

INAR

INSTYTUT ARCANA

Analiza efektywności klinicznej
dla produktu leczniczego
Bortezomib Zentiva® (bortezomib)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z chłoniakiem z komórek płaszczka

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, styczeń 2018



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie	7
1. Metodyka	13
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	13
1.2. Pytanie kliniczne	14
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	14
1.4. Metody identyfikacji badań.....	16
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	16
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	17
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	18
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	18
1.6. Ocena jakości danych	19
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	19
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	20
1.7. Analiza ilościowa	20
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	20
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	21
1.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń.....	21
1.8. Metaanaliza statystyczna	21
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	21
1.8.2. Analiza heterogeniczności	22
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu.....	22
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	22
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	24
3. Analiza efektywności klinicznej schematu BR-CAP w porównaniu ze schematem R-CHOP w populacji pacjentów z MCL.....	25
3.1. Skuteczność kliniczna	27
3.2. Bezpieczeństwo	31
4. Analiza efektywności praktycznej schematu BR-CAP w porównaniu ze schematem R-CHOP w populacji pacjentów z MCL.....	37
5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	38
5.1. Cel.....	38
5.2. Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa	38
5.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Bortezomib Zentiva®	39
5.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO UMC i URPL.....	46
5.5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa w oparciu o analizę post-hoc badania LYM-3002	47
6. Wnioski.....	50

6.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej	50
6.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa	52
7.	Ograniczenia	54
8.	Dyskusja	55
8.1.	Wyszukiwanie	55
8.2.	Wybór komparatora	55
8.3.	Wiarygodność zewnętrzna	56
8.4.	Wiarygodność wewnętrzna	57
8.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	57
8.6.	Dodatkowa ocena skuteczności	58
9.	Załączniki	60
9.1.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	60
9.2.	Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna	62
9.3.	Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	70
9.4.	Diagram wyszukiwania publikacji	71
9.5.	Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy	72
9.6.	Formularze ekstrakcji danych	74
9.6.1.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)	74
9.6.2.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)	75
9.6.3.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)	76
9.6.4.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)	77
9.6.5.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	77
9.6.6.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	78
9.6.7.	Weryfikacja części klinicznej: wymagania minimalne	79
10.	Piśmiennictwo	82
11.	Spis tabel	84
12.	Spis Wykresów	85

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Metodyka analizy • Opracowanie strategii wyszukiwania • Selekcja badań do analizy • Ekstrakcja danych • Analiza wyników • Synteza jakościowa i ilościowa wyników • Dyskusja i ograniczenia • Ocena wiarygodności badań • Opracowanie dokumentu • Kontrola poprawności danych • Korekta językowa • Dyskusja wyników i wnioski • Poszerzona analiza skuteczności praktycznej • Streszczenie
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowanie strategii wyszukiwania • Selekcja badań do analizy • Ekstrakcja danych • Analiza wyników • Ocena wiarygodności badań • Poszerzona ocena bezpieczeństwa • Poszerzona analiza skuteczności praktycznej
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koncepcja analizy • Koordynator prac
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: styczeń 2018 r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AMSTAR	Skala oceny przeglądów systematycznych (ang. <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BR-CAP	Schemat chemioterapii zawierający bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Leków i Technologii Medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEDAC	Kanadyjski Komitet Doradczy ds. Leków (ang. <i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Wskaźnik pełnej odpowiedzi (ang. <i>complete response</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EKG	Badania elektrokardiograficzne
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuski organ krajowy ds. Zdrowia (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (ang. <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
MRI	Obrazowanie rezonansem magnetycznym (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniak nieziarniczny (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Opieki (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
ORR	Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PBAC	Komitet Doradczy ds. Korzyści farmaceutycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PBS	Program świadczeń farmaceutycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PHARMAC	Agencja Zarządzania Farmaceutycznego (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PML	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>)
PRES	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i>)
PTAC	Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
R-CHOP	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RFS	Przeżycie wolne od nawrotów (ang. <i>relapse-free survival</i>)
TFI	Długość okresu bez leczenia (ang. <i>treatment-free interval</i>)
TNT	Czas do następnej terapii (ang. <i>time to next treatment</i>)
TTP	Czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WZW B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (substancja czynna: bortezomib) w schemacie BR-CAP ze schematem R-CHOP, stosowanymi w populacji dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Wybór takiej populacji docelowej jest zgodny z wnioskowanymi wskazaniami dla analizowanej interwencji.

Analizę kliniczną poprzedzono analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Sanofi-Aventis Sp. z o.o.*

Tło kliniczne

Chłoniaki (łac. *lymphoma*) to choroby nowotworowe wywodzące się z układu chłonnego (limforetikularnego). Najczęściej objawiają się powiększeniem węzłów chłonnych lub wątroby i śledziony. Wszystkie chłoniaki są nowotworami złośliwymi, choć wyróżnia się postacie o mniejszej i większej złośliwości. Chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) należy do grupy chłoniaków nieziarnicznych (ang. *non-Hodgkin lymphomas*, NHL) charakteryzujących się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stopniom zróżnicowania prawidłowych limfocytów, przy czym MCL należy do chłoniaków z dojrzałych komórek B. MCL jest rzadką postacią nowotworu układu chłonnego wywodzącą się z dojrzałego obwodowego limfocyta B z patognomiczną dla jej powstania translokacją (11,14)(q13;q32) powodującą nadekspresję cykliny D1 u większości chorych. Stanowi ok. 5–8% wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina. Łączy w sobie dwie niepomysłne cechy chłoniaków nie-Hodgkina – nieuleczalność oraz szybki wzrost będący dominującym objawem chłoniaków agresywnych. Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a cechą charakterystyczną jest występowanie coraz krótszych okresów remisji po kolejnych liniach leczenia.

Przypuszcza się, że największy udział w etiopatogenezie MCL mają predyspozycje genetyczne. W ponad 95% przypadków u chorych pacjentów występuje translokacja genu CCND1 [t(11;14)(q13;q32)] prowadząca do nadekspresji białka cykliny D1. Choroba ma zwykle postać uogólnionego zajęcia węzłów chłonnych, często również wątroby, śledziony, szpiku kostnego i przewodu pokarmowego. Może mieć postać białaczkową z zajęciem śledziony i przypominać przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, chronic lymphocytic leukemia), pierwotnego śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL, ang. *splenic B-cell marginal zone lymphoma*) lub chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*). U większości chorych w chwili rozpoznania stwierdza się III lub IV stopień zaawansowania według klasyfikacji Ann Arbor oraz umiejscowienia pozawęzłowe (80% chorych), głównie zajęcie szpiku. Wykrywalność komórek nowotworowych we krwi obwodowej zależy od czułości metody, w przypadku zastosowania cytometrii przepływowej wynosi ona około 90% szans. Stosunkowo często (25–60%) rozpoznawane jest zajęcie przewodu pokarmowego pod postacią licznych polipów jelita, widocznych w badaniach endoskopowych. Zajęcie śledziony dotyczy około 50% chorych, w znacznie mniejszym odsetku pierścienia Waldeyera (w tym migdałka podniebiennego), wątroby, ślinianek przyusznych, skóry, płuc, piersi czy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub gałki ocznej i oczodołu. Rozpoznanie choroby powinno być ustalone na podstawie badania histopatologicznego i immunohistochemicznego materiału uzyskanego metodą biopsji wycinającej (węzeł chłonny lub tkanka pozawęzłowa). W przypadku zmian trudno dostępnych, ustalenie rozpoznania umożliwi cytometria przepływowa materiału uzyskanego metodą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (często również cytometria krwi obwodowej lub szpiku).

Rokowanie w przypadku MCL jest poważne i chorobę uważa się za nieuleczalną ze względu na brak plateau krzywych przeżycia w większości publikowanych badań. Prawdopodobieństwo przeżycia w wysokim stopniu zależy od kategorii ryzyka według MIPI. Projektowane 3-letnie przeżycie wynosi w przypadku wysokiego ryzyka około 40%, pośredniego 70% i niskiego 90%. Czas przeżycia chorych jest również bardzo zróżnicowany ze względu na zależność od obrazu klinicznego w konkretnym przypadku oraz od rodzaju leczenia.

Diagnoza choroby nowotworowej jest dramatycznym momentem w życiu pacjenta. Fizyczne i psychologiczne konsekwencje choroby i leczenia przeciwnowotworowego wpływają na dotychczasowy tryb funkcjonowania osoby, mogą osłabiać lub uniemożliwiać pełnienie wielu dotychczasowych funkcji, powodować reorganizację aktywności, rezygnację z wielu życiowych marzeń i celów, a także przewartościowanie potrzeb, co samo w sobie znacząco obniża jakość życia. Tymczasem badania pokazują, że wyższe poczucie jakości życia ułatwia zmaganie się z chorobą, a także wzmacnia procesy równoważenia zagrożeń z zasobami, natomiast wyższy poziom zdrowia zwrotnie oddziałuje na subiektywne poczucie jakości życia. Równocześnie,

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

należy pamiętać, że w przypadku chłoniaków takich jak MCL (o agresywnym przebiegu i powodujących bezpośrednie zagrożenie dla życia), większość badań klinicznych oraz wysiłków włożonych w rozwój i doskonalenie terapii koncentruje się wokół zapewnienia remisji choroby i maksymalizacji czasu przeżycia pacjentów, co jest priorytetowym celem zarówno dla osób chorych i ich rodzin, jak również lekarzy klinicystów opiekujących się chorymi. Optymalnym wydaje się zatem rozwiązanie mające na celu nie tylko wysoką skuteczność terapii, ale również rozwiązania zapewniające pacjentom jakość życia na jak najwyższym poziomie, zarówno w trakcie leczenia, jak i w okresie remisji.

Obecnie często leczenie chorych na MCL w pierwszym i kolejnych nawrotach ma w zasadzie znaczenie paliatywne. O ile pacjent nie jest kandydatem do auto- lub allotransplantacji komórek krwiotwórczych (co w wieku >65 lat jest regułą), mediana przeżycia ogranicza się do kilku lat. Zatem wybór leczenia powinien w głównej mierze uwzględniać także zapewnienie najlepszej możliwej jakości życia jako celu terapeutycznego, a nie wyłącznie dążenie do maksymalnej odpowiedzi terapeutycznej. Pacjenci z chłoniakiem MCL potrzebują nowych opcji terapeutycznych zapewniających dodatkową szansę na wydłużenie czasu przeżycia. Obecnie najczęściej stosowany schemat R-CHOP pozwala osiągnąć efekty terapeutyczne u części pacjentów nie kwalifikujących się do hematopoetycznego przeszczepu komórek macierzystych, jednakże jego skuteczność nie jest satysfakcjonująca, szczególnie pod względem oceny długoterminowych punktów końcowych.

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”). Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*. W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy MEDLINE (via PubMed), EMBASE i *Cochrane Library* oraz rejestry trwających badań klinicznych *clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu* w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*Evidence-based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2013.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badania kliniczne porównujące ocenianą interwencję (bortezomib w schemacie BR-CAP) z komparatorem (schemat R-CHOP): badanie LYM-3002 (*Robak 2015*). Odnalezione badanie jest badaniem z randomizacją (RCT), bez zaślepienia.

Nie odnaleziono żadnych doniesień, które mogłyby zostać uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej schematu BR-CAP stosowanego w porównaniu ze schematem R-CHOP w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Do dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono również analizę post-hoc badania LYM-3002 (*Robak 2017*).

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących porównania BR-CAP vs R-CHOP w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka.

Analiza efektywności klinicznej

Randomizowane badanie LYM-3002 zostało ocenione jako badanie o wysokiej wiarygodności metodologicznej (6/7 punktów w ocenie wg *Cochrane Collaboration*). Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu LYM-3002 odnoszą się do okresu obserwacji o medianie 40 miesięcy (40,3 miesięcy w grupie R-CHOP oraz 39,4 miesięcy w grupie BR-CAP).

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmacy

Badanie zostało przeprowadzone w układzie grup równoległych. Liczebność pacjentów włączonych do poszczególnych grup podczas randomizacji wyniosła: N=244 dla grupy R-CHOP oraz N=243 dla grupy BR-CAP.

Głównym ocenianym w badaniu punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) oceniane przez niezależną komisję radiologiczną, z zastosowaniem zaślepienia w ocenie wyników pacjentów z poszczególnych grup. W badaniu oceniano również drugorzędowe punkty końcowe, takie jak: czas do wystąpienia odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, czas do wystąpienia progresji, czas do następnej terapii antynowotworowej, okres czasu wolny od leczenia, przeżycie całkowite oraz współczynnik 4-letniego przeżycia całkowitego.

Badanie zostało przeprowadzone w celu wykazania wyższej skuteczności i bezpieczeństwa (hipoteza *superiority*) schematu BR-CAP nad R-CHOP. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania 40% poprawy w czasie przeżycia bez progresji (PFS) względem R-CHOP [2].

Analiza wyników autorów publikacji *Robak 2015* dotycząca oceny pierwszorzędnego punktu końcowego dla badania LYM-3002 wykazała, że bortezomib stosowany w schemacie BR-CAP był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż schemat R-CHOP pod względem wydłużenia czasu przeżycia bez progresji, zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badaczy przeprowadzających próbę kliniczną. Mediana czasu przeżycia bez progresji dla pacjentów leczonych schematem BR-CAP wyniosła 24,7 miesiące, a dla pacjentów stosujących schemat R-CHOP 14,4 miesiące (ocena niezależnej komisji). Wykazano poprawę w czasie przeżycia bez progresji dla BR-CAP o 63% (ocena niezależnej komisji) względem R-CHOP.

Również czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie krótszy podczas leczenia BR-CAP niż podczas terapii R-CHOP. Nie oszacowano współczynników HR oraz statystycznej istotności różnic pomiędzy grupami dla czasu trwania odpowiedzi, jednakże odnotowano widoczne różnice pod względem tego punktu końcowego: mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie BR-CAP wyniosła 36,5 miesięcy wśród pacjentów z całkowitą odpowiedzią oraz 42,1 miesiące wśród pacjentów z całkowitą kompletną odpowiedzią w ocenie niezależnej komisji. Dla grupy R-CHOP mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 15,1 miesiące oraz 18 miesięcy odpowiednio dla pacjentów z całkowitą odpowiedzią i dla pacjentów z całkowitą kompletną odpowiedzią. Tak więc czas trwania odpowiedzi był około dwukrotnie dłuższy wśród pacjentów leczonych terapią z bortezomibem.

Bortezomib stosowany w schemacie BR-CAP wykazał również przewagę nad schematem R-CHOP pod względem wydłużenia czasu do wystąpienia progresji, którego mediana wyniosła odpowiednio 30,5 miesięcy vs 16,1 miesiące w ocenie niezależnej komisji oraz 35 miesięcy vs 16,8 miesiące w ocenie badaczy prowadzących próbę kliniczną. Pacjenci leczeni schematem BR-CAP charakteryzowali się również istotnie wydłużonym czasem do następnej terapii antynowotworowej (mediana 44,5 miesięcy vs 24,8 miesiące); oraz okresem wolnym od leczenia (mediana 40,6 miesięcy vs 20,5 miesięcy).

Nie wykazano przewagi statystycznej schematu BR-CAP względem R-CHOP pod względem przeżycia całkowitego oraz przeżycia 4-letniego w analizowanej populacji pacjentów. Wśród pacjentów leczonych schematem z bortezomibem (BR-CAP) odnotowano niższe niż wśród pacjentów stosujących schemat R-CHOP prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu. Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych schematem z bortezomibem, nie wykazuje jednak istotności statystycznej. Należy podkreślić, iż podczas mediany obserwacji w badaniu LYM-3002, wynoszącej 40 miesięcy, mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych chemioterapią zawierającą bortezomib nie została osiągnięta, natomiast w grupie stosującej R-CHOP wynosi 56,3 miesiąca. W związku z powyższym konieczna jest powtórna ocena przeżycia pacjentów w dłuższym okresie obserwacji, gdyż prezentowane dane dla przeżycia chorych w grupie BR-CAP są niedojrzałe, tak więc wyciąganie końcowych wniosków dotyczących różnic w OS dla analizowanego porównania może prowadzić do nieuprawnionego wnioskowania.

Wyniki obliczeń przeprowadzonych przez autorów niniejszego raportu HTA dla punktów końcowych zaprezentowanych w postaci ryzyka względnego pokrywały się pod względem istotności statystycznej z obliczeniami autorów publikacji *Robak 2015*. Wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść schematu BR-CAP pod względem całkowitej kompletnej odpowiedzi (ang. *complete response* - obejmującej pacjentów z radiologicznie potwierdzoną kompletną odpowiedzią oraz pacjentów z niepotwierdzoną radiologicznie kompletną odpowiedzią, przy czym w obydwu przypadkach wymagano weryfikacji czystości szpiku kostnego oraz normalizacji poziomu LDH) – RR=1,28 (1,05; 1,56); p=0,014 w ocenie niezależnej komisji oraz RR=1,50 (1,16; 1,95), p=0,002 w ocenie badaczy. Parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 40) w ocenie niezależnej komisji oraz 8 (95% CI: 5; 20) co oznacza, iż lecząc odpowiednio 9 lub 8 pacjentów schematem BR-CAP zamiast R-CHOP przez 40 miesięcy (mediana) można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia całkowitej kompletnej odpowiedzi. **Odpowiedź kompletna stanowi istotny klinicznie punkt końcowy, świadczy o całkowitym zaniku wszystkich wykrywalnych klinicznych i radiologicznych dowodów choroby i związanych z chorobą objawów, i normalizacji nieprawidłowości biochemicznych związanych z chłoniakiem (np. dehydrogenza mleczanowa) jeśli były obecne przed**

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

terapią. Nie uzyskano natomiast statystycznie istotnej przewagi schematu BR-CAP względem R-CHOP dla punktu końcowego opisanego jako całkowita odpowiedź.

