10 C 90)" we wskazaniu: 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.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego 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 plazmatyczno komórkowego (plazmocytopowego)" we wskazaniu leczenie skojarzone z melfalanem i prednizonem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do leczenia wysokimi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

Wnioskowany preparat posiada usankcjonowaną badaniami klinicznymi skuteczność w leczeniu szpiczaka mnogiego nawracającego oraz opornego na leczenie i jest obecnie finansowany w Polsce z budżetu Państwa, zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28.06.2012 r., jako terapia wykazująca wysoką skutecznością oraz korzystny profil bezpieczeństwa we wskazaniu: leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego plazmocytopowego (C90).

Produkt leczniczy Velcade jest wysoce skuteczną i bezpieczną I liniową terapią szpiczaka mnogiego. Dostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego, u chorych ze szpiczakiem mnogim w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu przedmiotowego programu lekowego: „Leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C 90)” preparatu Velcade w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawierającego 1 oraz 3,5 mg bortezomibu. Zgodnie z wnioskiem złożonym do Ministerstwa Zdrowia przez podmiot odpowiedzialny preparat Velcade podlegałby refundacji w wariacie terapii skojarzonej 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.

Proponowana przez wnioskodawcę dostępność preparatu Velcade

Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) jest chorobą cechującą się rozrostem monoklonalnych plazmocytów, które wytwarzają monoklonalną immunoglobulinę (białko M).

W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku wyróżniono następujące postaci szpiczaka plazmocytowego:

- bezobjawowy (tłący), występujący u około 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% na rok w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania, a następnie zmniejsza się;
- niewydzielający (nie wykazujący białka M), występujący u około 3% pacjentów z podwyższonym stężeniem wolnych łańcuchów lekkich lub nieprawidłową proporcją ich stężeń; rzadko 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.

Zgodnie z dostępnymi danymi epidemiologicznymi szpiczak plazmocytowy jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem hematologicznym i stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych oraz około 14% nowotworów układu krwiotwórczego. W Europie roczna zapadalność szacowana jest na około 4,5-5,9/100 000 osób. Czas, jaki upływa od pierwszego zdarzenia do wystąpienia jawnych objawów choroby, jest stosunkowo długi i może wynosić 20–30 lat, dlatego szczyt zachorowalności przypada na 7 dekadę życia (mediana wieku 65-70 lat), ale może mieć miejsce także we wcześniejszym okresie u około 15% chorych poniżej 60 lat, u około 2% przed 40 rokiem życia. Choroba częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet.

Rozwój choroby jest wieloetapowy, a jej przyczyny są nieznane. Pewną rolę w indukcji nowotworu 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). Ryzyko przejścia od MGUS do aktywnej postaci szpiczaka wynosi około 1% na rok. W przypadku gdy naciek komórek szpiczakowych jest większy (między 10-30%) tempo wzrostu może być bardzo wolne i związane z wystąpieniem wolno rozwijającego się lub bezobjawowego szpiczaka (w około 15% przypadków). W pierwszym stadium

dochodzi do unieśmiertelnienia komórek B w następstwie translokacji chromosomowych w regionie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin.

Charakterystyczne dla szpiczaka plazmocytozy jest wystąpienie triady objawów: zwiększonego odsetka plazmocytozy w szpiku, obecności białka M w surowicy lub moczu, zmian osteolitycznych w kościach. Rzadko, w tzw. postaci niewydzielającej, szpiczak może przebiegać bez obecności białka M w surowicy i moczu. Najczęstszy objawy kliniczne manifestują się bólem kostnym (w rejonie kręgosłupa lędźwiowego, miednicy, żeber), któremu towarzyszą objawy: neurologiczne (niedowłady i porażenia kończyn), neuropatia obwodowa (zwykle ruchowo-czuciowa), hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek (u około 30% w chwili rozpoznania), zespół nadmiernej lepkości (u <10%) oraz powiększenie wątroby oraz/i rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziona. U około 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 osób³.

Opis wnioskowanego świadczenia

Bortezomib (kod ATC L01XX32 – inne leki przeciwnowotworowe), substancja czynna preparatu Velcade, jest wybiórczym, odwracalnym inhibitorem proteasomu, kompleksu powodującego degradację białek prowadząc w rezultacie do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy komórek nowotworowych. Lek, poprzez zmianę oddziaływań komórek szpiczakowych z mikrośrodowiskiem zwiększa ich wrażliwość na leki cytostatyczne.

