



Warszawa, 18 kwietnia 2018r.

Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. Karolkowa 30
01-207 Warszawa

Dotyczy: *uzupełnienia analiz dla wniosków o objęcie refundacją produktu Bortezomib Zentivia (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250829 oraz Bortezomib Zentivia (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250812 względem wymagań minimalnych*

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (znak: OT.4332.1.2018.Aza_KLa.2) z dnia 30 marca br. dotyczące wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- a) Bortezomib Zentivia (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250829 oraz**
- b) Bortezomib Zentivia (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250812**

we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych”, poniżej przedstawiamy wyjaśnienia względem zgłoszonych przez Agencję zastrzeżeń dotyczących niezgodności przedłożonych analiz w odniesieniu do rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz. U. z 2012 r., poz. 388).

Uwaga 1

Informacje zawarte w analizach są nieaktualne na dzień składania wniosku w zakresie analizy efektywności klinicznej (nie została uwzględniona publikacja Verhoef G, Robak T, Huang H, Pylypenko H, Siritanaratkul N, Pereira J, Drach J, Mayer J, Okamoto R, Pei L, Rooney B, Cakana A, van de Velde H, Cavalli F. Association between quality of response and

outcomes in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma receiving VR-CAP versus R-CHOP in the phase 3 LYM-3002 study. Haematologica. 2017 May;102(5):895-902 dotycząca badania LYM-3002, która została opublikowana przed datą złożenia wniosku i spełnia kryteria włączenia do analizy) (§ 2 Rozporządzenia)

Sanofi-Aventis:

Publikacja *Verhoef 2017*¹ stanowi analizę *post-hoc* do badania LYM-3002, włączonego do analizy efektywności klinicznej (*Robak 2015*).

Wyniki niniejszej publikacji nie zostały uwzględnione w analizie efektywności klinicznej ze względu na fakt, iż kryterium kwalifikacji badań do analizy były doniesienia odnoszące się do wnioskowanej populacji ogółem, bez uwzględniania poszczególnych subpopulacji pacjentów.

Populację pacjentów włączonych do przeglądu stanowili dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą (MCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Subpopulacje analizowane w publikacji *post-hoc* (*Verhoef 2017*) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Subpopulacje analizowane w badaniu *Verhoef 2017*

Populacja ogółem	Subpopulacje analizowane w analizie <i>post-hoc</i> <i>Verhoef 2017</i>
Pacjenci włączeni do badania <i>Robak 2015</i> N = 487	Pacjenci w grupie niskiego ryzyka MIPI n = 146
	Pacjenci w grupie średniego ryzyka MIPI n = 189
	Pacjenci w grupie wysokiego ryzyka MIPI n = 151
	Pacjenci, którzy osiągnęli CR/CRu* n = 217
	Pacjenci, którzy osiągnęli PR* n = 198

* Kompletna potwierdzona/niepotwierdzona odpowiedź na leczenie (CR/CRu) lub częściowa odpowiedź na leczenie (PR)

Podsumowując, dane przedstawione w publikacji *Verhoef 2017* odnoszą się do szczególnych subpopulacji pacjentów (zawężona populacja), w związku z powyższym, publikacja ta nie została uwzględniona w analizie klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva .

Niemniej jednak, mając na uwadze informacje przedstawione w piśmie AOTMiT (znak: OT. 4332.1.2018.Aza_KLa.2) odnośnie do „*minimalnych wymagań*”, które muszą spełnić analizy, charakterystykę publikacji w zakresie kluczowych danych dotyczących skuteczności klinicznej terapii przedstawiono poniżej.

Cel analizy *post-hoc* (*Verhoef 2017*¹)

W niniejszej analizie *post-hoc* analizowano związek pomiędzy punktami końcowymi w przypadku których doszło do poprawy (przeżycie bez progresji, czas trwania odpowiedzi, czas do następnej terapii), a odpowiedzią na leczenie (całkowita kompletna odpowiedź, odpowiedź częściowa), kategorią ryzyka zgodnie z MIPI oraz maksymalną redukcją rozmiarów węzłów chłonnych wyrażoną jako SPD (suma iloczynów największych średnic).

Charakterystyka populacji

Populacja uwzględniona w publikacji *Verhoef 2017* jest tożsama z populacją z badania LYM-3002 opisaną w załączniku (rozdział 9.2) analizy efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva.