Profil bezpieczeństwa obydwu schematów chemioterapii w analizowanym badaniu został oceniony jako akceptowalny. Leki były stosunkowo dobrze tolerowane, co oceniono na podstawie niskiego odsetka przypadków przerwania terapii z powodu działań niepożądanych oraz zgonów związanych z leczeniem.

W badaniu LYM-3002 nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi pod względem liczby pacjentów, u których zaobserwowano zdarzenia niepożądane, zarówno ogółem jak i te prowadzące do przerwania terapii. Jednakże odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zdarzenia niepożądane o stopniu ciężkości równym bądź wyższym od 3 był istotnie wyższy w przypadku schematu BR-CAP. Co więcej, w ramieniu BR-CAP wykazano większą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Odnotowano statystycznie istotną większą częstość występowania następujących hematologicznych zdarzeń niepożądanych w ramieniu BR-CAP: neutropenii, trombocytopenii, leukopenii, limfopenii i anemii. Ponadto wykazano większą częstość występowania w ramieniu BR-CAP neutropenii, trombocytopenii i limfopenii oraz leukopenii w 3 lub wyższym stopniu ciężkości.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania gorączki neutropenicznej, neuropatii obwodowej, zmęczenia, astenii i obrzęku obwodowego.

Pomimo obserwowanej większej toksyczności hematologicznej i wyższego odsetka zdarzeń niepożądanych o wyższym stopniu nasilenia (≥ 3 i ciężkich) w schemacie BR-CAP, liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych i odsetek zgonów w trakcie leczenia nie różnił się istotnie pomiędzy interwencjami, zarówno dla zgonów ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych jak i tych związanych z zastosowanym leczeniem.

Dodatkowo, autorzy badania LYM-3002 zaznaczyli, że pacjenci w grupie BR-CAP doświadczali częstszych transfuzji płytkowych w ramach terapii wspierających leczenie chemioterapią (co było dozwolone w ramach protokołu badania klinicznego). Nie były to jednak transfuzje terapeutyczne, ale profilaktyczne, aby uniknąć konieczności obniżenia dawki bortezomibu w trakcie cykli chemioterapii. Dodatkowe transfuzje mogły być również związane z planowaną intensyfikacją dawki bortezomibu, w związku z czym również podejmowano decyzję o profilaktycznych transfuzjach. Liczba transfuzji miała odzwierciedlenie w wynikach punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa bortezomibu, należy więc we wnioskowaniu na ten temat uwzględnić wszystkie warunki towarzyszące terapii.

Analiza efektywności praktycznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań, które mogłyby zostać wykorzystane jako podstawa do oceny efektywności praktycznej schematu BR-CAP względem schematu R-CHOP w populacji pacjentów z MCL – tj. pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, baz danych (z uwzględnieniem rejestrów płatnika) czy też baz danych płatnika i innych podmiotów.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest bortezomib (produkt leczniczy Bortezomib Zentiva®) w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych potwierdziła, że preparat ten jest lekiem dobrze tolerowanym o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa. Ocena ta bierze pod uwagę specyfikę produktu Bortezomib Zentiva® wraz z lekami skojarzonymi oraz wnioskowane wskazanie: chłoniak z komórek płaszczka, który jest chorobą o ciężkim przebiegu, znacząco zagrażającą życiu.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Bortezomib Zentiva®, najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi (bardzo często ($\geq 1/10$)) podczas terapii bortezomibem w schemacie BR-CAP są zaburzenia krwi i układu chłonnego (trombocytopenia, neutropenia z gorączką, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość i limfopenia), zapalenie płuc, zmniejszenie apetytu, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja, nerwoból, nudności i wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, zaburzenia włosów, gorączka, zmęczenie i astenia. Zgodnie z danymi i wytycznymi klinicznymi zawartymi w ChPL, część z wymienionych zdarzeń niepożądanych da się ograniczać lub minimalizować ich skutki poprzez odpowiednie leczenie pomocnicze lub czasowe wstrzymanie podawania leku.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

Na stronach internetowych takich organizacji jak: FDA, EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie odnaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (bortezomibu).

W oparciu o wyniki analizy *post-hoc* badania LYM-3002 (Robak 2017) dodatkowo uwzględnionej w ocenie profilu bezpieczeństwa można stwierdzić większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 w populacji pacjentów, u których dawka bortezomibu została obniżona do poziomu poniżej 4,6 mg/m²/cykl w porównaniu z populacją otrzymującą wyższą dawkę. Prawdopodobną przyczyną zaobserwowanych różnic jest fakt, że dawkę bortezomibu <4,6 mg/m²/cykl otrzymywali pacjenci „wrażliwi”, u których częściej z powodu złego stanu klinicznego pomijano lub obniżano dawkę chemioterapii. Ponadto wśród pacjentów którzy otrzymywali niższą dawkę bortezomibu zaobserwowano większą częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 .

Podsumowując, dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że bortezomib (Bortezomib Zentiva®) stosowany w schemacie BR-CAP w terapii dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane, przy uwzględnieniu ciężkiego stanu pacjentów wynikającego z przebiegu choroby nowotworowej. Wykazana w analizie *post-hoc* badania LYM-3002 (Robak 2017) większa częstość zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów stosujących niższą dawkę bortezomibu prawdopodobnie wynikała z pogorszonego stanu klinicznego tych pacjentów, który to obniżenie dawki w istocie spowodował. Wydaje się więc, że bortezomib jest dobrze tolerowanym składnikiem schematu terapii BR-CAP, gdyż jego podwyższona dawka nie wpływa na zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych.

Wnioski

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (substancja czynna: bortezomib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Bortezomib Zentiva®, lek ten wskazany jest do stosowania:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego;
- w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych;
- w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych;
- **w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.**

Wnioskowane wskazanie jest więc zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Bortezomib Zentiva®, choć jest wobec tych wskazań zawężone [12].

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie typu *head to head* bezpośrednio porównujące skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (bortezomibu stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem – schemat BR-CAP) z wybranym komparatorem (schematem R-CHOP) we wnioskowanym wskazaniu - badanie LYM-3002 (Robak 2015).

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

Analiza wyników autorów publikacji *Robak 2015* dotycząca oceny pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu LYM-3002 wykazała, że bortezomib stosowany w schemacie BR-CAP był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż schemat R-CHOP pod względem wydłużenia czasu przeżycia bez progresji, zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badaczy przeprowadzających próbę kliniczną.

Również czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie krótszy podczas leczenia BR-CAP niż podczas terapii R-CHOP (w ocenie niezależnej komisji oraz w ocenie badaczy). Nie oszacowano współczynników HR oraz statystycznej istotności różnic pomiędzy grupami dla czasu trwania odpowiedzi, jednakże odnotowano widoczne różnice pod względem tego punktu końcowego: czas trwania odpowiedzi był około dwukrotnie dłuższy wśród pacjentów leczonych terapią z bortezomibem.

Bortezomib stosowany w schemacie BR-CAP wykazał przewagę nad schematem R-CHOP pod względem wydłużenia czasu do wystąpienia progresji. Pacjenci leczeni schematem BR-CAP charakteryzowali się również istotnie wydłużonym czasem do następczej terapii antynowotworowej oraz okresem wolnym od leczenia. Nie wykazano przewagi statystycznej schematu BR-CAP względem R-CHOP pod względem przeżycia całkowitego oraz przeżycia 4-letniego w analizowanej populacji pacjentów.

Wyniki obliczeń przeprowadzonych przez autorów niniejszego raportu HTA dla punktów końcowych zaprezentowanych w postaci ryzyka względnego pokrywały się pod względem istotności statystycznej z obliczeniami autorów publikacji *Robak 2015*. Wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść schematu BR-CAP pod względem całkowitej kompletnej odpowiedzi na leczenie.

Obydwa schematy chemioterapii w analizowanym badaniu były stosunkowo dobrze tolerowane, z niskimi odsetkami zgonów z powodu leczenia oraz przypadków przerwania leczenia. Pomimo obserwowanej większej toksyczności hematologicznej i wyższego odsetka zdarzeń niepożądanych o wyższym stopniu nasilenia (≥ 3 i ciężkich) w schemacie BR-CAP, liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych i odsetek zgonów w trakcie leczenia, nie różniły się istotnie pomiędzy interwencjami, zarówno dla zgonów ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, jak i tych związanych z zastosowanym leczeniem.

Podsumowując, na podstawie analizy wyników badania LYM-3002, można stwierdzić że schemat chemioterapii BR-CAP charakteryzuje się lepszą efektywnością kliniczną niż schemat R-CHOP. Autorzy badania wykazali przewagę BR-CAP w takich punktach końcowych jak: czas przeżycia bez progresji, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia progresji, czas do następczej terapii antynowotworowej, okres wolny od leczenia oraz całkowita kompletna odpowiedź. Leki były dobrze tolerowane, z niskim odsetkiem przypadków przerwania terapii z powodu działań niepożądanych oraz zgonów związanych z leczeniem, chociaż schemat BR-CAP był związany z podwyższoną toksycznością hematologiczną.

Można więc założyć, że pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z analizowanej populacji, przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne grupie dorosłych pacjentów dotkniętych chłoniakiem z komórek płaszczka niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych.

Podsumowując, schemat chemioterapii z bortezomibem (BR-CAP) przewyższa schemat R-CHOP pod względem skuteczności klinicznej dla większości ocenianych punktów końcowych: tj. wydłużenia czasu przeżycia bez progresji, czasu trwania odpowiedzi na leczenie, czasu do wystąpienia progresji, czasu do następczej terapii antynowotworowej, okresu wolnego od leczenia, oraz całkowitej kompletnej odpowiedzi.

Zatem można przyjąć, iż pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® przyniesie korzyści terapeutyczne w grupie dorosłych pacjentów dotkniętych chłoniakiem z komórek płaszczka.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [7]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

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

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [10];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

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

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [18].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [8].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

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

1.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) stosowanego w schemacie BR-CAP ze schematem R-CHOP w terapii dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu- analiza główna

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Populacja dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Bortezomib Zentiva® (bortezomib) stosowany w schemacie BR-CAP (bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon).	Inna substancja czynna, interwencja wnioskowana (bortezomib) podawana w innym schemacie chemioterapii, inny schemat podawania.
Komparatory	Schemat chemioterapii R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (inne substancje czynne zastosowane w schemacie chemioterapii, inny schemat podawania, brak grupy kontrolnej).
Wyniki	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolny od progresji (PFS); • przeżycie wolne od choroby, zdarzeń i nawrotów (odpowiednio DFS, EFS, RFS); • czas do progresji (TTP); • czas do następnej terapii przeciwchłoniakowej (TNT); • długość okresu bez leczenia (TFI); • całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR); • wskaźnik pełnej odpowiedzi (CR/CRu); • całkowite przeżycie (OS); • czas trwania odpowiedzi. <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony ogółem oraz w podziale na przyczyny, wczesne zgony (ED); • zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne AEs (w stopniu 3-4 nasilenia); • hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane; • utrata pacjentów z badania. 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.
Typ badań	Badania z randomizacją. Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją).	Okres leczenia <7 dni (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z okresem leczenia <7 dni). Badania wtórne, badania bez randomizacji, badania przedkliniczne. Liczba pacjentów <10 (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne <10 pacjentów).
Status publikacji	Badania opublikowane, badania nieopublikowane (rejstry badań klinicznych) Publikacje pełnotekstowe, w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych)	Badania dostępne wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakty, plakaty itp.) a także publikacje typu list, komentarz

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- Poszerzona analiza efektywności praktycznej dla bortezomibu (odnalezione na drodze systematycznego wyszukiwania dowodów naukowych dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, badania obserwacyjne IV fazy; jeśli są dostępne);
- Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej – badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, jednak w istotny sposób przedstawiające punkty końcowe dla bezpośredniego porównania analizowanych interwencji;
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
 - opublikowane badania RCT – odnalezione na drodze systematycznego wyszukiwania dowodów naukowych, wykluczone z analizy głównej, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym;
 - opublikowane badania kliniczne analizujące zależność pomiędzy wielkością stosowanych dawek leku, a częstością występowania zdarzeń niepożądanych; jeśli są dostępne;
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [5] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność interwencji w postaci bortezomibu stosowanego w schemacie BR-CAP.

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

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmacza

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych”.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 1 września 2017 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

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

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (■■■■■■). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (■■).

Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono badań wtórnych.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

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

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - EMA (*European Medicine Agency*);
 - FDA (*Food and Drug Administration*);
 - URPLW MiPB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych*).
- rejestry badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov.
 - www.clinicaltrialsregister.eu.

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

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono 1 września 2017 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

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

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (■■■■■■■■■■). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (■). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

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

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [8].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okien dialogowych wpisano słowo kluczowe: bortezomib.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, tj. *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono odpowiednio 849 i 216 rekordów, jednak żadne z odnalezionych badań klinicznych nie spełniało wstępnie predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy opartych o schemat PICOS.

Dodatkowe informacje zamieszczono w załączniku „Wyszukiwanie badań nieopublikowanych”.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;

- metoda oceny punktu końcowego;
- okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

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

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana, jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [10]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności badań z randomizacją dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [5]. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Dodatkowo wykorzystano skale Newcastle - Ottawa Scale (NOS) – narzędzie do oceny badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych oraz AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [24,25]. W ocenie wg skali AMSTAR przyjęto następujące kryteria oceny: (1) < 5 punktów – przegląd o niskiej jakości, (2) 5-8 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości, (3) ≥ 9 punktów – przegląd o wysokiej jakości [5].

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [5].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [10, 19, 20, 21]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [10, 19]. Przy czym w przypadku proporcji procedurę meta-analizy oparto o transformację Freemana-Tukeya [22].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto ryzyko względne (RR – z ang. *relative risk*). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości RR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [10], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [10].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla RR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH– *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci częstości lub liczby zdarzeń

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz WMD – *weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [10]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [10] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I² [10]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [10]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych Der Simoniana-Lairda (*random effect*) [10].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników, jednego lub większej liczby z włączonych badań, błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane są sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą Der Simoniana-Lairda) ze względu na znaczne

ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [10]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

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

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

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

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

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

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

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

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

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności cechuje przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem populacji, komparatora i punktów końcowych, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano bazy MEDLINE przez Pubmed, EMBASE, Cochrane Library (*The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*) i dodatkowo CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*). W niniejszym rozdziale uwzględniono przeglądy systematyczne opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych, które porównywałyby skuteczność i bezpieczeństwo bortezomibu stosowanego w schemacie BR-CAP względem schematu R-CHOP stosowanych w populacji pacjentów z MCL.

3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SCHEMATU BR-CAP W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM R-CHOP W POPULACJI PACJENTÓW Z MCL

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję (bortezomib w schemacie BR-CAP) z komparatorem (schemat R-CHOP): badanie LYM-3002 (Robak 2015).

Odnalezione badanie jest badaniem z randomizacją (RCT), bez zaślepienia. W badaniu zastosowano centralną randomizację blokową, z komputerowo wygenerowanym schematem przydziału pacjentów do poszczególnych grup badawczych.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu LYM-3002 odnoszą się do okresu obserwacji o medianie 40 miesięcy (40,3 miesięcy w grupie R-CHOP oraz 39,4 miesięcy w grupie BR-CAP).

Badanie zostało przeprowadzone w układzie grup równoległych. Liczebność pacjentów włączonych do poszczególnych grup podczas randomizacji wyniosła: N=244 dla grupy R-CHOP oraz N=243 dla grupy BR-CAP.

Wśród pacjentów leczonych BR-CAP odnotowano wyższy w porównaniu z grupą kontrolną odsetek pacjentów z stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 (46% vs 35%). W grupie pacjentów leczonych R-CHOP odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 1 był wyższy i wynosił 52% vs 42% w grupie BR-CAP. Niemniej jednak należy podkreślić, iż porównywane grupy pacjentów (BR-CAP vs R-CHOP) są zbliżone pod względem większości analizowanych wyjściowo cech demograficznych, jak również klinicznych.

Autorzy badania LYM-3002 uwzględnili szczegółowe dane dotyczące utraty pacjentów z badania w poszczególnych grupach terapeutycznych, wraz z podaniem przyczyn wykluczenia pacjentów. W oparciu o niniejsze dane należy wnioskować, iż efekt randomizacji został zachowany.

Układ badania zakładał zastosowanie sześciu 21-dniowych cykli chemioterapii BR-CAP lub R-CHOP (pacjenci mogli jednakże otrzymać 8 cykli leczenia, jeśli odpowiedź została udokumentowana po pierwszych 6 cyklach). Schemat chemioterapii stosowany w poszczególnych grupach wyglądał następująco:

R-CHOP:

- rytuksymab w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała; dożylnie w pierwszym dniu cyklu
- cyklofosfamid w dawce 750 mg/m² powierzchni ciała; dożylnie w pierwszym dniu cyklu
- doksorubicyna w dawce 50 mg/m² powierzchni ciała; dożylnie w pierwszym dniu cyklu
- winkrystyna w dawce 1,4 mg/m² powierzchni ciała (maksymalnie do 2 mg/m² powierzchni ciała); dożylnie w pierwszym dniu cyklu
- prednizon w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała; doustnie od pierwszego do piątego dnia cyklu.

Schemat BR-CAP obejmował podanie dożylnie bortezomibu w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała w pierwszym, czwartym, ósmym oraz jedenastym dniu każdego cyklu, oraz pozostałych leków tj. rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny oraz prednizonu w schemacie opisanym powyżej.

Zgodnie z protokołem badania, ze względu na możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych dozwolona była redukcja dawki leku (dose adjustments). Odsetek pacjentów, którzy otrzymali 8 cykli leczenia w grupie BR-CAP wynosił 17% vs 13% pacjentów w grupie R-CHOP.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą

Analiza ITT została zachowana dla głównego punktu końcowego, w przypadku drugorzędowych punktów końcowych analiza ITT, nie została zachowana.

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego LYM-3002 włączonego do analizy efektywności klinicznej, szczegółowa charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 9.2).

3.1. Skuteczność kliniczna

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności schematu BR-CAP w porównaniu ze schematem R-CHOP w analizowanym wskazaniu.

Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania BR-CAP vs R-CHOP w leczeniu chłoniaka z komórek plazmacza (LYM-3002)

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Mediana (95% CI)	HR (95% CI)	Wartość p
Przeżycie bez progresji (w ocenie niezależnej komisji)		BR-CAP	243	39,4 m-cy	24,7 (19,8; 31,8)	0,63 (0,50; 0,79)	<0,001
		R-CHOP	244	40,3 m-cy	14,4 (12,0; 16,9)		
Przeżycie bez progresji (w ocenie badacza)		BR-CAP	243	39,4 m-cy	30,7 (25,1; 37,3)	0,51 (0,41; 0,65)	<0,001
		R-CHOP	244	40,3 m-cy	16,1 (14,0; 18,4)		
Czas do wystąpienia odpowiedzi (w ocenie niezależnej komisji)		BR-CAP	229	39,4 m-cy	1,4 (bd)	1,54 (1,26; 1,89)	<0,001
		R-CHOP	228	40,3 m-cy	1,6 (bd)		
Czas do wystąpienia odpowiedzi (w ocenie badacza)		BR-CAP	229	39,4 m-cy	1,4 (bd)	1,44 (1,18; 1,75)	<0,001
		R-CHOP	228	40,3 m-cy	1,6 (bd)		
Czas trwania odpowiedzi (w ocenie niezależnej komisji)	Wśród pacjentów z całkowitą odpowiedzią [^]	BR-CAP	211	39,4 m-cy	36,5 (26,7; 46,7)	Nie oszacowano	bd
		R-CHOP	204	40,3 m-cy	15,1 (12,5; 17,0)		
Czas trwania odpowiedzi (w ocenie badacza)	Wśród pacjentów z całkowitą odpowiedzią ^{^^}	BR-CAP	122	39,4 m-cy	42,1 (30,7; 49,1)	Nie oszacowano	bd
		R-CHOP	95	40,3 m-cy	18,0 (14,0; 23,4)		
Czas do wystąpienia progresji (w ocenie niezależnej komisji)	Wśród pacjentów z całkowitą odpowiedzią ^{^^}	BR-CAP	219	39,4 m-cy	34,8 (29,3; 44,9)	Nie oszacowano	bd
		R-CHOP	209	40,3 m-cy	16,1 (13,5; 18,4)		
Czas do wystąpienia progresji (w ocenie niezależnej komisji)	Wśród pacjentów z całkowitą odpowiedzią ^{^^}	BR-CAP	95	39,4 m-cy	49,8 (37,8; bd)	Nie oszacowano	bd
		R-CHOP	63	40,3 m-cy	18,7 (15,6; 27,4)		
Czas do wystąpienia progresji (w ocenie niezależnej komisji)		BR-CAP	243	39,4 m-cy	30,5 (bd)	0,58 (0,45; 0,74)	<0,001
		R-CHOP	244	40,3 m-cy	16,1 (bd)		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

	BR-CAP	243	39,4 m-cy	35,0 (bd)	0,47 (0,36; 0,60)	<0,001
Czas do wystąpienia progresji (w ocenie badacza)	R-CHOP	244	40,3 m-cy	16,8 (bd)		
Czas do następnego leczenia antynowotworowego	BR-CAP	243	39,4 m-cy	44,5 (bd)	0,50 (0,38; 0,65)	<0,001
	R-CHOP	244	40,3 m-cy	24,8 (bd)		
Okres czasu wolny od leczenia	BR-CAP	240	39,4 m-cy	40,6 (bd)	0,50 (0,38; 0,65)	<0,001
	R-CHOP	242	40,3 m-cy	20,5 (bd)		
Przeżycie całkowite (OS)	BR-CAP	243	39,4 m-cy	no (56,0; no)	0,80 (0,59; 1,10)	0,17
	R-CHOP	244	40,3 m-cy	56,3 (47,2; no)		
Współczynnik 4-letniego przeżycia [%]	BR-CAP	243	39,4 m-cy	64 (56; 71)	Nie oszacowano	bd
	R-CHOP	244	40,3 m-cy	54 (45; 62)		
LYM-3002						
Punkt końcowy/populacja	Interw.	N	Okres obserw.	n (%)	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)
Całkowita odpowiedź[^] (ang. overall response) (w ocenie niezależnej komisji)	BR-CAP	229	39,4 m-cy	211 (92)	1,03 (0,97; 1,09)	-
	R-CHOP	228	40,3 m-cy	204 (89)		0,325
Całkowita kompletna odpowiedź^{^^} (ang. complete response) (w ocenie niezależnej komisji)	BR-CAP	229	39,4 m-cy	122 (53)	1,28 (1,05; 1,56)	9 (5; 40)
	R-CHOP	228	40,3 m-cy	95 (42)		0,014
Całkowita odpowiedź[^] (ang. overall response) (w ocenie badacza)	BR-CAP	229	39,4 m-cy	219 (96)	1,04 (0,99; 1,10)	-
	R-CHOP	228	40,3 m-cy	209 (92)		0,083
Całkowita kompletna odpowiedź^{^^} (ang. complete response) (w ocenie badacza)	BR-CAP	229	39,4 m-cy	95 (41)	1,50 (1,16; 1,95)	8 (5; 20)
	R-CHOP	228	40,3 m-cy	63 (28)		0,002

*obliczono na podstawie dostępnych danych; ^ całkowita odpowiedź – obejmuje pacjentów u których wystąpiła kompletna odpowiedź lub niepotwierdzona kompletna odpowiedź plus odpowiedź częściowa (niezależnie od weryfikacji szpiku kostnego lub pomiaru poziomu LDH); ^^ całkowita kompletna odpowiedź obejmuje pacjentów z radiologicznie potwierdzoną kompletną odpowiedzią lub radiologicznie niepotwierdzoną kompletną odpowiedzią przy czym obie kategorie musiały być zweryfikowane przez ocenę szpiku kostnego oraz normalizację poziomu LDH; bd – brak danych; no – nie osiągnięto.

Randomizowane badanie LYM-3002 zostało ocenione jako badanie o wysokiej wiarygodności metodologicznej (6/7 punktów w ocenie wg Cochrane Collaboration). Głównym ocenianym w badaniu punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) oceniane przez niezależną komisję radiologiczną, z zastosowaniem zaślepienia w ocenie wyników pacjentów z poszczególnych grup. W badaniu oceniano również drugorzędowe punkty końcowe, takie jak: czas do wystąpienia odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, czas do wystąpienia progresji, czas do następnej terapii antynowotworowej, okres czasu wolny od leczenia, przeżycie całkowite oraz współczynnik 4-letniego przeżycia całkowitego.

Wyniki dla wymienionych punktów końcowych zostały zaprezentowane w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR) lub ryzyka względnego (ang. *risk ratio*, RR). Autorzy niniejszego raportu HTA mogli przeprowadzić własne obliczenia dla danych przedstawionych wyłącznie w postaci RR. Pozostałe wyniki zostały zaprezentowane i opisane w oparciu o dane z publikacji źródłowej.

Badanie zostało przeprowadzone w celu wykazania wyższej skuteczności i bezpieczeństwa (hipoteza *superiority*) schematu BR-CAP nad R-CHOP. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania 40% poprawy w czasie przeżycia bez progresji (PFS) względem R-CHOP [2].

Analiza wyników autorów publikacji Robak 2015 dotycząca oceny pierwszorzędowego punktu końcowego dla badania LYM-3002 wykazała, że bortezomib stosowany w schemacie BR-CAP był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż schemat R-CHOP pod względem wydłużenia czasu przeżycia bez progresji, zarówno w ocenie niezależnej komisji (HR=0,63 (0,50; 0,79); p<0,001) jak i w ocenie badaczy przeprowadzających próbę kliniczną (HR=0,51 (0,41; 0,65); p<0,001). Mediana czasu przeżycia bez progresji dla pacjentów leczonych schematem BR-CAP wyniosła 24,7 miesiące, a dla pacjentów stosujących schemat R-CHOP 14,4 miesiące (ocena niezależnej komisji).

Również czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie krótszy podczas leczenia BR-CAP niż podczas terapii R-CHOP (w ocenie niezależnej komisji HR=1,54 (1,26; 1,89); p<0,001 oraz w ocenie badaczy HR=1,44 (1,18; 1,75); p<0,001). Nie oszacowano współczynników HR oraz statystycznej istotności różnic pomiędzy grupami dla czasu trwania odpowiedzi, jednakże odnotowano widoczne różnice pod względem tego punktu końcowego: mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie BR-CAP wyniosła 36,5 miesięcy wśród pacjentów z całkowitą odpowiedzią oraz 42,1 miesiące wśród pacjentów z całkowitą kompletną odpowiedzią w ocenie niezależnej komisji (całkowita odpowiedź – obejmowała pacjentów, u których wystąpiła kompletna odpowiedź lub niepotwierdzona kompletna odpowiedź plus odpowiedź częściowa (niezależnie od weryfikacji szpiku kostnego lub pomiaru poziomu LDH); całkowita kompletna odpowiedź obejmowała pacjentów z radiologicznie potwierdzoną kompletną odpowiedzią lub radiologicznie niepotwierdzoną kompletną odpowiedzią przy czym obie kategorie musiały być zweryfikowane przez ocenę szpiku kostnego oraz normalizację poziomu LDH). Dla grupy R-CHOP mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 15,1 miesiące oraz 18 miesięcy odpowiednio dla pacjentów z całkowitą odpowiedzią i dla pacjentów z całkowitą kompletną odpowiedzią. **Tak więc czas trwania odpowiedzi był około dwukrotnie dłuższy wśród pacjentów leczonych terapią z bortezomibem.**

Bortezomib stosowany w schemacie BR-CAP wykazał również przewagę nad schematem R-CHOP pod względem wydłużenia czasu do wystąpienia progresji, którego mediana wyniosła odpowiednio 30,5 miesięcy vs 16,1 miesiące (HR=0,58 (0,45; 0,74); p<0,001) w ocenie niezależnej komisji oraz 35 miesięcy vs 16,8 miesiące (HR=0,47 (0,36; 0,60); p<0,001) w ocenie badaczy prowadzących próbę kliniczną. Pacjenci leczeni schematem BR-CAP charakteryzowali się również istotnie wydłużonym czasem do następnej terapii antynowotworowej (mediana 44,5 miesięcy vs 24,8 miesiące; HR=0,50 (0,38; 0,65); p<0,001) oraz okresem wolnym od leczenia (mediana 40,6 miesięcy vs 20,5 miesięcy; HR=0,50 (0,38; 0,65); p<0,001).

Nie wykazano przewagi statystycznej schematu BR-CAP względem R-CHOP pod względem przeżycia całkowitego oraz przeżycia 4-letniego w analizowanej populacji pacjentów. Wśród pacjentów leczonych schematem z bortezomibem (BR-CAP) odnotowano niższe niż wśród pacjentów stosujących schemat R-CHOP

prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu. Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych schematem z bortezomibem, nie wykazuje jednak istotności statystycznej. Należy podkreślić, iż podczas mediany obserwacji w badaniu LYM-3002, wynoszącej 40 miesięcy, mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych chemioterapią zawierającą bortezomib nie została osiągnięta, natomiast w grupie stosującej R-CHOP wynosi 56,3 miesiąca. W związku z powyższym konieczna jest powtórna ocena przeżycia pacjentów w dłuższym okresie obserwacji, gdyż prezentowane dane dla przeżycia chorych w grupie BR-CAP są niedojrzałe, tak więc wyciąganie końcowych wniosków dotyczących różnic w OS dla analizowanego porównania może prowadzić do nieuprawnionego wnioskowania.

Wyniki obliczeń przeprowadzonych przez autorów niniejszego raportu HTA dla punktów końcowych zaprezentowanych w postaci ryzyka względnego (ang. *risk ratio*, RR) pokrywały się pod względem istotności statystycznej z obliczeniami autorów publikacji *Robak 2015*. Wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść schematu BR-CAP pod względem całkowitej kompletnej odpowiedzi (ang. *complete response* - obejmującej pacjentów z radiologicznie potwierdzoną kompletną odpowiedzią oraz pacjentów z niepotwierdzoną radiologicznie kompletną odpowiedzią, przy czym w obydwu przypadkach wymagano weryfikacji czystości szpiku kostnego oraz normalizacji poziomu LDH) – RR=1,28 (1,05; 1,56); p=0,014 w ocenie niezależnej komisji oraz RR=1,50 (1,16; 1,95), p=0,002 w ocenie badaczy. Parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 40) w ocenie niezależnej komisji oraz 8 (95% CI: 5; 20) co oznacza, iż lecząc odpowiednio 9 lub 8 pacjentów schematem BR-CAP zamiast R-CHOP przez 40 miesięcy (mediana) można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia całkowitej kompletnej odpowiedzi. Odpowiedź kompletna stanowi istotny klinicznie punkt końcowy, świadczy o całkowitym zaniku wszystkich wykrywalnych klinicznych i radiologicznych dowodów choroby i związanych z chorobą objawów, i normalizacji nieprawidłowości biochemicznych związanych z chłoniakiem (np. dehydrogenza mleczanowa) jeśli były obecne przed terapią. Nie uzyskano natomiast statystycznie istotnej przewagi schematu BR-CAP względem R-CHOP dla punktu końcowego opisanego jako całkowita odpowiedź (ang. *overall response* - obejmującego pacjentów z całkowitą odpowiedzią, pacjentów z niepotwierdzoną radiologicznie kompletną odpowiedzią bądź pacjentów z częściową odpowiedzią).

3.2. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania bortezomibu w schemacie BR-CAP w porównaniu ze schematem R-CHOP w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka nie kwalifikujących się do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych, uwzględniono jedno randomizowane badanie kliniczne, tj. LYM-3002 (Robak 2015).

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania schematu BR-CAP w porównaniu ze schematem R-CHOP w analizowanym wskazaniu.

Tabela 3. Ocena bezpieczeństwa dla porównania BR-CAP vs R-CHOP w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (LYM-3002)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
dowolny stopień		BR-CAP	39,4 m-cy	240	238 (99)	2,00 (0,36; 11,02)	-	0,426
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	238 (98)			
stopień ≥3		BR-CAP	39,4 m-cy	240	223 (93)	2,29 (1,25; 4,21)	13 (8; 46)	0,007
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	206 (85)			
ciężkie		BR-CAP	39,4 m-cy	240	90 (38)	1,42 (0,97; 2,07)	-	0,072
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	72 (30)			
prowadzące do przerwania leczenia	LYM-3002	BR-CAP	39,4 m-cy	240	21 (9)	1,27 (0,65; 2,47)	-	0,483
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	17 (7)			
dowolny stopień		BR-CAP	39,4 m-cy	240	231 (96)	1,82 (0,79; 4,20)	-	0,162
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	226 (93)			
stopień ≥3		BR-CAP	39,4 m-cy	240	219 (91)	2,58 (1,49; 4,46)	10 (6; 21)	<0,001
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	194 (80)			
ciężkie		BR-CAP	39,4 m-cy	240	78 (32)	1,85 (1,22; 2,79)	9 (6; 26)	0,003
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	50 (21)			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	prowadzące do przerwania leczenia	BR-CAP	39,4 m-cy	240	19 (8)	1,40 (0,69; 2,86)	-	0,356
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	14 (6)			
ogółem		BR-CAP	39,4 m-cy	240	11 (5)	0,78 (0,35; 1,76)	-	0,553
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	14 (6)			
Zgony w trakcie leczenia (do 30 dni od ostatniej dawki)	z powodu zdarzeń niepożądanych	BR-CAP	39,4 m-cy	240	8 (3)	0,66 (0,27; 1,65)	-	0,374
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	12 (5)			
	z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	BR-CAP	39,4 m-cy	240	5 (2)	0,71 (0,22; 2,28)	-	0,570
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	7 (3)			
Neutropenia	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	211 (88)	2,62 (1,62; 4,24)	7 (5; 14)	<0,001
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	178 (74)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	203 (85)	2,71 (1,74; 4,21)	6 (5; 10)	<0,001
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	162 (67)			
Trombocytopenia	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	173 (72)	11,0 (7,18; 16,87)	2 (2; 3)	<0,001
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	46 (19)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	136 (57)	21,30 (11,72; 38,69)	2 (2; 3)	<0,001
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	14 (6)			
Anemia	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	122 (51)	1,75 (1,21; 2,51)	8 (5; 21)	0,003
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	90 (37)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	37 (15)	1,15 (0,69; 1,92)	-	0,579
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	33 (14)			
Leukopenia	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	120 (50)	1,60 (1,12; 2,30)	9 (5; 37)	0,011
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	93 (38)			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Leukopenia	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	105 (44)	1,87 (1,29; 2,73)	7 (5; 18)	0,001
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	71 (29)			
Limfopenia	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	74 (31)	2,93 (1,84; 4,64)	6 (5; 10)	<0,001
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	32 (13)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	67 (28)	4,08 (2,40; 6,92)	6 (4; 9)	<0,001
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	21 (9)			
Gorączka neutropeniczna	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	41 (17)	1,26 (0,77; 2,07)	-	0,359
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	34 (14)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	36 (15)	1,12 (0,67; 1,86)	-	0,669
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	33 (14)			
Biegunka	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	73 (30)	4,37 (2,61; 7,33)	5 (4; 7)	<0,001
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	22 (9)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	12 (5)	2,49 (0,87; 7,19)	-	0,091
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	5 (2)			
Zaparcie	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	60 (25)	1,79 (1,14; 2,82)	11 (7; 48)	0,012
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	38 (16)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	1 (<1)	0,50 (0,05; 5,57)	-	0,575
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	2 (1)			
Mdłości	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	59 (25)	2,06 (1,29; 3,30)	10 (6; 26)	0,003
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	33 (14)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	1 (<1)	3,02 (0,12; 74,20)	-	0,498
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	0			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Jakiegokolwiek zakażenie lub zarażenie	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	143 (60)	1,71 (1,19; 2,46)	8 (5; 23)	0,004
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	112 (46)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	51 (21)	1,71 (1,06; 2,76)	14 (7; 122)	0,029
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	33 (14)			
Zapalenie płuc	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	28 (12)	2,00 (1,04; 3,85)	19 (10; 294)	0,038
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	15 (6)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	17 (7)	1,60 (0,73; 3,49)	-	0,237
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	11 (5)			
Neuropatia obwodowa nie sklasyfikowana gdzie indziej*	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	73 (30)	1,10 (0,74; 1,62)	-	0,647
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	69 (29)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	18 (8)	1,88 (0,85; 4,16)	-	0,119
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	10 (4)			
Obwodowa neuropatia czuciowa	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	54 (22)	1,17 (0,76; 1,82)	-	0,474
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	48 (20)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	12 (5)	2,07 (0,76; 5,61)	-	0,152
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	6 (2)			
Gorączka	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	70 (29)	2,28 (1,46; 3,57)	8 (5; 16)	<0,001
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	37 (15)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	8 (3)	1,63 (0,53; 5,07)	-	0,395
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	5 (2)			
Zmęczenie	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	56 (23)	1,26 (0,82; 1,95)	-	0,295
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	47 (19)			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmacza

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zmęczenie	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	15 (6)	2,62 (1,00; 6,88)	-	0,05
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	6 (2)			
Kaszel	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	49 (20)	2,85 (1,63; 4,96)	9 (6; 17)	<0,001
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	20 (8)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	3 (1)	7,11 (0,37; 137,75)	-	0,194
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	0			
Zmniejszenie apetytu	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	46 (19)	2,26 (1,32; 3,86)	11 (7; 30)	0,003
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	23 (10)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	2 (1)	1,01 (0,14; 7,22)	-	0,993
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	2 (1)			
Astenia	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	38 (16)	1,56 (0,92; 2,67)	-	0,102
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	26 (11)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	7 (3)	3,61 (0,74; 17,53)	-	0,112
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	2 (1)			
Obrzęk obwodowy	dowolny stopień	BR-CAP	39,4 m-cy	240	37 (15)	1,58 (0,92; 2,72)	-	0,097
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	25 (10)			
	stopień≥3	BR-CAP	39,4 m-cy	240	1 (<1)	1,01 (0,06; 16,22)	-	0,995
		R-CHOP	40,3 m-cy	242	1 (<1)			

* - obliczono na podstawie dostępnych danych; ** - w skład tej kategorii wchodzi takie terminy jak: obrzękowa neuropatia czuciowa, neuropatia obwodowa, neuropatia ruchowa, obrzękowa neuropatia czuciowo-ruchowa.

Profil bezpieczeństwa obydwu schematów chemioterapii w analizowanym badaniu został oceniony jako akceptowalny. Leki były stosunkowo dobrze tolerowane, co oceniono na podstawie niskiego odsetka przypadków przerwania terapii z powodu działań niepożądanych oraz zgonów związanych z leczeniem.

W badaniu *Robak 2015* nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi pod względem liczby pacjentów, u których zaobserwowano zdarzenia niepożądane, zarówno ogółem jak i te prowadzące do przerwania terapii. Jednakże odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zdarzenia niepożądane o stopniu ciężkości równym bądź wyższym od 3 był istotnie wyższy w przypadku schematu BR-CAP (zdarzenia niepożądane ogółem: $p=0,007$ i zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – $p<0,001$). Co więcej, w ramieniu BR-CAP wykazano większą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ($p=0,003$).

Odnotowano statystycznie istotną większą częstość występowania następujących hematologicznych zdarzeń niepożądanych w ramieniu BR-CAP: neutropenii ($p<0,001$), trombocytopenii ($p<0,001$), leukopenii ($p=0,011$), limfopenii ($p<0,001$) i anemii ($p=0,003$). Ponadto wykazano większą częstość występowania w ramieniu BR-CAP neutropenii, trombocytopenii i limfopenii ($p<0,001$) oraz leukopenii ($p=0,001$) w 3 lub wyższym stopniu ciężkości.

Spśród pozostałych, wymienionych w publikacji zdarzeń niepożądanych, większą częstość występowania w schemacie BR-CAP wykazano dla biegunki ($p<0,001$), zaparc (= $p=0,012$), mdłości ($p=0,003$), gorączki ($p<0,001$), kaszlu ($p<0,001$), zmniejszenia apetytu ($p=0,003$), zapalenia płuc ($p=0,038$) oraz zakażeń i zarażeń ($p=0,004$ dla dowolnego stopnia nasilenia i $p=0,029$ dla stopnia ciężkości ≥ 3).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania gorączki neutropenicznej, neuropatii obwodowej, zmęczenia, astenii i obrzęku obwodowego.

Pomimo obserwowanej większej toksyczności hematologicznej i wyższego odsetka zdarzeń niepożądanych o wyższym stopniu nasilenia (≥ 3 i ciężkich) w schemacie BR-CAP, liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych i odsetek zgonów w trakcie leczenia nie różnił się istotnie pomiędzy interwencjami, zarówno dla zgonów ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych jak i tych związanych z zastosowanym leczeniem.

Dodatkowo, przy ocenie profilu bezpieczeństwa bortezomibu na podstawie badania LYM-3002 należy uwzględnić informacje uwzględnione w dyskusji publikacji opisującej to badanie (*Robak 2015*). Autorzy badania odnieśli się do oceny wskaźników parametrów hematologicznych, zaznaczając, iż pacjenci w grupie BR-CAP doświadczali częstszych transfuzji płytkowych w ramach terapii wspierających leczenie chemioterapią (co było dozwolone w ramach protokołu badania klinicznego). Nie były to jednak transfuzje terapeutyczne, ale profilaktyczne, aby uniknąć konieczności obniżenia dawki bortezomibu w trakcie cykli chemioterapii. Dodatkowe transfuzje mogły być również związane z planowaną intensyfikacją dawki bortezomibu, w związku z czym również podejmowano decyzję o profilaktycznych transfuzjach. Liczba transfuzji miała odzwierciedlenie w wynikach punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa bortezomibu, należy więc we wnioskowaniu na ten temat uwzględnić wszystkie warunki towarzyszące terapii.

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ SCHEMATU BR-CAP W PORÓWNANIU ZE SCHEMATEM R-CHOP W POPULACJI PACJENTÓW Z MCL

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań, które mogłyby zostać wykorzystane jako podstawa do oceny efektywności praktycznej schematu BR-CAP względem schematu R-CHOP w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka – tj. pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, baz danych (z uwzględnieniem rejestrów płatnika) czy też baz danych płatnika i innych podmiotów.

5. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

5.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest bortezomib (produkt leczniczy Bortezomib Zentiva®) w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. serious), poważnych (ang. severe), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [5] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Bortezomib Zentiva® w wnioskowanym wskazaniu.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 28.09.2017, pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

5.2. Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Bortezomib Zentiva® (bortezomib).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [5] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [7] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Bortezomib Zentiva®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>], Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Bortezomib Zentiva® [12].

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Autorzy niniejszego przeglądu oprócz danych z: ChPL, raportów o zdarzeniach niepożądanych (EMA, FDA, MHRA, URPLW MiPB, WHO Uppsala Monitoring Centre) postanowili również uwzględnić:

- Analizę post-hoc badania LYM-3002 (Robak 2017 [4]) – niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, analizujące zależność pomiędzy wielkością stosowanych dawek leku, a częstością występowania zdarzeń niepożądanych

W wyniku systematycznego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono doniesień naukowych pozwalających wnioskować o efektywności praktycznej ocenianej interwencji.

5.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Bortezomib Zentiva®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [12].

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [12]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc	+				
	Posocznica (w tym wstrząs septyczny)		+			
	Półpasiec (włącznie postać rozsiana i oczna)		+			
	Zakażenie wirusem opryszczki		+			
	Zakażenia bakteryjne		+			
	Zakażenie górnych/dolnych dróg oddechowych		+			
	Zakażenie grzybicze		+			
	Opryszczka zwykła		+			
	Zakażenie WZW B			+		
	Odoskrzelowe zapalenie płuc			+		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia	+				
	Neutropenia z gorączką	+				
	Neutropenia	+				
	Leukopenia	+				
	Niedokrwistość	+				
	Limfopenia	+				
	Pancytopenia			+		
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość		+			
	Reakcja anafilaktyczna			+		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	+				
	Hipokaliemia		+			
	Nieprawidłowa glikemia		+			

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
	Hiponatremia		+			
	Cukrzyca		+			
	Retencja płynów		+			
	Zespół rozpadu guza			+		
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu		+			
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa	+				
	Dyzestezja	+				
	Nerwoból	+				
	Neuropatie		+			
	Neuropatia ruchowa		+			
	Utrata świadomości (w tym omdlenie)		+			
	Encefalopatia		+			
	Obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa		+			
	Zawroty głowy		+			
	Zaburzenia smaku		+			
	Neuropatia autonomiczna		+			
		Brak równowagi układu autonomicznego			+	
Zaburzenia oka	Nieprawidłowe widzenie		+			
Zaburzenia ucha i błędnika	Zaburzenie słuchu (w tym szumy)		+			
	Zawroty głowy			+		
	Zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie)			+		
Zaburzenia serca	Migotanie serca (w tym przedsionków)		+			
	Arytmia		+			
	Niewydolność serca (w tym lewej i prawej komoty)		+			
	Niedokrwienie mięśnia sercowego		+			
	Dysfunkcja komór		+			
Zaburzenia naczyniowe	Zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny)			+		
	Nadciśnienie		+			
	Niedociśnienie		+			

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania					
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niedociśnienie ortostatyczne		+				
	Duszność		+				
	Kaszel		+				
	Czkawka		+				
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)			+			
	Zatorowość płucna			+			
	Zapalenie płuc			+			
	Nadciśnienie płucne			+			
	Obrzęk płuc (w tym ostry)			+			
	Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności i wymioty	+				
Biegunka		+					
Zapalenie jamy ustnej		+					
Zaparcia		+					
Krwawienie z żołądka i jelit (w tym z błony śluzowej)			+				
Wzdęcie brzucha			+				
Niestrawność			+				
Ból jamy ustnej i gardła			+				
Zapalenie żołądka			+				
Owrzodzenie jamy ustnej			+				
Dyskomfort w jamie brzusznej			+				
Dysfagia			+				
Zapalenie żołądka i jelit			+				
Ból brzucha (w tym ból żołądka, jelit i śledziony)			+				
Zaburzenia w jamie ustnej			+				
Zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>Clostridium difficile</i>)					+		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby)		+			
		Niewydolność wątroby			+		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia włosów	+					
	Świąd		+				
	Zapalenie skóry		+				
	Wysypka		+				
	Kurcze mięśni		+				
	Ból mięśniowo-kostny		+				

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki	Ból kończyn		+			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zakażenie dróg moczowych		+			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	+				
	Zmęczenie	+				
	Astenia	+				
	Obrzęki (w tym obwodowe)		+			
	Dreszcze		+			
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia		+			
	Złe samopoczucie		+			
	Hiperbilirubinemia		+			
Badanie diagnostyczne	Nieprawidłowy proteinogram		+			
	Zmniejszenie masy ciała		+			
	Zwiększenie masy ciała		+			

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podanie dooponowe

Stwierdzano zgony po przypadkowym podaniu produktu bortezomibu dooponowo. Bortezomib Zentiva® podaje się wyłącznie dożylnie a Bortezomib Zentiva® proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg podaje się dożylnie lub podskórnym. Nie wolno podawać produktu Bortezomib Zentiva® dooponowo.

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

Podczas leczenia bortezomibem bardzo często występują objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w tym: nudności, biegunka, wymioty i zaparcia. Obserwowano niezbyt częste przypadki niedrożności jelit, z tego względu pacjenci z zaparciami powinni być uważnie monitorowani.

Toksyczność hematologiczna

Bardzo często leczeniu produktem Bortezomib Zentiva towarzyszy toksyczność hematologiczna (małopłytkowość neutropenia i niedokrwistość). W badaniach u pacjentów z nawracającym szpiczakiem mnogim leczonych bortezomibem oraz u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL leczonych bortezomibem w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP), jedną z najczęstszych toksyczności hematologicznych była przemijająca trombocytopenia. Liczba płytek była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu leczenia bortezomibem i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości.

Podczas leczenia bortezomibem stwierdzano krwawienia żołądkowo-jelitowe i śródmózgowe. Dlatego, należy badać liczbę płytek krwi przed każdym podaniem bortezomibu. Należy wstrzymać leczenie Bortezomibem Zentiva w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej 25 000/ μ l, jak również w razie skojarzenia z melfalanem i prednizonem, jeśli liczba płytek krwi wynosi \leq 30 000/ μ l. Należy starannie oszacować stosunek korzyści do

ryzyka, szczególnie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia.

Podczas leczenia bortezomibem należy często wykonywać pełną morfologię krwi z różnicowaniem, w tym liczbę płytek krwi. W celu leczenia trombocytopenii, jeśli jest to klinicznie wskazane należy rozważyć przetoczenie płytek krwi. U pacjentów z MCL, stwierdzano przemijającą neutropenię odwracalną między cyklami, bez dowodów na skumulowaną neutropenię. Liczba neutrofilów była najmniejsza w dniu 11 każdego cyklu leczenia bortezomibem i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. Ponieważ pacjenci z neutropenią mają zwiększone ryzyko zakażeń, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów zakażeń i niezwłocznie leczyć. Zgodnie z lokalnymi standardami w celu leczenia toksyczności hematologicznych można stosować czynniki stymulujące kolonie granulocytów. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów w przypadku powtarzających się opóźnień w podaniu cyklu.

Uczynnienie wirusa półpaśca

U pacjentów przyjmujących bortezomib zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim całkowita częstość reaktywacji wirusa półpaśca była częstsza w grupie pacjentów leczonych skojarzeniem bortezomib+melfalan+prednizon w porównaniu ze skojarzoną terapią melfalan+prednizon (odpowiednio 14% w porównaniu z 4%).

U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002), częstość zakażenia wirusem półpaśca wyniosła 6,7% w ramieniu BR-CAP i 1,2% w ramieniu R-CHOP.

Zakażenie i reaktywacja wirusa WZW typu B (HBV)

Gdy rytuksymab ma być stosowany w skojarzeniu z bortezomibem, należy zawsze przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie obecności HBV u pacjentów zagrożonych infekcją HBV. Nosiciele WZW B, pacjentów z WZW B i pacjentów z WZW B w wywiadzie należy dokładnie obserwować pod kątem objawów klinicznych i wyników laboratoryjnych wskazujących na czynne zakażenie HBV w trakcie jak i po terapii skojarzonej rytuksymabem z bortezomibem. Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową.

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML)

U pacjentów leczonych bortezomibem bardzo rzadko stwierdzano przypadki zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC), skutkujące PML i zgonem. Pacjenci z rozpoznaniem PML otrzymywali wcześniej towarzyszącą terapię immunosupresyjną. Większość przypadków PML rozpoznano w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki bortezomibu. Jako część diagnozy różnicowej zaburzeń OUN należy regularnie badać pacjentów, czy nie występują u nich nowe objawy neurologiczne lub pogorszenie obecnych, lub objawy wskazujące na PML. W razie podejrzenia PML należy skierować pacjentów do specjalisty w leczeniu PML oraz rozpocząć odpowiednią diagnostykę PML. Należy odstawić bortezomib w razie rozpoznania PML.

Neuropatia obwodowa

Bardzo często leczenie bortezomibem wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Obserwowano też przypadki występowania ciężkiej neuropatii ruchowej z towarzyszącą jej lub nie, obwodową neuropatią czuciową. Zapadalność na neuropatię obwodową zwiększa się już po krótkim okresie stosowania leku, a jej największe nasilenie obserwowano w piątym cyklu leczenia.

Pacjentów należy uważnie obserwować w kierunku następujących objawów neuropatii: uczucie pieczenia, hiperestezja, hipostezja, parestezja, uczucie dyskomfortu, ból neuropatyczny lub osłabienie.

Pacjenci, u których stwierdza się wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie przebiegu już istniejącej neuropatii obwodowej powinni zostać poddani badaniu neurologicznemu. Może być wymagana zmiana dawki lub schematu stosowania bortezomibu. Stosowano różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie objawowe.

Należy rozważyć wczesną i regularną obserwację objawów i ocenę neurologiczną neuropatii polekowej u pacjentów otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z produktami leczniczymi związanymi z wystąpieniem neuropatii (np. talidomid). Należy także rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Poza neuropatią obwodową, także neuropatia autonomicznego układu nerwowego może przyczynić się do występowania niektórych działań niepożądanych, takich jak: zależne od pozycji ciała niedociśnienie i ciężkie zaparcia z niedrożnością jelit. Dane dotyczące neuropatii autonomicznego układu nerwowego i jej wpływu na wyżej wymienione działania niepożądane są ograniczone.

Drgawki

Drgawki zgłaszano niezbyt często u pacjentów, u których w wywiadzie nie stwierdzono drgawek ani padaczki. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju drgawek.

Niedociśnienie

Leczeniu bortezomibem towarzyszy często hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała. Większość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których podczas leczenia bortezomibem (podawanym dożylnie) występowało niedociśnienie ortostatyczne, przed rozpoczęciem leczenia nie zgłaszali jego występowania. U większości pacjentów wymagane było leczenie niedociśnienia ortostatycznego. U nielicznych pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym występowały epizody omdlenia. Hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała nie były ściśle związane z wlewem bortezomibu w bolusie. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, niemniej może być ono częściowo spowodowane neuropatią układu autonomicznego. Neuropatia układu autonomicznego może być związana z podawaniem bortezomibu albo bortezomib może nasilać już istniejące schorzenie, takie jak: neuropatia cukrzycowa lub amyloidowa. Należy zachować ostrożność lecząc pacjentów z omdleniami w wywiadzie otrzymujących leki mogące powodować niedociśnienie lub odwodnionych wskutek nawracających biegunek lub wymiotów. W leczeniu hipotonii ortostatycznej/niedociśnienia zależnego od pozycji ciała może być wymagane dostosowanie dawek leków przeciwnadciśnieniowych, ponowne nawodnienie, podanie mineralokortykosteroidów i/lub sympatykomimetyków. Pacjentów należy poinstruować, by zasięgnęli porady lekarza, gdy zaobserwują u siebie następujące objawy: zawroty głowy, zamroczenie i okresowo występujące omdlenia.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu PRES u pacjentów leczonych bortezomibem. Zespół PRES jest rzadkim, często odwracalnym, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, który może dawać następujące objawy: napady drgawkowe, nadciśnienie, bóle głowy, letarg, splątanie, ślepotę i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne. Rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu ze wskazaniem na magnetyczny rezonans jądrowy (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI). U osób, u których wystąpi PRES zaleca się odstawienie bortezomibu.

Niewydolność serca

Podczas leczenia bortezomibem zaobserwowano ostry rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca i/lub wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Zatrzymanie płynów może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca. Pacjenci, u których występuje choroba serca lub u których są obecne czynniki ryzyka jej wystąpienia, powinni być ściśle monitorowani.

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

W badaniach klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego.

Choroby płuc

Wśród pacjentów otrzymujących bortezomib w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznannej etiologii, takich jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. acute respiratory distress syndrome, ARDS). Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem pacjentów. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia w celu określenia stanu wyjściowego do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu.

W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (np.: kaszel, duszność) należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i wdrożyć właściwe leczenie. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem terapii bortezomibem.

Zaburzenia czynności nerek

Powikłania dotyczące nerek są częste wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie obserwować.

Zaburzenia czynności wątroby

Bortezomib jest metabolizowany przy udziale enzymów wątrobowych. Całkowite narażenie na bortezomib zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; tym pacjentom należy podawać zmniejszone dawki bortezomibu i uważnie obserwować czy nie występują objawy toksyczności.

Reakcje wątroby

U pacjentów otrzymujących bortezomib i towarzyszące produkty lecznicze z powodu poważnych zaburzeń medycznych w rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie niewydolności wątroby. Inne obserwowane zaburzenia czynności wątroby obejmują zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię oraz zapalenie wątroby. Zmiany te mogą być odwracalne po odstawieniu bortezomibu.

Zespół rozpadu guza

Ponieważ bortezomib jest produktem cytotoksycznym i może gwałtownie zabijać nowotworowe komórki plazmatyczne i komórki MCL, mogą pojawić się powikłania w postaci zespołu rozpadu guza. Dużym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza obarczeni są pacjenci, u których przed leczeniem masa nowotworu była duża. Pacjentów tych należy uważnie monitorować i podjąć odpowiednie środki ostrożności.

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych

Należy ściśle obserwować pacjentów, którym bortezomib podaje się w skojarzeniu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania bortezomibu w skojarzeniu z substratami CYP3A4 lub CYP2C19. U pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne leki przeciwcukrzycowe należy potwierdzić prawidłowe parametry czynności wątroby i zachować ostrożność.

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcje typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z towarzyszącą wysypką oraz proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek obserwowano niezbyt często. W razie pojawienia się poważnych reakcji bortezomib należy odstawić.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wskazują, że bortezomib jest słabym inhibitorem izoenzymów cytochromu P450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Ponieważ udział CYP2D6 w metabolizmie bortezomibu jest ograniczony (7%), nie należy spodziewać się wpływu na metabolizm bortezomibu u pacjentów z fenotypem o słabym metabolizmie CYP2D6.

Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), wykazało średnie zwiększenie pola pod krzywą AUC bortezomibu o 35%

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

[CI90% (1,032 do 1,772)] w oparciu o dane od 12 pacjentów. Dlatego pacjenci powinni być ściśle obserwowani, gdy otrzymują bortezomib w połączeniu z silnym inhibitorem CYP3A4 (np.: ketokonazol, rytonawir).

Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4 na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), wykazało na podstawie danych od 6 pacjentów średnie zmniejszenie AUC bortezomibu o 45%. Dlatego, że skuteczność może się zmniejszyć, nie zaleca się jednoczesnego stosowania bortezomibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np.: ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem i zieleń dziurawca (*Hypericum perforatum*)).

Podczas badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące niezbyt często i często obserwowano występowanie zarówno hipo-, jak i hiperglikemii. U pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe otrzymujących leczenie bortezomibem może być wymagana uważna obserwacja stężenia glukozy w osoczu krwi oraz dostosowanie dawek leków przeciwcukrzycowych.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjenci płci męskiej i żeńskiej będący w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji na bortezomib w okresie ciąży. Nie przeprowadzono pełnego badania teratogenego wpływu bortezomibu. Badania niekliniczne, podczas których bortezomib był podawany ciężarnym samicom szczurów i królików w maksymalnych tolerowanych przez nie dawkach nie wykazały wpływu na rozwój zarodka/płod. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu określenia wpływu bortezomibu na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy. Bortezomibu Zentiva® nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeżeli bortezomib stosowany jest w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie przyjmowania tego produktu, powinna zostać poinformowana o potencjalnym niebezpieczeństwie dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bortezomib przenika do mleka kobiecego. Z powodu potencjalnych poważnych działań niepożądanych, które mogą wystąpić u niemowląt karmionych piersią, w trakcie leczenia bortezomibem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań bortezomibu dotyczących płodności.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia.

5.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO UMC i URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2], przeprowadzono identyfikację zdarzeń niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych FDA (ang. *Food and Drug Administration*) [14], EMA (ang. *European Medicines Agency*) [13], MHRA (ang. *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*) [15], WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre*) [16] oraz URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) [17].

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą

Na stronach FDA, EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (bortezomib w schemacie BR-CAP).

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa bortezomibu, aktualne na dzień 28.09.2017 r.

5.5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa w oparciu o analizę post-hoc badania LYM-3002

Do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) włączono dane z analizy post-hoc randomizowanego badania klinicznego LYM-3002 [4], które nie zostało uwzględnione w analizie głównej (z uwagi na brak analizy porównania BR-CAP vs R-CHOP, a zaprezentowanie danych z dwóch grup pacjentów przyjmujących bortezomib w różnych dawkach). W związku z ograniczoną liczbą danych literaturowych na temat stosowania schematu BR-CAP w populacji pacjentów z MCL oraz biorąc pod uwagę fakt, iż jest to analiza post-hoc głównego badania włączonego do analizy, postanowiono przedstawić dane z publikacji *Robak 2017*, w celu lepszej prezentacji profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

W publikacji *Robak 2017* przeprowadzono analizę post-hoc w subpopulacji pacjentów z ramienia BR-CAP badania LYM-3002, którzy otrzymali co najmniej 6 cykli leczenia. Dokonano analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii u pacjentów otrzymujących bortezomib w dawce poniżej 4,6 mg/m²/cykl w porównaniu z tymi, którzy otrzymywali dawki równe 4,6 mg/m²/cykl lub większe.

W ramach analizy post-hoc badania LYM-3002 stwierdzono większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 w populacji pacjentów, u których dawka bortezomibu została obniżona do poziomu poniżej 4,6 mg/m²/cykl w porównaniu z populacją otrzymującą wyższą dawkę ($\geq 4,6$ mg/m²/cykl).

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmacza

Tabela 5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek plazmacza (analiza post-hoc badania LYM-3002)

Punkt końcowy	Badanie	BR-CAP dawka bortezomibu	Okres obserw.	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia niepożądane ogółem, stopień≥3		< 4,6 mg/m ² /cykl		88	87 (99)	16,73	7 (5; 15)	0,007
		≥ 4,6 mg/m ² /cykl		93	78 (84)	(2,16; 129,60)		
Neutropenia, stopień≥3		< 4,6 mg/m ² /cykl		88	85 (97)	11,00	5 (3; 7)	<0,001
		≥ 4,6 mg/m ² /cykl		93	67 (72)	(3,19; 37,89)		
Trombocytopenia, stopień≥3		< 4,6 mg/m ² /cykl		88	64 (73)	3,53 (1,89; 6,59)	4 (3; 7)	<0,001
		≥ 4,6 mg/m ² /cykl		93	40 (43)			
Leukopenia, stopień≥3		< 4,6 mg/m ² /cykl		88	45 (51)	1,73 (0,96; 3,14)	-	0,068
		≥ 4,6 mg/m ² /cykl		93	35 (38)			
Limfopenia, stopień≥3		< 4,6 mg/m ² /cykl		88	27 (31)	1,27 (0,67; 2,43)	-	0,467
		≥ 4,6 mg/m ² /cykl		93	24 (26)			
Gorączka neutropeniczna, stopień≥3		< 4,6 mg/m ² /cykl		88	21 (24)	4,54 (1,74; 11,89)	6 (4; 15)	0,002
		≥ 4,6 mg/m ² /cykl		93	6 (7)			
Anemia, stopień≥3	LYM-3002	< 4,6 mg/m ² /cykl		88	17 (19)	2,54 (1,04; 6,24)	10 (5; 180)	0,041
		≥ 4,6 mg/m ² /cykl	39,4 m-cy	93	8 (9)			
Zapalenie płuc, stopień≥3		< 4,6 mg/m ² /cykl		88	6 (7)	2,20 (0,53; 9,06)	-	0,277
		≥ 4,6 mg/m ² /cykl		93	3 (3)			
Biegunka, stopień≥3		< 4,6 mg/m ² /cykl		88	6 (7)	3,33 (0,65; 16,96)	-	0,148
		≥ 4,6 mg/m ² /cykl		93	2 (2)			
Zmęczenie, stopień≥3		< 4,6 mg/m ² /cykl		88	6 (7)	3,33 (0,65; 16,96)	-	0,148
		≥ 4,6 mg/m ² /cykl		93	2 (2)			
Gorączka, stopień≥3		< 4,6 mg/m ² /cykl		88	5 (6)	11,96	-	0,091
		≥ 4,6 mg/m ² /cykl		93	0	(0,67; 211,93)		
Obwodowa neuropatia czuciowa, stopień≥3		< 4,6 mg/m ² /cykl		88	4 (5)	2,17 (0,39; 12,14)	-	0,379
		≥ 4,6 mg/m ² /cykl		93	2 (2)			
Hipokalemia, stopień≥3		< 4,6 mg/m ² /cykl		88	4 (5)	4,38	-	0,190
		≥ 4,6 mg/m ² /cykl		93	1 (1)	(0,48; 39,98)		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

Półpasiec, stopień ≥ 3	< 4,6 mg/m ² /cykl		≥ 4,6 mg/m ² /cykl		9,66 (0,53; 175,93)	-	0,125
	88	4 (5)	93	0			

Wykazano istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*) w stopniu nasilenia ≥ 3 , w grupie otrzymującej dawkę poniżej 4,6 mg/m²/cykl ($p=0,007$). Ponadto, wśród wymienionych w publikacji, indywidualnych zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia większym lub równym 3, istotnie większą częstością występowały w ww. grupie pacjentów wykazywały się takie zdarzenia jak: neutropenia ($p<0,001$), trombocytopenia ($p<0,001$), gorączka neutropeniczna ($p=0,002$) i anemia ($p=0,041$). Z kolei, wśród często obserwowanych zdarzeń niepożądanych, których częstość występowania nie różniła się istotnie pomiędzy grupami wymieniono: leukopenię, limfopenię, zapalenie płuc, biegunkę, zmęczenie, gorączkę, obwodową neuropatię czuciową, hipokalemię oraz półpaśca.

Na podstawie analizy post-hoc badania LYM-3002 można stwierdzić większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 w populacji pacjentów, u których dawka bortezomibu została obniżona do poziomu poniżej 4,6 mg/m²/cykl w porównaniu z populacją otrzymującą wyższą dawkę. Prawdopodobną przyczyną zaobserwowanych różnic jest fakt, że dawkę bortezomibu <4,6 mg/m²/cykl otrzymywali pacjenci „wrażliwi”, u których częściej z powodu złego stanu klinicznego pomijano lub obniżano dawkę chemioterapii.

6. WNIOSKI

6.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (substancja czynna: bortezomib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Bortezomib Zentiva®, lek ten wskazany jest do stosowania:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego;
- w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych;
- w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych;
- **w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.**

Wnioskowane wskazanie jest więc zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Bortezomib Zentiva®, choć jest wobec tych wskazań zawężone [12].

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie typu *head to head* bezpośrednio porównujące skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji (bortezomibu stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem – schemat BR-CAP) z wybranym komparatorem (schematem R-CHOP) we wnioskowanym wskazaniu - badanie LYM-3002 (Robak 2015).

Mediana czasu trwania leczenia w badaniu włączonym do analizy głównej niniejszego opracowania wynosiła 40 miesięcy, a liczebność populacji wyniosła N=487.

Badanie zostało przeprowadzone w celu wykazania wyższej skuteczności i bezpieczeństwa (hipoteza *superiority*) schematu BR-CAP nad R-CHOP. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania 40% poprawy w czasie przeżycia bez progresji (PFS) względem R-CHOP [2].

Analiza wyników autorów publikacji Robak 2015 dotycząca oceny pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu LYM-3002 wykazała, że bortezomib stosowany w schemacie BR-CAP był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż schemat R-CHOP pod względem wydłużenia czasu przeżycia bez progresji, zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badaczy przeprowadzających próbę kliniczną. Mediana czasu przeżycia bez

progresji dla pacjentów leczonych schematem BR-CAP wyniosła 24,7 miesiące, a dla pacjentów stosujących schemat R-CHOP 14,4 miesiące (ocena niezależnej komisji). Wykazano poprawę w czasie przeżycia bez progresji dla BR-CAP o 63% (ocena niezależnej komisji) względem R-CHOP.

Również czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie był istotnie statystycznie krótszy podczas leczenia BR-CAP niż podczas terapii R-CHOP (w ocenie niezależnej komisji oraz w ocenie badaczy). Nie oszacowano współczynników HR oraz statystycznej istotności różnic pomiędzy grupami dla czasu trwania odpowiedzi, jednakże odnotowano widoczne różnice pod względem tego punktu końcowego: mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie BR-CAP wyniosła 36,5 miesiące wśród pacjentów z całkowitą odpowiedzią oraz 42,1 miesiące wśród pacjentów z całkowitą kompletną odpowiedzią w ocenie niezależnej komisji (całkowita odpowiedź – obejmowała pacjentów, u których wystąpiła kompletna odpowiedź lub niepotwierdzona kompletna odpowiedź plus odpowiedź częściowa (niezależnie od weryfikacji szpiku kostnego lub pomiaru poziomu LDH); całkowita kompletna odpowiedź obejmowała pacjentów z radiologicznie potwierdzoną kompletną odpowiedzią lub radiologicznie niepotwierdzoną kompletną odpowiedzią przy czym obie kategorie musiały być zweryfikowane przez ocenę szpiku kostnego oraz normalizację poziomu LDH). Dla grupy R-CHOP mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 15,1 miesiące oraz 18 miesięcy odpowiednio dla pacjentów z całkowitą odpowiedzią i dla pacjentów z całkowitą kompletną odpowiedzią. Tak więc czas trwania odpowiedzi był około dwukrotnie dłuższy wśród pacjentów leczonych terapią z bortezomibem.

Bortezomib stosowany w schemacie BR-CAP wykazał również przewagę nad schematem R-CHOP pod względem wydłużenia czasu do wystąpienia progresji, którego mediana wyniosła odpowiednio 30,5 miesiące vs 16,1 miesiące w ocenie niezależnej komisji oraz 35 miesięcy vs 16,8 miesiące w ocenie badaczy prowadzących próbę kliniczną. Pacjenci leczeni schematem BR-CAP charakteryzowali się również istotnie wydłużonym czasem do następczej terapii antynowotworowej (mediana 44,5 miesiące vs 24,8 miesiące) oraz okresem wolnym od leczenia (mediana 40,6 miesiące vs 20,5 miesiące).

Nie wykazano przewagi statystycznej schematu BR-CAP względem R-CHOP pod względem przeżycia całkowitego oraz przeżycia 4-letniego w analizowanej populacji pacjentów. Wśród pacjentów leczonych schematem z bortezomibem (BR-CAP) odnotowano niższe niż wśród pacjentów stosujących schemat R-CHOP prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu. Uzyskany wynik jest korzystny dla pacjentów leczonych schematem z bortezomibem, nie wykazuje jednak istotności statystycznej. Należy podkreślić, iż podczas mediany obserwacji w badaniu LYM-3002, wynoszącej 40 miesięcy, mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych chemioterapią zawierającą bortezomib nie została osiągnięta, natomiast w grupie stosującej R-CHOP wynosi 56,3 miesiąca. W związku z powyższym konieczna jest powtórna ocena przeżycia pacjentów w dłuższym okresie obserwacji, gdyż prezentowane dane dla przeżycia chorych w grupie BR-CAP są niedojrzałe, tak więc wyciąganie końcowych wniosków dotyczących różnic w OS dla analizowanego porównania może prowadzić do nieuprawnionego wnioskowania.

Wyniki obliczeń przeprowadzonych przez autorów niniejszego raportu HTA dla punktów końcowych zaprezentowanych w postaci ryzyka względnego (ang. *risk ratio*, RR) pokrywały się pod względem istotności statystycznej z obliczeniami autorów publikacji *Robak 2015*. Wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść schematu BR-CAP pod względem całkowitej kompletnej odpowiedzi (ang. *complete response* - obejmującej pacjentów z radiologicznie potwierdzoną kompletną odpowiedzią oraz pacjentów z niepotwierdzoną radiologicznie kompletną odpowiedzią, przy czym w obydwu przypadkach wymagano weryfikacji czystości szpiku kostnego oraz normalizacji poziomu LDH). Parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 40) w ocenie niezależnej komisji oraz 8 (95% CI: 5; 20) co oznacza, iż lecząc odpowiednio 9 lub 8 pacjentów schematem BR-CAP zamiast R-CHOP przez 40 miesięcy (mediana) można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia całkowitej kompletnej odpowiedzi. Odpowiedź kompletna stanowi istotny klinicznie punkt końcowy, świadczy o całkowitym zaniku wszystkich wykrywalnych klinicznych i radiologicznych dowodów choroby i związanych z chorobą objawów, i normalizacji nieprawidłowości biochemicznych związanych z chłoniakiem (np. dehydrogenza mleczanowa) jeśli były obecne przed terapią. Nie uzyskano natomiast statystycznie istotnej

przewagi schematu BR-CAP względem R-CHOP dla punktu końcowego opisanego jako całkowita odpowiedź (ang. *overall response* - obejmującego pacjentów z całkowitą odpowiedzią, pacjentów z niepotwierdzoną radiologicznie kompletną odpowiedzią bądź pacjentów z częściową odpowiedzią).

Obydwa schematy chemioterapii w analizowanym badaniu były dobrze tolerowane, z niskimi odsetkami zgonów z powodu leczenia oraz przypadków przerwania leczenia. Pomimo obserwowanej większej toksyczności hematologicznej i wyższego odsetka zdarzeń niepożądanych o wyższym stopniu nasilenia (≥ 3 i ciężkich) w schemacie BR-CAP, liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych i odsetek zgonów w trakcie leczenia, nie różniły się istotnie pomiędzy interwencjami, zarówno dla zgonów ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, jak i tych związanych z zastosowanym leczeniem.

Dodatkowo, autorzy badania LYM-3002 zaznaczyli, że pacjenci w grupie BR-CAP doświadczali częstszych transfuzji płytkowych w ramach terapii wspierających leczenie chemioterapią (co było dozwolone w ramach protokołu badania klinicznego). Nie były to jednak transfuzje terapeutyczne, ale profilaktyczne, aby uniknąć konieczności obniżenia dawki bortezomibu w trakcie cykli chemioterapii. Dodatkowe transfuzje mogły być również związane z planowaną intensyfikacją dawki bortezomibu, w związku z czym również podejmowano decyzję o profilaktycznych transfuzjach. Liczba transfuzji miała odzwierciedlenie w wynikach punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa bortezomibu, należy więc we wnioskowaniu na ten temat uwzględnić wszystkie warunki towarzyszące terapii.

Podsumowując, na podstawie analizy wyników badania LYM-3002, można stwierdzić że schemat chemioterapii BR-CAP charakteryzuje się lepszą efektywnością kliniczną niż schemat R-CHOP. Autorzy badania wykazali przewagę BR-CAP w takich punktach końcowych jak: czas przeżycia bez progresji, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia progresji, czas do następnej terapii antynowotworowej, okres wolny od leczenia oraz całkowita kompletna odpowiedź. Leki były dobrze tolerowane, z niskim odsetkiem przypadków przerwania terapii z powodu działań niepożądanych oraz zgonów związanych z leczeniem, chociaż schemat BR-CAP był związany z podwyższoną toksycznością hematologiczną.

Można więc założyć, że pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z analizowanej populacji, przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne grupie dorosłych pacjentów dotkniętych chłoniakiem z komórek płaszczą niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych.

6.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji, jaką jest bortezomib (produkt leczniczy Bortezomib Zentiva®) w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych potwierdziła, że preparat ten jest lekiem dobrze tolerowanym o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa. Ocena ta bierze pod uwagę specyfikę produktu Bortezomib Zentiva® wraz z lekami skojarzonymi oraz wnioskowane wskazanie: chłoniak z komórek płaszczą, który jest chorobą o ciężkim przebiegu, znacząco zagrażającą życiu.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Bortezomib Zentiva®, najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi (bardzo często ($\geq 1/10$)) podczas terapii bortezomibem w schemacie BR-CAP są zaburzenia krwi i układu chłonnego (trombocytopenia, neutropenia z gorączką, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość i limfopenia), zapalenie płuc, zmniejszenie apetytu, obwodowa neuropatia czuciowa, dżestezja, nerwoból, nudności i wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, zaburzenia włosów, gorączka, zmęczenie i astenia. Zgodnie z danymi i wytycznymi klinicznymi zawartymi w ChPL, część z wymienionych zdarzeń niepożądanych da się ograniczać lub minimalizować ich skutki poprzez odpowiednie leczenie pomocnicze lub czasowe wstrzymanie podawania leku.

Na stronach internetowych takich organizacji jak: FDA, EMA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie odnaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (bortezomibu).

W oparciu o wyniki analizy *post-hoc* badania LYM-3002 (Robak 2017) dodatkowo uwzględnionej w ocenie profilu bezpieczeństwa można stwierdzić większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 w populacji pacjentów, u których dawka bortezomibu została obniżona do poziomu poniżej $4,6 \text{ mg/m}^2/\text{cykl}$ w porównaniu z populacją otrzymującą wyższą dawkę. Prawdopodobną przyczyną zaobserwowanych różnic jest fakt, że dawkę bortezomibu $<4,6 \text{ mg/m}^2/\text{cykl}$ otrzymywali pacjenci „wrażliwi”, u których częściej z powodu złego stanu klinicznego pomijano lub obniżano dawkę chemioterapii.

Podsumowując, dodatkowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że bortezomib (Bortezomib Zentiva®) stosowany w schemacie BR-CAP w terapii dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a leczenie z jego użyciem jest dobrze tolerowane, przy uwzględnieniu ciężkiego stanu pacjentów wynikającego z przebiegu choroby nowotworowej. Wykazana w analizie *post-hoc* badania LYM-3002 (Robak 2017) większa częstość zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów stosujących niższą dawkę bortezomibu prawdopodobnie wynikała z pogorszonego stanu klinicznego tych pacjentów, który to obniżenie dawki w istocie spowodował. Wydaje się więc, że bortezomib jest dobrze tolerowanym składnikiem schematu terapii BR-CAP, gdyż jego podwyższona dawka nie wpływa na zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych.

7. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Małą liczbę zidentyfikowanych badań klinicznych oceniających interwencję wnioskowaną – jedno badanie kliniczne LYM-3002 (*Robak 2015*); z uwagi na ograniczoną liczbę dostępnych danych z zakresu oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa bortezomibu w populacji pacjentów z MCL, uznano badanie LYM-3002 za wystarczająco wiarygodne źródło danych, uwzględniając dodatkowo stosunkowo dużą liczbę pacjentów oraz długi okres obserwacji pacjentów w badaniu, a także jego wysoką jakość metodologiczną;
- Brak zaślepienia we włączonym randomizowanym badaniu LYM-3002 (*Robak 2015*); pomimo tego uznano je za badanie o wysokiej wiarygodności i niskim ryzyku błędu metodologicznego (zgodnie z oceną Cochrane Collaboration)
- W badaniu *Robak 2015* wzięli udział, oprócz pacjentów nie kwalifikujących się do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych (populacja zgodna z ChPL), pacjenci u których przeszczep nie był brany pod uwagę z innych niż kliniczne przyczyn. Uznano jednak, że czynnik ten nie ogranicza metodologii analizy w sposób znaczący. Zdecydowano więc o włączeniu ww. badania do analizy ze względu na brak innych randomizowanych badań spełniających kryteria włączenia do analizy oraz niewielki odsetek (16%) pacjentów niezgodnych z kryteriami włączenia do analizy;
- W badaniu włączonym do analizy głównej (*Robak 2015*) za granicę wieku powyżej, której pacjenci nie kwalifikują się do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych przyjęto 60 lat, tymczasem polskie wytyczne mówią, że za górną granicę wieku przyjmuje się zazwyczaj 65 lat [23]. Uznano jednak, że populacje te są do siebie zbliżone, a reprezentatywność populacji pacjentów biorących udział w badaniu LYM-3002 oceniono wysoko;
- Populacja w badaniu LYM-3002 składa się z obywateli 28 krajów na 4 kontynentach. Ze względu na różnice w chorobowości MCL pomiędzy kontynentami i w standardach praktyki klinicznej populacja ta może nie w pełni odzwierciedlać stan rzeczywisty w populacji polskiej.

8. DYSKUSJA

8.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co miało umożliwić identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) bez ograniczenia dotyczącego przedziału czasowego nie zidentyfikowano żadnych przeglądów systematycznych oceniających analizowaną interwencję w populacji chorych na MCL.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedną randomizowaną, opublikowaną próbę kliniczną (*podtyp II A*), w której bezpośrednio porównano efektywność kliniczną stosowania schematu BR-CAP ze schematem R-CHOP w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka u pacjentów nie kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych.

Nie odnaleziono żadnych doniesień z zakresu praktycznego stosowania BR-CAP w porównaniu z R-CHOP w leczeniu MCL, które mogłyby zostać uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również dane z analizy post-hoc niespełniającej kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, tj. *Robak 2017*, w którym oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji w różnych dawkach, w populacji pacjentów z MCL.

8.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [6, 7] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [5].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów.

Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [5]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [6, 7].

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® właściwym komparatorem dla bortezomibu stosowanego w schemacie BR-CAP jest schemat R-CHOP. Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie tej terapii jako komparatora znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego [18].

8.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważanymi w ramach analizy populacjami docelowymi w niniejszym opracowaniu uwzględniono badanie kliniczne, które dotyczyło pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą, nie kwalifikujących się do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych.

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonej do niniejszego raportu próbie klinicznej LYM-3002 odpowiada zatem populacji docelowej, zdefiniowanej w Analizie Problemu Decyzyjnego, mimo iż zidentyfikowano nieznaczne różnice pomiędzy tymi populacjami (m.in. związane z granicą wieku pacjentów włączonych do próby klinicznej LYM-3002 oraz pochodzeniem analizowanej populacji), opisane szerzej w rozdziale 7. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badania RCT były jasno sprecyzowane. Populacja oceniana w uwzględnionym badaniu klinicznym włączonym do niniejszej analizy odpowiada więc populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić bardzo wysoko.

Analizowane badanie charakteryzuje się również okresem obserwacji (mediana ok. 40 miesięcy), który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne oraz dostępne próby kliniczne. W niniejszej analizie oceniano zatem następujące punkty końcowe:

- skuteczność kliniczna:
 - czas przeżycia wolny od progresji;
 - przeżycie wolne od choroby, zdarzeń i nawrotów;

- czas do progresji;
 - czas do następnej terapii przeciwnowotworowej;
 - długość okresu bez leczenia;
 - wskaźnik całkowitej odpowiedzi;
 - wskaźnik całkowitej kompletnej odpowiedzi;
 - całkowite przeżycie;
 - czas trwania odpowiedzi.
- profil bezpieczeństwa:
 - zgony ogółem oraz w podziale na przyczyny, wczesne zgony;
 - zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne AEs (w stopniu 3-4 nasilenia);
 - hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane;
 - utrata pacjentów z badania.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji, reprezentatywność ocenianej interwencji można uznać za wysoką oraz że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do docelowej populacji.

8.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) stosowanego w schemacie BR-CAP względem schematu R-CHOP w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (klasyfikacja wg wytycznych AOTMiT) badanie włączone do analizy głównej (LYM-3002) zakwalifikowano jako badanie o podtypie II A, co oznacza, że stanowiło poprawnie zaprojektowaną kontrolowaną próbę kliniczną z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Jakość badania klinicznego LYM-3002 była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez Cochrane Collaboration. Badanie LYM-3002 cechowało się niskim ryzykiem błędu (wysoka wiarygodność badania).

8.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych, które porównywałyby skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) stosowanego w schemacie BR-CAP względem schematu R-CHOP w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka.

8.6. Dodatkowa ocena skuteczności

W ramach systematycznego wyszukiwania odnaleziono analizę post-hoc badania LYM-3002 (Robak 2017 [4]) niespełniającą predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej (z uwagi na brak analizy porównania BR-CAP vs R-CHOP, a zaprezentowanie danych z dwóch grup pacjentów przyjmujących bortezomib w różnych dawkach). W związku z ograniczoną liczbą danych literaturowych na temat stosowania schematu BR-CAP w populacji pacjentów z MCL oraz biorąc pod uwagę fakt, iż jest to analiza post-hoc głównego badania włączonego do analizy, postanowiono przedstawić dane z publikacji Robak 2017, aby poszerzyć dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej o dodatkowe parametry oceny skuteczności dla bortezomibu stosowanego w różnych dawkach.

W publikacji Robak 2017 przeprowadzono analizę post-hoc w subpopulacji pacjentów z ramienia BR-CAP badania LYM-3002, którzy otrzymali co najmniej 6 cykli leczenia. Dokonano analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii u pacjentów otrzymujących bortezomib w dawce poniżej 4,6 mg/m²/cykl w porównaniu z tymi, którzy otrzymywali dawkę równą 4,6 mg/m²/cykl lub większe. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizowanych punktów końcowych.

Tabela 6. Dodatkowa ocena skuteczności dla bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (analiza post-hoc badania LYM-3002)

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserw.	Mediana (95% CI)	HR (95% CI)*	Wartość p*
Przeżycie bez progresji	LYM-3002	BR-CAP (bortezomib <4,6 mg/m ² /cykl)	88		19,9 (13,9; 45,6)	0,78 (0,51; 1,20)	0,253
		BR-CAP (bortezomib ≥4,6 mg/m ² /cykl)	93		35,2 (20,6; 49,7)		
Przeżycie całkowite (OS)	LYM-3002	BR-CAP (bortezomib <4,6 mg/m ² /cykl)	88	39,4 m-cy	no (37,6; bd)	0,43 (0,23; 0,80)	0,006
		BR-CAP (bortezomib ≥4,6 mg/m ² /cykl)	93		no (bd)		
4-letnie przeżycie całkowite (OS) [%]	LYM-3002	BR-CAP (bortezomib <4,6 mg/m ² /cykl)	88		57,1% (42,5; 69,3)	Nie oszacowano	bd
		BR-CAP (bortezomib ≥4,6 mg/m ² /cykl)	93		79,5% (66,6; 87,8)		

* - wartość zaczerpnięta z publikacji źródłowej;

Analiza post-hoc badania LYM-3002 (Robak 2017) wykazała, że pacjenci przyjmujący bortezomib w dawce $\geq 4,6$ mg/m²/cykl mieli istotnie statystycznie wydłużony czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) w porównaniu z pacjentami stosującymi bortezomib w dawce $< 4,6$ mg/m²/cykl (HR=0,43 (0,23; 0,80); p=0,006). Różnic nie wykazano natomiast dla przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS), a wyniki dotyczące 4-letniego okresu przeżycia całkowitego nie były możliwe do oszacowania. Ponadto stwierdzono większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 w populacji pacjentów, u których dawka bortezomibu została obniżona do poziomu poniżej 4,6 mg/m²/cykl w porównaniu z populacją otrzymującą wyższą dawkę ($\geq 4,6$ mg/m²/cykl).

Wyniki dodatkowej oceny skuteczności na podstawie analizy post-hoc badania LYM-3002 wskazują, że wyższa intensywność terapii bortezomibem jest wysokiej jakości predyktorem długości czasu przeżycia całkowitego (OS) wśród pacjentów stosujących schemat chemioterapii BR-CAP oraz przyczynia się do obniżenia częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 .

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh]	2491
2.	(„mantle cell lymphoma” OR „mantle cell lymphomas” OR „mantle-cell lymphoma” OR „mantle-cell lymphomas” OR „lymphoma, mantle cell” OR „lymphoma, mantle-cell” OR „mantle cell lymphoma mcl” OR „mcl (mantle cell lymphoma)”)	4315
3.	(“mantle zone lymphoma” OR “mantle zone lymphomas” OR “mantle-zone lymphoma” OR “mantle-zone lymphomas”)	96
4.	(“diffuse lymphocytic lymphoma, poorly-differentiated” OR “diffuse lymphocytic lymphoma, poorly differentiated”)	4656
5.	(“centrocytic small-cell lymphoma” OR “centrocytic small-cell lymphomas” OR “lymphoma, centrocytic small cell” OR “lymphoma, lymphocytic, diffuse, intermediate differentiated” OR “lymphoma, lymphocytic, intermediate”)	4890
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5144
7.	"Bortezomib"[Mesh]	4517
8.	(bortezomib OR "ldp-341" OR "ldp 341" OR ldp341 OR "ps 341" OR "ps-341" OR ps341 OR velcade OR zentiva OR "[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid" OR "mg 341" OR mg341 OR "mln 341" OR mln341 OR "n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide")	7275
9.	#7 OR #8	7275
10.	#6 AND #9	348

Data wyszukiwania: 1.09.2017 r.

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell]	61
2.	'mantle cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphomas' OR 'mantle-cell lymphoma' OR 'mantle-cell lymphomas' OR 'lymphoma, mantle cell' OR 'lymphoma, mantle-cell' OR 'mantle cell lymphoma mcl' OR 'mcl (mantle cell lymphoma)'	374
3.	'mantle zone lymphoma' OR 'mantle zone lymphomas' OR 'mantle-zone lymphoma' OR 'mantle-zone lymphomas'	40
4.	'diffuse lymphocytic lymphoma, poorly-differentiated' OR 'diffuse lymphocytic lymphoma, poorly differentiated'	20

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
5.	'centrocytic small-cell lymphoma' OR 'centrocytic small-cell lymphomas' OR 'lymphoma, centrocytic small cell' OR 'lymphoma, lymphocytic, diffuse, intermediate differentiated' OR 'lymphoma, lymphocytic, intermediate'	42
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	428
7.	MeSH descriptor: [Bortezomib]	157
8.	bortezomib OR 'ldp-341' OR 'ldp 341' OR ldp341 OR 'ps 341' OR 'ps-341' OR ps341 OR velcade OR zentiva OR 'mg 341' OR mg341 OR 'mln 341' OR mln341	2013
9.	#7 OR #8	2013
10.	#6 AND #9	51

Data wyszukiwania: 1.09.2017 r.

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'mantle cell lymphoma'/exp	9152
2.	'mantle cell lymphoma' OR 'mantle cell lymphomas' OR 'mantle-cell lymphoma' OR 'mantle-cell lymphomas' OR 'lymphoma, mantle cell' OR 'lymphoma, mantle-cell' OR 'mantle cell lymphoma mcl' OR 'mcl (mantle cell lymphoma)'	10003
3.	'mantle zone lymphoma' OR 'mantle zone lymphomas' OR 'mantle-zone lymphoma' OR 'mantle-zone lymphomas'	104
4.	'diffuse lymphocytic lymphoma, poorly-differentiated' OR 'diffuse lymphocytic lymphoma, poorly differentiated'	0
5.	'centrocytic small-cell lymphoma' OR 'centrocytic small-cell lymphomas' OR 'lymphoma, centrocytic small cell' OR 'lymphoma, lymphocytic, diffuse, intermediate differentiated' OR 'lymphoma, lymphocytic, intermediate'	1
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	10095
7.	'bortezomib'/exp	23713
8.	bortezomib OR 'ldp-341' OR 'ldp 341' OR ldp341 OR 'ps 341' OR 'ps-341' OR ps341 OR velcade OR zentiva OR '[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [(pyrazinylcarbonyl) amino] propyl] amino] butyl] boronic acid' OR 'mg 341' OR mg341 OR 'mln 341' OR mln341 OR 'n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide'	24856
9.	#7 OR #8	24856
10.	#6 AND #9	1471
11.	#10 AND 'human'/de AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	520

Data wyszukiwania: 1.09.2017 r.

9.2. Charakterystyka badań klinicznych – analiza główna

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie głównej.

Badanie dla porównania: BR-CAP vs R-CHOP w populacji pacjentów z MCL nie kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych to badanie o akronimie LYM-3002 (Robak 2015).

Tabela 10. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych LYM-3002 (Robak 2015)

Badanie	LYM-3002
Charakterystyka badania	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Wysoka wiarygodność (6/7)
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe (128 ośrodków w 28 krajach)
Metodyka	
Typ badania	RCT (podtyp II A)
Randomizacja	Pacjenci losowo przydzieleni do 2 grup (BR-CAP vs R-CHOP) w stosunku 1:1 przy użyciu rozkładu wygenerowanego komputerowo metodą randomizacji blokowej ze stratyfikacją względem International Prognostic Index (IPI) i stadium choroby
Zaślepienie	Badanie bez zaślepienia (zaślepieniu poddano ocenę wybranych punktów końcowych przez niezależną komisję)
Hipoteza badawcza	Badanie zostało przeprowadzone w celu wykazania wyższej skuteczności i bezpieczeństwa (hipoteza <i>superiority</i>) schematu BR-CAP nad R-CHOP. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania 40% poprawy w czasie przeżycia bez progresji (PFS) względem R-CHOP [2].
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: przeżycie bez progresji II-rzędowe: całkowita odpowiedź (ang. overall response), całkowita kompletna odpowiedź, czas do wystąpienia odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, czas do wystąpienia progresji, okres czasu bez leczenia, czas do następnej terapii antynowotworowej, przeżycie całkowite (OS), współczynnik 4-letniego przeżycia Profil bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zgony ogółem oraz w podziale na przyczyny, wczesne zgony, ryzyko utraty pacjentów z badania
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego.
Utrata pacjentów z badania	Randomizacji poddano 487 pacjentów. Utracono 93 pacjentów: 5 z powodu nie otrzymania leczenia, 88 z powodu przerwania leczenia (38 z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 wyraźnej progresji choroby, 19 zgonu, 15 decyzji pacjenta i 7 z innych przyczyn)
Źródła finansowania	Janssen Research And Development, Millenium Pharmaceuticals
Publikacje do badania	Robak 2015, Robak 2017
Kryteria włączenia	

- Pacjenci obydwu płci w wieku ≥ 18 lat;

- Zdiagnozowany chłoniak z komórek płaszczka (stopień II, III lub IV) na podstawie histologii i ekspresji cykliny D1 (w połączeniu z CD20 i CD5) lub potwierdzonej translokacji t(11;14);
- Pacjenci nie kwalifikujący się do transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych;
- Co najmniej jedno mieralne ognisko choroby;
- Brak wcześniejszego leczenia MCL;
- Stopień sprawności Eastern Cooperative Oncology Group ≤ 2 ;
- Całkowita liczba neutrofilii ≥ 1500 komórek/ μl ;
- Płytki krwi $\geq 100\,000$ komórek/ μl lub $\geq 75\,000$ komórek/ μl ; jeżeli istnieje podejrzenie trombocytopenii wtórnej do MCL;
- Poziom transaminazy alaniny ≤ 3 krotność górnego limitu normy;
- Poziom transaminazy asparagianu ≤ 3 krotność górnego limitu normy;
- Całkowity poziom kreatyniny $\leq 1,5$ krotność górnego limitu normy i klirens kreatyniny ≥ 20 ml/min;
- Pacjenci płci żeńskiej muszą być ≥ 1 rok po przekwitnięciu, po zabiegu sterylizacji lub stosować skuteczną metodą antykoncepcji, i uzyskać negatywny wynik na gonadotropinę kosmówkową we krwi lub w tesie ciążowym z moczu;
- Kobiety muszą wyrazić zgodę na stosowanie antykoncepcji ≥ 6 miesięcy po zakończeniu leczenia;
- Mężczyźni muszą wyrazić zgodę na stosowanie stosownej metody antykoncepcji na czas trwania badania.

Kryteria wykluczenia

- Wcześniejsze leczenie MCL bortezomibem lub innym lekiem antyneoplastycznym (włączając nieskonjugowane przeciwciała), terapię eksperymentalną lub radioterapię, lub radio-immunokoniugaty lub immunotoksyny;
- Wcześniejsze stosowanie doksorubicyny, w maksymalnej dawce i ekspozycji przekraczającej 150 mg/m²;
- Poważna operacja chirurgiczna w okresie do 2 tygodni przed randomizacją;
- Neuropatia obwodowa lub ból neuropatyczny ≥ 2 stopnia;
- Diagnoza lub leczenie nowotworu innego niż MCL w okresie 1 roku przed randomizacją;
- Wcześniejsza diagnoza innego nowotworu z radiograficznym lub biochemicznym potwierdzeniem choroby resztkowej (w wyjątku całkowicie wyciętego raka podstawokomórkowego skóry, kolczystokomórkowego skóry lub raka w miejscu);
- Aktywne zakażenie ogólnoustrojowe wymagające leczenia;
- Zdiagnozowany HIV;
- Zapalenie wątroby typu B;
- Poważne schorzenia (np. niewydolność serca [Klasa III lub IV New York Heart Association, lub frakcja wyrzutowa lewej komory $< 50\%$], choroba wrzodowa, niekontrolowana cukrzyca lub ostre, śródmiąższowe choroby płuc);
- Zaburzenie psychiczne mogące mieć wpływ na udział w badaniu;
- Jednoczesne leczenie innym doświadczalnym środkiem.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	BR-CAP	R-CHOP
Liczebność, n	243	244
Mediana wieku, lata (zakres)	65 (26-88)	66 (34-82)
Wiek ≥ 60 lat, n (%)	178 (73)	177 (73)
Mężczyźni, n (%)	178 (73)	182 (75)
Rasa, n (%)		
biała	151 (62)	172 (70)
azjatycka	88 (36)	68 (28)
inna	4 (2)	4 (2)

Kategoria ryzyka MIPI, n (%)		
niskie	76 (31)	70 (29)
średnie	96 (40)	93 (38)
wysokie	71 (29)	80 (33)
Dane utracone	0	1 (<1)
Stadium choroby w momencie diagnozy, n (%)		
II	12 (5)	16 (7)
III	49 (20)	42 (17)
IV	182 (75)	186 (76)
Podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	88 (36)	86 (35)
Zajęcie szpiku, n (%)	165 (68)	171 (70)
Umiejscowienie pozawęzłowe, n (%)	139 (57)	137 (56)
Podtyp histologiczny, n/całkowity n (%)		
blastoidalny	25/236 (11)	28/239 (12)
guzkowaty	109/236 (46)	97/239 (41)
Przyczyna nie kwalifikowania się do przeszczepu komórek macierzystych, n (%)		
Wiek ≥60 lat lub nie kwalifikujący się z przyczyn medycznych	205 (84)	202 (83)
Wiek <60 lat i przeszczep nie brany pod uwagę	38 (16)	42 (17)
Stopień sprawności ECOG, n (%)		
0	111 (46)	85 (35)
1	101 (42)	127 (52)
2	31 (13)	31 (13)
Dane utracone	0	1 (<1)
Wynik IPI (kategoria ryzyka), n (%)		
0-1 (małe)	38 (16)	38 (16)
2 (pośrednio małe)	75 (31)	71 (29)
3 (pośrednio duże)	84 (35)	88 (36)
4-5 (duże)	46 (19)	47 (19)
Parametry hematologiczne, średnia		
płytki krwi x 10 ⁹ /l	190,7	217,7
białe krwinki x 10 ⁹ /l	10,85	12,74
neutrofile x 10 ⁹ /l	4,49	4,77
limfocyty x 10 ⁹ /l	5,16	5,51
hemoglobina, g/l	123,4	120,8
Cecha populacji/parametr	< 4.6 mg/m2/cykl	≥ 4.6 mg/m2/cykl
Liczebność, n	88	93
Mężczyźni, n (%)	63 (72)	74 (80)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą

Mediana wieku, lata (zakres)	69 (44-78)	60 (26-78)
Wiek ≥60 lat, n (%)	73 (83)	50 (54)
Rasa, n (%)		
biała	49 (56)	65 (70)
azjatycka	38 (43)	26 (28)
czarna lub afroamerykanie	0	2 (2)
inna	1 (1)	0
Stadium choroby w momencie diagnozy, n (%)		
II	2 (2)	5 (5)
III	17 (19)	16 (17)
IV	69 (78)	72 (77)
Stopień sprawności ECOG, n (%)		
0	39 (44)	45 (48)
1	42 (48)	34 (37)
2	7 (8)	14 (15)
Wynik IPI (kategoria ryzyka), n (%)		
0-1 (małe)	9 (10)	21 (23)
2 (pośrednio małe)	35 (40)	24 (26)
3 (pośrednio duże)	28 (32)	33 (35)
4-5 (duże)	16 (18)	15 (16)
Podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	26 (30)	35 (38)
Zajęcie szpiku, n (%)	61 (69)	63 (68)
Umiejscowienie pozawęzłowe, n (%)	49 (56)	55 (59)
Podwyższona liczba białych krwinek, n (%)	19 (22)	23 (25)
Płytki krwi < dolna granica normy, n (%)	24 (27)	25 (27)
Całkowita liczba neutrofilów poniżej dolnej granicy normy, n (%)	5 (6)	4 (4)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podawania leku	BR-CAP 21 dniowy cykl: Bortezomib 1,3mg/m ² podawany dożylnie w 1,4,8,11 dniu cyklu; Rytuksymab (375mg/m ²), cyklofosamid (750mg/m ²), doksorubicyna (50mg/m ²) podawane dożylnie w 1 dniu cyklu. Prednizon podawany doustnie (100 mg/m ²) w dniach 1-5.	R-CHOP 21-dniowy cykl: Rytuksymab (375mg/m ²), cyklofosamid (750mg/m ²), doksorubicyna (50mg/m ²) i winkrystyna (1,4mg/m ² w maksymalnej dawce 2mg) podawane dożylnie w 1 dniu cyklu. Prednizon podawany doustnie (100 mg/m ²) w dniach 1-5.
	Pacjenci mogli otrzymać do 8 cykli jeżeli pierwszą udokumentowaną odpowiedź zaobserwowano w cyklu 6.	