Preparat Velcade został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej w trybie procedury centralnej w 2004 roku. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego⁴ (ChPL) lek jest wskazany do stosowania w monoterapii u pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia, u których zastosowano już przeszczepienie szpiku lub nie kwalifikują się do niego, oraz 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.

Preparat Velcade jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego (zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28.06.2012 r.) we wskazaniu: leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego plazmocytozy (C 90); C 90 szpiczak mnogi.

Świadczeniobiorcami programu lekowego „Leczenie szpiczaka plazmatycznie komórkowego (plazmocytozy) (ICD-10 C 90)” będą pacjenci należący do 2 podstawowych grup chorych. Pierwsza grupa chorych, dotyczy nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim niekwalifikujących się do chemoterapii wyskawkowej w połączeniu z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych spełniający kryteria włączenia, u których bortezomib będzie podawany w połączeniu z melfalanem i prednizonem. Drugą grupę pacjentów stanowią będą chorzy, u których wystąpiła oporność w trakcie zastosowanej terapii szpiczaka mnogiego lub nawrót po skutecznej terapii³.

Alternatywna technologia medyczna

W analizie wnioskodawcy jako komparator dla bortezomibu (Velcade) podawanego w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPV) w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego, wskazano schemat leczenia oparty na stosowaniu

Autorzy analiz Wnioskodawcy podkreślili,

Według opinii ekspertów klinicznych, podanie bortezomibu

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej włączono wyniki randomizowanego badania klinicznego VISTA [REDACTED] w którym porównywano skuteczność terapii trójlekowej preparatem Velcade (bortezomib), melfalanem i prednizonem (MPV) w porównaniu do melfalanu w skojarzeniu z prednizonem (MP) odnośnie populacji pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii cytostatykami w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego [REDACTED]

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących skuteczności praktycznej preparatu leczniczego Velcade.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL⁴ do najczęściej występujących ($\geq 1/10$) działań niepożądanych podczas terapii produktem leczniczym Velcade zalicza się: nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączkę, trombocytopenię, anemię, neutropenię, obwodową neuropatię (w tym czuciową), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypkę, pólpasiec i ból mięśni. Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) podczas terapii obejmują: niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko występującą ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) neuropatię autonomiczną. Po wprowadzeniu produktu do obrotu raportowano wstrząs septyczny, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu, obrzęk naczynioruchowy, encefalopatię, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, tamponadę serca, zatrzymanie krążenia i oddechu, niewydolność oddechową, zapalenie płuc, zatorowość płucną, nadciśnienie płucne, śródmiąższowe zapalenie płuc, ostrą rozlaną naciekową chorobę płuc, krwawienie płucne pęcherzykowe, niedokrwiennie zapalenie jelita grubego, zespół Stevens-Johnson'a, toksyczną martwicę rozplywną naskórka (niezbyt często), neuropatię autonomiczną, opryszczkę oka, zapalenie osierdza, arytmie komorową, częstoskurcz komorowy, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zatorowość obwodową, niewydolność wątroby, rzadko wysypkę naczyniową (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń).

Do analizy bezpieczeństwa włączono wyniki badania klinicznego uwzględnionego w analizie skuteczności. W badaniu VISTA w grupie MPV 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 ogółem takich jak: zaparcia, ból brzucha, zapalenia płuc, pólpasiec, zawroty głowy, parestezje, gorączka, anoreksja, kaszel, bezsenność, obrzęk obwodowy, wysypki, hipokaliemię; ogółem i w 3 stopniu toksyczności czuciowej neuropatii, parestezji, nudności, biegunki, wymiotów, nerwobólu ogółem, limfopenii w 3 i 4 stopniu toksyczności oraz zmęczenia w 3 w stopniu 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, zaparc, bólu brzucha, pólpaśca, zawrotów głowy, kaszlu, bezsenności, obrzęku obwodowego, wysypki; w 4 stopniu toksyczności: biegunki, nerwobólu, czuciowej neuropatii.

Między opcjami terapeutycznymi

Europejska Agencja Leków (EMA) zwróciła uwagę na ryzyko wystąpienia skrobawicy lub jej nasilenia u pacjentów leczonych bortezomibem.