Charakterystyka interwencji

Interwencje analizowane w publikacji *Verhoef 2017* są tożsame z interwencjami z badania LYM-3002 opisanymi w załączniku (rozdział 9.2) analizy efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva.

Wyniki dotyczące skuteczności

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej w zakresie kluczowych punktów końcowych, z uwzględnieniem analizowanych subpopulacji pacjentów zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wyniki skuteczności klinicznej (*Verhoef 2017*)

Punkt końcowy/subpopulacja		Interw.	N	Okres obserwacji	Mediana (95% CI)	HR (95% CI)	Wartość p	
Przeżycie bez progresji (w ocenie niezależnej komisji)	Pacjenci z CR/CRu*	BR-CAP	122	39,4 m-cy	40,9 (28,9-50,2)	0,58 (0,39-0,84)	0,004	
		R-CHOP	95	40,3 m-cy	19,8 (17,0-25,1)			
	Pacjenci z PR**	BR-CAP	89	39,4 m-cy	17,1 (12,9-25,8)	0,62 (0,43-0,89)		
		R-CHOP	109	40,3 m-cy	11,7 (10,5-15,6)			
Czas do kolejnej terapii	Pacjenci z CR/CRu*	BR-CAP	122	39,4 m-cy	NE (44,5-NE)	0,42 (0,27-0,64)	< 0,001	
		R-CHOP	95	40,3 m-cy	26,6 (23,5-38,8)			
	Pacjenci z PR**	BR-CAP	89	39,4 m-cy	35,3 (29,7-45,9)	0,57 (0,38-0,86)		
		R-CHOP	109	40,3 m-cy	24,3 (18,1-29,1)			
Czas trwania odpowiedzi (w ocenie niezależnej komisji)	Pacjenci z CR/CRu*	BR-CAP	122	39,4 m-cy	42,1 (30,7-52,6)	0,52 (0,35-0,77)	0,001	
		R-CHOP	95	40,3 m-cy	18,5 (16,0-24,2)			
	Pacjenci z PR**	BR-CAP	89	39,4 m-cy	20,2 (13,2-31,0)	0,495 (0,33-0,74)		< 0,001
		R-CHOP	109	40,3 m-cy	9,6 (7,9-14,2)			

* Kompletna potwierdzona/niepotwierdzona odpowiedź na leczenie (CR/CRu)

**Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)

Wśród pacjentów, u których odnotowano wystąpienie kompletnej, potwierdzonej odpowiedzi na leczenie (CR) lub niepotwierdzonej kompletnej odpowiedzi na leczenie (CRu), jak również częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), terapia BR-CAP skutkowała znacznie dłuższą względem schematu R-CHOP medianą przeżycia bez progresji choroby (PFS), wynosząca kolejno:

- Subpopulacja z CR/CRu: 40,9 miesiąca w grupie BR-CAP vs 19,8 miesiąca w grupie kontrolnej;
- Subpopulacja z PR: 17,1 miesiąca w grupie BR-CAP vs 11,7 miesiąca w grupie kontrolnej.

Obliczone dla powyższych subpopulacji pacjentów hazardy względne w zakresie PFS są **istotnie statystycznie** na korzyść pacjentów leczonych schematem BR-CAP.

Analogicznie, **mediana czasu do kolejnej terapii była wyższa** w grupie BR-CAP w porównaniu ze schematem R-CHOP w obu analizowanych subpopulacjach pacjentów, wynosiła odpowiednio:

- Subpopulacja z CR/CRu: nie osiągnięta w grupie BR-CAP vs 26,6 miesiąca w grupie kontrolnej;
- Subpopulacja z PR: 35,3 miesiąca w grupie BR-CAP vs 24,3 miesiąca w grupie R-CHOP.

Obliczone przez autorów publikacji hazardy względne dotyczące czasu do kolejnej terapii są **istotnie statystycznie** na korzyść pacjentów leczonych schematem BR-CAP.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie również uległ wydłużeniu w grupie leczonej BR-CAP w porównaniu z grupą leczoną R-CHOP w subpopulacji pacjentów, którzy osiągnęli CR/CRu (mediana 42,1 vs 18,5 miesiąca) i PR (mediana 20,2 vs 9,6 miesiąca).

Zarówno wśród pacjentów, którzy osiągnęli CR/CRu jak i PR, wydłużenie mediany przeżycia bez progresji, czasu do kolejnej terapii jak i czasu trwania odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych BR-CAP względem R-CHOP było bardziej wyraźne wśród pacjentów w grupie niskiego i średniego ryzyka zgodnie z MIPI. Z kolei, wpływ leczenia był mniej wyraźny wśród pacjentów z wysokim ryzykiem MIPI.

Podsumowując, wyniki analizy *post-hoc* **Verhoef 2017** wskazują, iż zastosowanie leczenia BR-CAP jest istotnie statystycznie skuteczniejszą względem schematu R-CHOP opcją terapeutyczną w analizowanej populacji pacjentów. Należy zaznaczyć, iż najbardziej korzystne wyniki obserwowano w grupie pacjentów z niskim i średnim ryzykiem zgodnie z kryteriami MIPI.

Uwaga 2

1. Brak jest informacji o chorobowości punktowej (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Sanofi-Aventis:

Mając na uwadze Wytyczne HTA oraz rozporządzenie w sprawie „minimalnych wymagań”, przeprowadzono wyszukiwanie danych epidemiologicznych, w tym danych dotyczących chorobowości punktowej w docelowej populacji pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem polskich danych epidemiologicznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono danych odnośnie do chorobowości punktowej w MCL. Brak danych dla populacji polskiej, może wynikać z błędnej klasyfikacji MCL do chłoniaków innego typu, spowodowanej brakiem odpowiedniego kodu ICD-10 dla chłoniaka z komórek płaszczą, co zostało szerzej omówione w rozdziale 2.3. Analizy Problemu Decyzyjnego.

Dane odnaleziono na stronie Orphanet, referencyjnego portalu zawierającego informacje na temat rzadkich chorób i leków sierocych, wskazują na chorobowość wynoszącą 1/25 000 [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=52416], dostęp: kwiecień 2018r.

Ponadto, odnaleziono publikację *Smith 2015*², w której oszacowano chorobowość okresową w Wielkiej Brytanii na 100 000 osób: dla 3 lat wynoszącą 1.8 (95% CI: 1.3–2.2), 5 lat: 2.4 (95% CI: 1.9–2.9) i 10 lat: 3.3 (95% CI: 2.7–4.0).

2. Brak jest szczegółowych kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit b Rozporządzenia). Wnioskodawca nie uwzględnił w PICO informacji o dawkowaniu substancji wchodzących w skład skojarzenia wnioskowanego oraz technologii opcjonalnej.

Sanofi-Aventis:

Dawkowanie dla schematu BR-CAP przedstawiono w rozdziale 3.1 Analizy Problemu Decyzyjnego oraz rozdziale 9.2 Analizy Efektywności Klinicznej (charakterystyka badania).

Dawkowanie dla schematu R-CHOP przedstawiono w rozdziale 9.2 Analizy Efektywności Klinicznej (charakterystyka badania). Schemat BR-CAP stanowi modyfikację schematu R-CHOP, w której winkrystynę zastąpiono bortezomibem, stąd dawkowanie rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny oraz prednizonu jest tożsame dla obydwu schematów. Dawkowanie winkrystyny przedstawiono w rozdziale 4.2 Analizy Problemu Decyzyjnego.

Dawkowanie schematu BR-CAP:

- Bortezomib 1,3 mg/m² podawany dożylnie w 1, 4, 8, 11 dniu cyklu;

- Rytuksymab (375 mg/m²), cyklofosfamid (750 mg/m²), doksorubicyna (50 mg/m²) podawane dożylnie w 1 dniu cyklu;
- Prednizon podawany doustnie (100 mg/m²) w dniach 1-5;
- Długość cyklu: 21 dniowy cykl;
- Maksymalnie 8 cykli.

W przypadku zaobserwowania wysokiej toksyczności, dopuszczalna jest modyfikacja dawkowania substancji wchodzących w skład schematu.

Dawkowanie schematu R-CHOP:

- Rytuksymab (375 mg/m²), cyklofosfamid (750 mg/m²), doksorubicyna (50 mg/m²) i winkrystyna (1,4 mg/m² w maksymalnej dawce 2mg) podawane dożylnie w 1 dniu cyklu;
- Prednizon podawany doustnie (100 mg/m²) w dniach 1-5.
- Długość cyklu: 21 dniowy cykl;
- Maksymalnie 8 cykli.

W przypadku zaobserwowania wysokiej toksyczności, dopuszczalna jest modyfikacja dawkowania substancji wchodzących w skład schematu.

- 3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących 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) (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia). Wnioskodawca nie uwzględnił dokumentu dotyczącego Planu Zarządzania Ryzykiem dla bortezomibu, który jest dostępny na stronie URPLWMIpB (<http://pozwolenia.urpl.gov.pl>).***

Sanofi-Aventis:

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących ze stron internetowych Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (*Food and Drug Administration*).

Zidentyfikowany w wyniku wyszukiwania Plan Zarządzania Ryzykiem, dostępny na stronie URPLWMIpB, dotyczy wskazania szpiczak mnogi. W związku z powyższym, wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Bortezomib-Zentiva, uwzględnione w niniejszym planie nie zostały przedstawione w raporcie HTA.

W Planie Zarządzania Ryzykiem dla produktu Bortezomib Zentiva³ zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.

Szczegółowe dane dotyczące istotnie zdefiniowanego ryzyka przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Istotne zidentyfikowane ryzyko³

Ryzyko	Informacje	Możliwość zapobiegania
Ciężka choroba płuc (ostra choroba płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków)	U maksymalnie 1 na 1000 pacjentów stosujących bortezumib może się rozwinąć ostra naciekowa choroba płuc, której objawy mogą obejmować trudności z oddychaniem, duszność, duszność spoczynkową, spływanie, utrudnienie lub zatrzymanie oddechu, świszczący oddech.	Bortezumibu nie należy podawać pacjentom z ciężką chorobą płuc.
Reakcje alergiczne (ostra reakcja nadwrażliwości)	U maksymalnie 1 na 1000 pacjentów stosujących bortezumib mogą się rozwinąć reakcje alergiczne. Mogą się pojawić ciężkie reakcje alergiczne (wstrząs anafilaktyczny). Do objawów ciężkich reakcji alergicznych należą: trudności z oddychaniem, ból lub uczucie ucisku w klatce piersiowej i/lub zawroty głowy/omdlenia, ciężkie swędzenie skóry lub uniesione bąble na skórze, obrzęk twarzy, warg, języka i/lub gardła, który może powodować trudności z przełykaniem i zapaść.	Bortezumibu nie należy stosować u osób uczulonych na bortezumib lub na jakikolwiek z pozostałych składników leku.
Uszkodzenie nerwów kontrolujących takie narządy, jak pęcherz moczowy, oczy, jelita, serce i naczynia krwionośne (neuropatia autonomiczna)	U maksymalnie 1 na 1000 pacjentów stosujących bortezumib może się rozwinąć neuropatia autonomiczna, objawiająca się np. niedociśnieniem ortostatycznym, tj. niskim ciśnieniem tętniczym i nagłym spadkiem ciśnienia tętniczego w trakcie wstawania, co może prowadzić do omdlenia.	Zaleca się, aby w razie wystąpienia niskiego ciśnienia tętniczego pacjent unikał pozycji stojącej.
Niewydolność serca	Leczenie bortezumibem może spowodować lub nasilić zaburzenia rytmu serca i niewydolność serca; objawy mogą obejmować uczucie ucisku lub ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, obrzęk nóg w kostkach, obrzęk stóp lub duszność. Opisywano rozwój niewydolności serca w trakcie leczenia bortezumibem (u maksymalnie 1 na 100 pacjentów).	Pacjentów z ryzykiem rozwoju choroby serca lub z istniejącą chorobą serca należy poddawać ścisłej obserwacji.
Uszkodzenie wątroby spowodowane przez lek, substancję chemiczną lub inny środek (hepatotoksyczność)	U maksymalnie 1 na 100 pacjentów stosujących bortezumib może się pojawić hepatotoksyczność. Jej objawy, a więc również zakres uszkodzenia wątroby, zależą od wielkości narażenia.	U pacjentów z zaburzeniami ze strony wątroby należy wykonywać regularne próby wątrobowe.
Półpasiec (Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca)	Półpasiec może się rozwinąć u maksymalnie 1 na 10 pacjentów stosujących bortezumib.	Zarówno pacjenci, jak i lekarze powinni prowadzić obserwację wczesnych objawów półpaśca.
Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, rodzaju krwinek białych, który zwalczą zakażenia (Neutropenia i neutropenia ze związanym z nią zakażeniem)	Bortezumib może spowodować zmniejszenie liczby krwinek białych (zwalczających zakażenia). Może ono wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów stosujących bortezumib. Zmniejszona liczba krwinek białych wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zakażenia.	Należy wykonywać regularne badania krwi przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia bortezumibem. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeżeli rozwinie się u niego gorączka lub pojawią się objawy zakażenia.

<p>Uszkodzenie nerwu wzrokowego</p> <p>[Neuropatia nerwu wzrokowego i różnego stopnia pogorszenie wzroku (do utraty wzroku)]</p>	<p>Neuropatia nerwu wzrokowego może się rozwinąć u maksymalnie 1 na 1000 pacjentów stosujących bortezomib.</p>	<p>Zaleca się ścisłą obserwację pacjentów pod kątem objawów pogorszenia wzroku.</p>
<p>Choroba worka otaczającego serce</p> <p>(Choroba osierdzia)</p>	<p>U maksymalnie 1 na 100 pacjentów stosujących bortezomib może się rozwinąć zapalenie osierdzia, obejmujące pojawienie się wysięku osierdziowego, tj. nagromadzenie się zwiększonej ilości płynu wokół serca.</p>	<p>Bortezomibu nie należy podawać pacjentom z chorobą osierdzia.</p>
<p>Uszkodzenie nerwów w obrębie dłoni i stóp</p> <p>[Obwodowa neuropatia ruchowa (w tym porażenie mięśni)]</p>	<p>Leczenie bortezomibem bardzo często (u więcej niż 1 na 10 pacjentów) wiąże się z obwodową neuropatią ruchową, która najczęściej ma charakter czuciowy. Donoszono jednak również o przypadkach ciężkiej neuropatii ruchowej. Częstość występowania obwodowej neuropatii ruchowej zwiększa się we wczesnej fazie leczenia. Obserwowano, że jest największa w trakcie 5 cyklu.</p>	<p>W razie wystąpienia neuropatii należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Pacjenci, u których pojawi się obwodowa neuropatia ruchowa lub dojdzie do pogorszenia istniejącej obwodowej neuropatii ruchowej, powinni zostać poddani ocenie neurologicznej.</p>
<p>Odwracalne zaburzenie ze strony mózgu [Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii posteriori reversible encephalopathy syndrome-PRES]]</p>	<p>Zgłaszano przypadki wystąpienia odwracalnego zaburzenia ze strony mózgu, zwanego PRES, u maksymalnie 1 na 100 pacjentów leczonych bortezomibem.</p>	<p>U pacjentów, u których rozwinie się PRES, bortezomib należy odstawić.</p>
<p>Wysokie ciśnienie tętnicze w tętnicach płucnych (Nadciśnienie płucne)</p>	<p>Opisywano rzadkie przypadki (występujące u maksymalnie 1 na 1000 pacjentów) nadciśnienia płucnego u pacjentów otrzymujących bortezomib. Niektóre z tych zdarzeń były śmiertelne.</p>	<p>Pacjenci powinni poinformować lekarza, jeśli wystąpią u nich kaszel, duszność, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem. U pacjentów, u których rozwinie się nadciśnienie płucne, bortezomib należy odstawić.</p>
<p>Zmniejszenie liczby płytek krwi i zaburzenia krwotoczne (Małopłytkowość i małopłytkowość ze związanym z nią krwawieniem)</p>	<p>Zmniejszenie liczby płytek krwi może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów stosujących bortezomib.</p>	<p>Należy wykonywać regularne badania krwi przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia bortezomibem. Jeżeli liczba płytek krwi stanie się bardzo mała, lekarz może zalecić ich przetoczenie lub może zmienić dawkę i/lub schemat podawania bortezomibu.</p>
<p>Powikłania związane z rozpadem komórek nowotworowych</p> <p>(Zespół rozpadu guza, tumor lysis syndrome-TLS)</p>	<p>Ponieważ bortezomib jest lekiem cytotoksycznym i może szybko zabijać zmienione złośliwie komórki plazmatyczne, może wystąpić TLS. Zespół ten może wystąpić u maksymalnie 1 na 100 pacjentów stosujących bortezomib.</p>	<p>Zwiększone ryzyko rozwoju TLS występuje u pacjentów ze znaczną masą nowotworu przed rozpoczęciem leczenia. Lekarz powinien wykonywać badania kontrolne krwi i moczu pod kątem objawów tego zespołu.</p>

W razie pojawienia się TLS lekarz podejmie odpowiednie leczenie.

Informacje dotyczące istotnych potencjalnych zagrożeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Istotne potencjalne zagrożenia³

Ryzyko	Dostępne dane
Zespół Guillaina-Barrégo	U pacjentów leczonych bortezomibem obserwowano przypadki zespołu Guillaina-Barrégo. Nie są jednak dostępne wystarczające informacje na temat związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem bortezomibu a występowaniem tego zespołu. Instrukcja podawania podskórnego.
Błędy podania/wydania leku	Bortezomib jest lekiem cytotoksycznym. W związku z tym należy zachować ostrożność w trakcie obchodzenia się z nim i przygotowywania go do podania. Bortezomib w dawce 3,5 mg można podawać dożylnie (do żyły) i podskórnie (pod skórę), natomiast bortezomib w dawce 1 mg można podawać wyłącznie dożylnie. Bortezomibu nie wolno podawać do płynu mózgoworzeniowego (dordzeniowo).
Inne choroby mózgu i rdzenia kręgowego (Inne zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego)	U pacjentów leczonych bortezomibem obserwowano przypadki innych zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego (takich jak encefalopatia).
Ciężkie zakażenie mózgu (Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa, progressive multifocal leukoencephalopathy - PML)	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa to rzadkie zakażenie mózgu, które jest wywoływane przez wirusa Johna Cunninghama (JC). U pacjentów leczonych bortezomibem obserwowano bardzo rzadkie przypadki PML i zgonu. Większość przypadków PML rozpoznawano w ciągu 12 miesięcy od otrzymania przez pacjenta pierwszej dawki bortezomibu. Objawy mogą się rozpoczynać stopniowo i na ogół pogarszają się w sposób postępujący. Są zależne od tego, która część mózgu uległa zakażeniu. Pogorszenie pamięci, trudności z myśleniem, trudności z chodzeniem i utrata wzroku. Mogą to być objawy ciężkiego zakażenia mózgu i lekarz może zasugerować dalsze badania diagnostyczne i obserwację. Pacjentów należy poddawać regularnym badaniom kontrolnym pod kątem pojawienia się lub pogorszenia objawów neurologicznych, które mogą wskazywać na PML. W razie podejrzenia PML leczenie bortezomibem należy przerwać.
Zaburzenia rytmu serca (komorowe zaburzenia rytmu)	Opisywano pojedyncze przypadki zaburzeń rytmu serca (wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie, EKG) w badaniach klinicznych. Nie wiadomo jednak, czy zmiana zapisu EKG wiąże się ze stosowaniem bortezomibu. Zaburzenia rytmu serca mogą się rozwinąć u maksymalnie 1 na 100 pacjentów stosujących bortezomib.

Szczegółowe dane dotyczące istotnych brakujących informacji przedstawiono poniżej.

Tabela 5 Istotne brakujące informacje³

Ryzyko	Dostępne dane
Stosowanie u pacjentów z chorobą serca	Nie są dostępne wystarczające informacje na temat stosowania bortezomibu u pacjentów z chorobą serca. Opisywano jednak rozwój niewydolności serca w trakcie leczenia bortezomibem. Pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju choroby serca lub z istniejącą chorobą serca należy poddawać ścisłej obserwacji.
Stosowanie u pacjentów z oceną stanu sprawności >2 wg klasyfikacji Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	Ocena stanu sprawności wg klasyfikacji Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) stanowi próbę oceny liczbowej ogólnego samopoczucia i codziennej aktywności u pacjentów nowotworowych. Nie badano stosowania bortezomibu u pacjentów z oceną stanu sprawności wg ECOG >2. Bortezomib jest lekiem cytotoksycznym. W związku z tym należy zachować ostrożność w trakcie obchodzenia się z nim i przygotowywania go do podania. Bortezomib w dawce 3,5 mg można podawać dożylnie (do żyły) i podskórnie (pod skórę), natomiast bortezomib w dawce 1 mg można podawać wyłącznie dożylnie. Bortezomibu nie wolno podawać do płynu mózgoworzeniowego (dordzeniowo).

Uwaga 3

W odniesieniu do analizy ekonomicznej, w analizie wrażliwości nie testowano wszystkich istotnych parametrów mogących mieć wpływ na wyniki analizy (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia) – nie testowano horyzontu czasowego zgodnego z czasem obserwacji w badaniach klinicznych. Nie testowano też założeń odnośnie powierzchni ciała chorych

Sanofi-Aventis:

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 „Wpływ założeń dotyczących długości horyzontu czasowego należy przetestować w ramach analizy wrażliwości (opracowany model powinien umożliwiać dokonywanie zmian długości horyzontu czasowego).” **Warunek powyższy został spełniony w analizie ekonomicznej, w ramach której testowano wyniki dla alternatywnego horyzontu czasowego wynoszącego 10 lat.** Wytyczne nie wspominają o konieczności testowania horyzontu czasowego zgodnego z czasem obserwacji w badaniach klinicznych.

W przypadku przyjęcia horyzontu czasowego zgodnego z czasem obserwacji w badaniu klinicznym LYM-3002 (Robak 2015) na ramieniu interwencji nie zostałaby osiągnięta mediana przeżycia (OS). Horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie byłby zatem wystarczająco długi, aby możliwa była w pełni wiarygodna ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

W badaniu Robak 2015, a także w analizie ekonomicznej Keep 2016 prezentującej charakterystykę wyjściową populacji chorych biorących udział w badaniu klinicznym LYM-3002 nie raportowano miary rozrzutu dla parametru powierzchnia ciała (BSA), stąd w analizie ekonomicznej nie testowano alternatywnych wartości tej zmiennej w analizie wrażliwości. Zdecydowano się nie wyznaczać arbitralnie minimalnych i maksymalnych wartości BSA, które zostałyby następnie wykorzystane w kalkulacjach. Średnia wartość BSA przyjęta w analizie (1.79 m² na podstawie Keep 2016) jest zbieżna z wynikami badania przeprowadzonego na dużej próbie pacjentów otrzymujących chemioterapię (Sacco, PLoS One. 2010 Jan 28;5(1):e 8933; n= 3 613, średnia = 1.79 m² (95% CI 1.78-1.80)).

Uwaga 4

W odniesieniu do analizy wpływu na budżet, nie wskazano wprost które scenariusze analizy należy uznać za skrajne, tj. minimalny i maksymalny (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

Sanofi-Aventis:

Następujące scenariusze testowane w analizie wpływu na budżet w ramach analizy wrażliwości należy uznać za skrajne:

- Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin – wartość maksymalna (■): **scenariusz minimalny**;
- Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin – wartość minimalna (■): **scenariusz maksymalny**.

Parametry testowane w scenariuszu minimalnym i maksymalnym mają kluczowy wpływ na oszacowanie udziałów w rynku schematu z bortezomibem w rozpatrywanej populacji docelowej, a zatem także, w największym stopniu ze wszystkich testowanych w analizie wrażliwości parametrów, na wyznaczenie wielkości populacji leczonej schematem BR-CAP po uzyskaniu refundacji przez bortezomib w MCL.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza minimalnego oraz maksymalnego.

Tabela 6. Wyniki analizy wrażliwości: scenariusze skrajne

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL, uwzględniono ceny efektywne						
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz minimalny	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz maksymalny	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL, uwzględniono ceny efektywne						
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz minimalny	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz maksymalny	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL, uwzględniono ceny maksymalne						
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz minimalny	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz maksymalny	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL, uwzględniono ceny maksymalne						
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz minimalny	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz maksymalny	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Mamy nadzieję, że wyżej przedstawione wyjaśnienia i uzupełnienia w sposób wyczerpujący odpowiadają na Państwa wątpliwości w kontekście przygotowywanej analizy weryfikacyjnej oraz, w dalszej kolejności, rekomendacji refundacyjnej dla obu prezentacji produktu leczniczego Bortezomib Zentiva. W razie jakichkolwiek pytań pozostajemy do dyspozycji.

Z wyrazami szacunku,

Ewelina Bernaszuk
 Market Access Lead
 Sanofi – Aventis Sp. z o.o.

Referencje:

1. Verhoef G, Robak T, Huang H, Pylypenko H, Siritanaratkul N, Pereira J, Drach J, Mayer J, Okamoto R, Pei L, Rooney B, Cakana A, van de Velde H, Cavalli F. Association between quality of response and outcomes in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma receiving VR-CAP versus R-CHOP in the phase 3 LYM-3002 study. *Haematologica*. 2017 May;102(5):895-902.
2. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2015 28;112(9):1575-84.
3. <http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/Bortezomib-Zentiva-RMP.pdf>