Okres leczenia	6-8 cykli chemioterapii (każdy cykl wynosił 21 dni)	
Okres obserwacji	Mediana: 40 miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Przeżycie bez progresji	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu	Mediana (95%CI) (miesiące) Hazard względny-HR
Całkowita odpowiedź (ang. overall response)	<p>Liczba pacjentów, u których zaobserwowano kompletną odpowiedź, niepotwierdzoną kompletną odpowiedź lub odpowiedź częściową.</p> <p>Odpowiedź kompletna-wszystkie z 6 kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> Całkowity zanik wszystkich wykrywalnych klinicznych i radiologicznych dowodów choroby i związanych z chorobą objawów, i normalizacja nieprawidłowości biochemicznych związanych z chłoniakiem (np. dehydrogenaza mleczanowa) jeśli były obecne przed terapią. Wszystkie mierzalne węzły chłonne i masy węzłowe muszą zmniejszyć się w obrazie tomografii komputerowej do normalnego rozmiaru ($\leq 1,5$ cm największej poprzecznej średnicy dla węzłów $> 1,5$ cm przed terapią). Niemierzalne i możliwe do oszacowania węzły, których największa poprzeczna średnica przed leczeniem wynosiła 1,1 do 1,5 cm muszą się zmniejszyć do ≤ 1 cm średnicy po leczeniu lub o więcej niż 75% sumy iloczynów największych średnic (SPD, ang. <i>sum of the products of the greatest diameters</i>). Śledziona lub wątroba, jeśli na podstawie badania fizykalnego lub tomografii stwierdzono jej powiększenie z powodu chłoniaka przed leczeniem, powinna być niewyczuwalna w badaniu fizykalnym i o normalnym rozmiarze na obrazie tomografii komputerowej. Podobnie inne organy powiększone przed terapią przez chłoniaka muszą ulec zmniejszeniu. Jeżeli szpik kostny był zajęty przez chłoniaka, nieoznaczony lub nie prawidłowo oceniony podczas badania przesiewowego, odpowiedni aspirat lub biopsja z tego samego miejsca powinna być wolna od chłoniaka. Wszystkie pozawęzłowe ogniska choroby muszą zaniknąć. <p>Niepotwierdzona kompletna odpowiedź-wymaga spełnienia 1 i 4 kryterium dla odpowiedzi kompletnej, jednak:</p> <ol style="list-style-type: none"> Każda szcztątkowa masa węzłowa $> 1,5$ cm w najdłuższym poprzecznym wymiarze lub pozawęzłowe ognisko choroby musi ulec zmniejszeniu o więcej niż 75% iloczynu najdłuższych prostopadłych wymiarów w porównaniu z <i>baseline</i>. 	n (%)

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Aspirat ze szpiku kostnego może być nieokreślony (zawierać podwyższoną liczbę lub rozmiar agregatów limfatycznych bez cytologicznej czy architekuralnej atypii). 3. Jeżeli obecne są szcztatkowe masy u pacjenta, który w innym przypadku osiągnąłby kompletną odpowiedź lub niepotwierdzoną kompletną odpowiedź, pacjent powinien zostać zaklasyfikowany jako z odpowiedzią częściową. <p>Częściowa odpowiedź-wymaga spełnienia wszystkich wymianionych poniżej kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Co najmniej 50% spadek SPD mierzalnych ognisk choroby. 2. Brak powiększenia rozmiarów obserwowanego, którymkolwiek miejscu choroby, które spełnia kryteria dla choroby nawrotowej lub progresywnej. 3. Niemierzalne węzły i grudki muszą zmniejszyć swój rozmiar o $\geq 50\%$ w SPD lub pojedyncze, niemierzalne zmiany w największej poprzecznej średnicy. 4. Ocena szpiku kostnego nie ma znaczenia w określaniu częściowej odpowiedzi, jeżeli próbka była pozytywna przed leczeniem. Jednakże, u pacjentów którzy osiągnęli kompletną odpowiedź, ale wykazują przetrwałe, morfologiczne zajecie szpiku stwierdza się odpowiedź częściową. Kiedy szpik kostny był zajęty przed terapią i kliniczna kompletna odpowiedź została osiągnięta, ale nie przeprowadzono oceny szpiku kostnego po terapii, uważa się, że doszło do częściowej odpowiedzi. 5. Brak nowych ognisk choroby, które spełniają kryteria nawrotowej lub progresywnej choroby.
<p>Całkowita kompletna odpowiedź</p>	<p>Liczba pacjentów, u których zaobserwowano kompletną odpowiedź i niepotwierdzoną kompletną odpowiedź.</p> <p>Odpowiedź kompletna-wszystkie z 6 kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Całkowity zanik wszystkich wykrywalnych klinicznych i radiologicznych dowodów choroby i związanych z chorobą objawów, i normalizacja nieprawidłowości biochemicznych związanych z chłoniakiem (np. dehydrogenza mleczanowa) jeśli były obecne przed terapią. 2. Wszystkie mierzalne węzły chłonne i masy węzłowe muszą zmniejszyć się w obrazie tomografii komputerowej do normalnego rozmiaru ($\leq 1,5$cm największej poprzecznej średnicy dla węzłów $> 1,5$ cm przed terapią). 3. Niemierzalne i możliwe do oszacowania węzły, których największa poprzeczna średnica przed leczeniem wynosiła 1,1 do 1,5 cm muszą się zmniejszyć do ≤ 1 cm średnicy po leczeniu lub o więcej niż 75% sumy iloczynów największych średnic (SPD, ang. <i>sum of the products of the greatest diameters</i>). 4. Śledziona lub wątroba, jeśli na podstawie badania fizykalnego lub tomografii stwierdzono jej powiększenie z powodu chłoniaka przed leczeniem, powinna być niewyczuwalna w badaniu fizykalnym i o normalnym rozmiarze na obrazie tomografii komputerowej. Podobnie inne organy powiększone <p style="text-align: right;">n (%)</p>

	<p>przed terapią przez chłoniaka muszą ulec zmniejszeniu.</p> <p>5. Jeżeli szpik kostny był zajęty przez chłoniaka, nieoznaczony lub nie prawidłowo oceniony podczas badania przesiewowego, odpowiedni aspirat lub biopsja z tego samego miejsca powinna być wolna od chłoniaka.</p> <p>6. Wszystkie pozawęzłowe ogniska choroby muszą zaniknąć.</p> <p>Niepotwierdzona kompletna odpowiedź-wymaga spełnienia 1 i 4 kryterium dla odpowiedzi kompletnej, jednak:</p> <p>1. Każda szczątkowa masa węzłowa >1,5cm w najdłuższym poprzecznym wymiarze lub pozawęzłowe ognisko choroby musi ulec zmniejszeniu o więcej niż 75% iloczynu najdłuższych prostopadłych wymiarów w porównaniu z <i>baseline</i>.</p> <p>2. Aspirat ze szpiku kostnego może być nieokreślony (zawierać podwyższoną liczbę lub rozmiar agregatów limfatycznych bez cytologicznej czy architekuralnej atypii).</p> <p>3. Jeżeli obecne są szczątkowe masy u pacjenta, który w innym przypadku osiągnąłby kompletną odpowiedź lub niepotwierdzoną kompletną odpowiedź, pacjent powinien zostać zaklasyfikowany jako z odpowiedzią częściową.</p>	
Czas do wystąpienia odpowiedzi	Czas pomiędzy randomizacją, a wystąpieniem odpowiedzi.	Mediana (95%CI) (miesiące)
Czas trwania odpowiedzi	Czas pomiędzy pierwszym odnotowaniem odpowiedzi, a pierwszym udokumentowanym dowodem progresji choroby lub śmiercią.	Mediana (95%CI) (miesiące)
Czas do wystąpienia progresji	Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania dowodu na chorobę progresywną lub nawrót u pacjentów, którzy doświadczyli kompletnej odpowiedzi lub niepotwierdzonej kompletnej odpowiedzi.	Mediana (95%CI) (miesiące)
Okres czasu bez leczenia	Nie zdefiniowano	Mediana (95%CI) (miesiące)
Czas do następnej terapii antynowotworowej	Czas od rozpoczęcia leczenia do daty nowej terapii przeciwcłoniakowej. Śmierć z powodu progresji choroby przed otrzymaniem kolejnego leczenia traktowana jest jako zdarzenie. W innym przypadku czas do następnej terapii antynowotworowej ograniczony jest do daty śmierci pacjenta lub ostatniej w której wiadomo, że żył.	Mediana (95%CI) (miesiące)
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Mediana (95%CI) (miesiące)
Współczynnik 4-letniego przeżycia	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli 4 lata od rozpoczęcia terapii.	Mediana (95%) (%)
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Odsetek pacjentów u których w okresie leczenia i obserwacji wystąpiły działania niepożądane	n (%)

Ryzyko zgonu	Odsetek pacjentów u których w okresie leczenia i obserwacji nastąpił zgon	n (%)
---------------------	---	-------

9.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

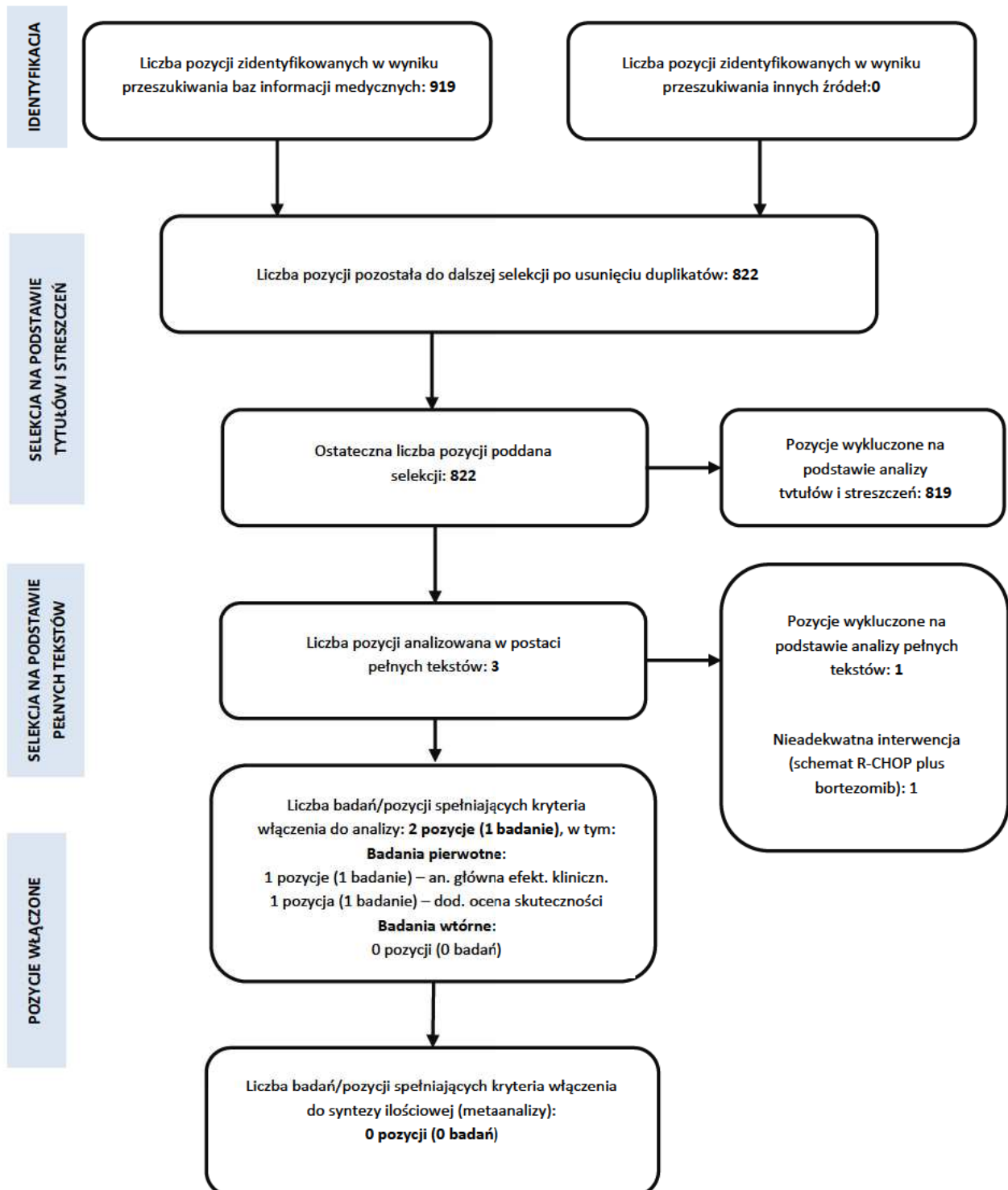
Na stronie ClinicalTrials.gov odnaleziono łącznie 849 rekordów dla wyszukiwania "bortezomib", lecz żadne z nich nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu.

Na stronie Clinicaltrialsregister.eu odnaleziono łącznie 216 rekordów dla wyszukiwania "bortezomib", lecz żadne z nich nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu.

Data wyszukiwania: 29.09.2017r.

9.4. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [8]



9.5. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [10]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania LYM-3002 [1] zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” [10]

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

9.6. Formularze ekstrakcji danych

9.6.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMiT:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

9.6.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

9.6.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie

Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

9.6.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji		Oceniana interwencja		Komparator		Istotność statystyczna różnicy (p)
	N	%	N	%	N	%	

9.6.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

9.6.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
<hr/>							
<hr/>							
<hr/>							

9.6.7. Weryfikacja części klinicznej: wymagania minimalne

Analiza kliniczna	jest	brak	nd	Rozdział i strona, gdzie zamieszczono informacje; komentarz
Informacje zawarte w analizie klinicznej muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	<input checked="" type="checkbox"/>			Raport aktualny na dzień 30.11.2017.
1. Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji.	<input checked="" type="checkbox"/>			APD: Rozdział 2.8 (s.12)
2. Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.	<input checked="" type="checkbox"/>			APD: Rozdział 4.1 (s.30-31) Rozdział 4.2 (s.31-32) Rozdział 9.2 (s.39-48) Rozdział 9.3 (s.49-51)
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych.	<input checked="" type="checkbox"/>			AKL: Rozdziały 1.3 i 1.4. (s.14-18) Rozdział 9.1 (s.60-61)
Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt. 3, w zakresie:	Podczas opracowania raportu HTA predefiniowane kryteria włączenia badań do przeglądu przedstawiono zgodnie ze schematem PICO			
a) charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania	<input checked="" type="checkbox"/>			AKL: Rozdział 1.3 (s.14-15)
b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach	<input checked="" type="checkbox"/>			AKL: Rozdział 1.3 (s.14-15)
c) parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań,	<input checked="" type="checkbox"/>			AKL: Rozdział 1.3 (s.14-15)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

Analiza kliniczna	jest	brak	nd	Rozdział i strona, gdzie zamieszczono informacje; komentarz
d) metodyki badań.	<input checked="" type="checkbox"/>			AKL: Rozdział 1.3 (s.14-15)
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt. 4 lit. a i b.	<input checked="" type="checkbox"/>			AKL: Rozdział 2 (s.24)
Przegląd, o którym mowa w pkt. 3, spełnia następujące kryteria:				
1) zgodność kryterium, o którym mowa w pkt. 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	<input checked="" type="checkbox"/>			Populacje zgodne. Opis populacji biorących udział w próbach klinicznych włączonych do AKL przedstawiono w rozdziale 9.2 (s.62-69)
2) zgodność kryterium, o którym mowa w pkt. 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	<input checked="" type="checkbox"/>			Interwencja wnioskowana zgodna z interwencją stosowaną w próbach klinicznych włączonych do AKL: dokładny opis zastosowanych technologii zawarto w rozdziale 9.2 (s.62-69)
Przegląd, o którym mowa w pkt. 3, zawiera:				
1) porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;	<input checked="" type="checkbox"/>			Przeprowadzono porównanie z technologią opcjonalną. AKL: Rozdział 3 (s.25-35)
2) wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w pkt. 4;	<input checked="" type="checkbox"/>			AKL: Rozdział 3 (s.25) Rozdział 9.2 (s.62-69)
3) opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;	<input checked="" type="checkbox"/>			AKL: Rozdział 9.1 (s.60-61)
4) opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;	<input checked="" type="checkbox"/>			AKL: Rozdział 9.4 (s.71)
5) charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/>			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka

Analiza kliniczna	jest	brak	nd	Rozdział i strona, gdzie zamieszczono informacje; komentarz
a) opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, ▪ wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, ▪ wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej, 	☒			AKL, Rozdział 9.2 (s.62-69)
b) kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	☒			AKL, Rozdział 9.2 (s.62-69)
c) opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	☒			AKL, Rozdział 9.2 (s.62-69)
d) charakterystyki grupy osób badanych,	☒			AKL, Rozdział 9.2 (s.62-69)
e) charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	☒			AKL, Rozdział 9.2 (s.62-69)
f) wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	☒			AKL, Rozdział 9.2 (s.62-69)
g) informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	☒			AKL, Rozdział 9.2 (s.62-69)
h) wskazania źródeł finansowania badania.	☒			AKL, Rozdział 9.2 (s.62-69)
6) zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w pkt. 4 lit. c, w postaci tabelarycznej;	☒			AKL, Rozdział 3.1 (s.27-28)
7) informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration).	☒			AKL, Rozdział 5.4 (s.46-47)
8) Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	☒			Przeprowadzono porównanie z technologią opcjonalną.

10. PIŚMIENNICTWO

Przeglądy systematyczne

Nie odnaleziono

Badania uwzględnione w ramach analizy głównej: RCT, porównanie bezpośrednie BR-CAP vs R-CHOP

1. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(10):944-53.
2. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. [Protocol]. *N Engl J Med.* 2015;372(10):944-53

Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności praktycznej

Nie odnaleziono

Badania uwzględnione w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

3. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).
4. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Association between bortezomib dose intensity and overall survival in mantle cell lymphoma patients on frontline VR-CAP in the phase 3 LYM-3002 study. *Leukemia & Lymphoma*, DOI: 10.1080/10428194.2017.1321750.

Publikacje wykorzystane w częściach opisowych, metodyce oraz dyskusji analizy efektywności klinicznej

5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
6. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
9. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
10. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org).
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.87).
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).
13. European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>)
14. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>)
15. Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>)
16. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>)
17. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>)
18. ██████████, Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, Instytut Arcana. Kraków 2017, praca niepublikowana.

19. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
20. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375.
21. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
22. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, *The American Statistician*, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.
23. Krzakowski M, Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 Tom II, VM Medica, 2013.
24. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15; 7:10
25. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10):1013-20.

Publikacje wykluczone z analizy

Nieadekwatna interwencja i/lub komparator

26. Till BG, Hongli L, Bernstein SH, et al. Phase II trial of R-CHOP plus bortezomib induction therapy followed by bortezomib maintenance for newly diagnosed mantle cell lymphoma: SWOG S0601. *Br J Haematol.* 2016, 172(2):208-218.

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu	14
Tabela 2. Skuteczność kliniczna dla porównania BR-CAP vs R-CHOP w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (LYM-3002)	27
Tabela 3. Ocena bezpieczeństwa dla porównania BR-CAP vs R-CHOP w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (LYM-3002)	31
Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [12]	39
Tabela 5. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (analiza post-hoc badania LYM-3002)	48
Tabela 6. Dodatkowa ocena skuteczności dla bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (analiza post-hoc badania LYM-3002)	58
Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>	60
Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	60
Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	61
Tabela 10. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych LYM-3002 (<i>Robak 2015</i>)	62
Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” [10]	72
Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania LYM-3002 [1] zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” [10]	72

12. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA [8] 71