Z okresowych raportów dotyczących bezpieczeństwa (PSUR) z okresu 26.04.-25.10.2008, 26.10.2010-25.04.2011 r., 26.12.2010- 25.10.2011 r. wynika, że największy odsetek potwierdzonych medycznie działań niepożądanych dotyczył [REDACTED]

W dwunastu raportach PSUR (26.04.2004-25.04.2010 r.) [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie ze stanowiskami powołanych ekspertów klinicznych, włączenie bortezomibu w ramach wzmiankowanego programu lekowego, jako sposobu leczenia chorych spełniających kryteria włączenia znacznie poszerzy możliwości terapeutyczne leczenia szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C 90). Biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych oraz stanowisko Rady Przejrzystości^{1,2} Prezes Agencji zgłasza dodatkowe uwagi do projektu lekowego:

- program nie powinien eliminować z leczenia chorych, którzy mogą otrzymać chemioterapię wysokodawkową;
- dostępne dane wskazują, że podskórne podawanie bortezomibu jest równie skuteczne co dożylnie, stąd niewskazane jest preferowanie jedynie dożylniej drogi podawania tego leku;
- program powinien dopuszczać do stosowania bortezomib nie tylko w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, ale także z cyklofosfamidem i deksametazonem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności i kosztów konsekwencji stosowania bortezomibu (preparat Velcade) w schemacie MPV vs terapia MP w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i perspektywę wspólną (NFZ oraz pacjenta) 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.

Koszt uzyskania 1 QALY przy zastąpieniu schematu [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wyniesie [REDACTED], a z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta) [REDACTED]. Przy [REDACTED]

[REDAKTOWANE]

W deterministycznej analizie wrażliwości wartość inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR) [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oceniono konsekwencje finansowe podjęcia decyzji o refundacji bortezomibu (preparat Velcade) w ramach programu lekowego, w leczeniu I linii szpiczaka mnogiego na system ochrony zdrowia w Polsce. Wnioskowane warunki objęcia refundacją nie obejmują utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej, ani kwalifikacji do wspólnej istniejącej grupy limitowej. Aktualnie bortezomib finansowany jest w ramach odrębnej grupy limitowej 1054.0. Bortezomib. [REDAKTOWANE]

[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. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wprowadzenie do refundacji produktu leczniczego Velcade w ramach programu lekowego: leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytowego) wygeneruje [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W przypadku populacji pacjentów z niewydolnością nerek lub wiekiem ≥ 75 lat budżet płatnika [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W scenariuszu minimalnym [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W jednokierunkowej analizie wrażliwości wykazano, że [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Zaproponowane rozwiązania racjonalizacyjne [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Zgodnie z aktualnymi wynikami analiz wpływu na budżet (BIA) [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analiza racjonalizacyjna przedstawiona przez Wnioskodawcę nie odpowiada w pełni założeniom uzupełnionej analizy wpływu na budżet płatnika [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii lekowej wydanych przez Polską Grupę Szpiczakową (PGSz, Polska 2012), GE Ludwig H., (grupa ekspertów, Europa, 2012 sponsorowana przez Janssen-Cilag), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, USA 2011), *Medical Scientific Advisory Group* (MSAG, Australia 2011), *British Committee for Standards in Haematology UK Myeloma Forum* (BSCH - UKMF, Wielka Brytania 2010), *International Myeloma Working Group* (IMWG, Wielka Brytania 2009) zalecających stosowanie schematu MPV w I linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji komórek krwiotwórczych i/lub stosowania wysokich dawek cytostatyków, w tym osób starszych (Wielka Brytania) lub z niewydolnością nerek (Polska). Odnaleziono także 1 wytyczną (Prescrire, 2009), która nie zaleca stosowania MPV w I linii leczenia u pacjentów ≥ 65 roku życia, którzy nie są kandydatami do terapii wysokimi dawkami chemioterapii z przeszczepem komórek krwiotwórczych.

Odnaleziono 2 rekomendacje (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, NICE, Wielka Brytania, 2011; *Haute Autorite de Sante*, HAS, Francja, 2009) 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 MPV do pacjentów nietolerujących lub mających przeciwwskazania do leczenia talidomidem. NICE uznał MPV za terapię skuteczną i kosztowo efektywną (w przypadku niemożliwości zastosowania talidomidu).

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę, produkty lecznicze Velcade

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja Prezesa Agencji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego 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 C 90) została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2012 r. (znak pisma MZ-PLA-460-12499-219/LP/12), na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 48/2012 oraz 49/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Velcade (bortezomib), 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (EAN: 5909990646968), we wskazaniu: 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.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Velcade (bortezomib), 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (EAN: 5909990000890), we wskazaniu: 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.
3. Raport AOTM-OT-4351-8/2012 "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".
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego.