



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wnioski o objęcie refundacją
leków Bortezomib Zentiva (bortezomib)
w ramach chemioterapii:

we wskazaniu "leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym **chłoniakiem z komórek płaszczka**, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych"

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4332.1.2018

Data ukończenia: 10.05.2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016 r., poz. 922, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
auto-HSCT	autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BID	dwa razy dziennie (twice a day)
BR (RB)	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab i bendamustynę
BR-CAP (VR-CAP)	schemat chemioterapii zawierający bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (complete response)
CT	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DOR	czas trwania odpowiedzi (duration of response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej (European Society for Medical Oncology)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IPI	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (International Prognostic Index)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LDH/ULN	iloraz wartości aktywności dehydrogenazy mleczanowej i jej górnej granicy normy
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MIPI	wskaźnik rokowniczy dla chorych na MCL (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI	National Cancer Institute
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PFS	czas wolny od progresji choroby (progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (partial response)
PS	stopień sprawności według ECOG
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RBAC	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, bendamustynę i cytarabinę
R-CHOP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
R-CVP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę i prednizon
RDI	względna intensywność dawki (relative dose intensity)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

R-Hyper-CVAD	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, deksametazon, metotreksat i cytarabinę
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SADR	poważne działania niepożądane związane z leczeniem (serious adverse drug reactions)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTP	czas do progresji (time to progression)
UCZ	urzędowa cena zbytu
ULN	górną granicę normy (upper limit of normal)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)
VR-CAP (BR-CAP)	schemat chemioterapii zawierający bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon
WBC	liczba leukocytów
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	33
4.3.	Komentarz Agencji	39
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	50
5.4.	Komentarz Agencji	50
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	64
6.4.	Komentarz Agencji	66
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	70
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	71
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	72
11.	Kluczowe informacje i wnioski	74
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	77
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	78
14.	Źródła.....	79
15.	Załączniki.....	81

1. Informacje o wniosku

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

06.03.2018 r.
PLR.4600.223.2018
PLR.4600.224.2018

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:

- Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250829;

- Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250812

- Wnioskowane wskazanie:

Leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych

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

- Lek stosowany w ramach chemioterapii
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku:
 - Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Praga 10, Dolni Měcholupy 102 37, Republika Czeska

Wnioskodawca

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 06.03.2018 r., znak PLR.4600.223.2018 oraz PLR.4600.224.2018 (data wpływu do AOTMiT 07.03.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250829;
- Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250812

w ramach chemioterapii we wskazaniu „leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.”

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.03.2018 r., znak OT.4332.1.2018.AZa_KLa.2. Uzupelnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.04.2018 r. pismem z dnia 18.04.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, ██████████, Instytut Arcana, Kraków, styczeń 2018;
- Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, ██████████, Instytut Arcana, Kraków, styczeń 2018;
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, ██████████, Instytut Arcana, Kraków, grudzień 2017;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, ██████████, Instytut Arcana, Kraków, grudzień 2017;
- Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, ██████████, Instytut Arcana, Kraków, styczeń 2018;
- Uzupelnienia analiz Instytutu Arcana do wniosków o objęcie refundacją produktu Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250829 oraz Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250812.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	- Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250829; - Bortezom b Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250812
Kod ATC	L01XX32 (Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące)
Substancja czynna	bortezom b
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych
Dawkowanie*	<i>Terapia skojarzona z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP)</i> Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m ² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. po czym następuje 10-dniowy okres przerwy w dniach 12-21. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Zaleca się podanie sześciu cykli bortezom bu, chociaż pacjentom z potwierdzoną odpowiedzią w cyklu 6. można podać dodatkowo 2 cykle bortezom bu. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Następujące produkty lecznicze podaje się dożylnie w dniu 1. każdego trzytygodniowego cyklu leczenia bortezom bem: rytuksymab w dawce 375 mg/m ² , cyklofosfamid w dawce 750 mg/m ² i doksorubicyna w dawce 50 mg/m ² . Prednizon podaje się doustnie w dawce 100 mg/m ² w dniach 1., 2., 3., 4. i 5. każdego cyklu leczenia bortezom bem. Leczenie produktem leczniczym Bortezomib Zentiva należy przerwać na początku jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego stopnia ≥ 3 . (z wyłączeniem neuropatii) lub toksycznego działania na układ krwiotwórczy stopnia ≥ 3 . Ponadto, gdy bortezomib podaje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek tych produktów w razie toksyczności zgodnie z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.
Droga podania	Dożylnie lub podskórnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bortezomib jest inh bitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci. Bortezomib jest wysoce selektywnym związkiem dla proteasomu. W stężeniach 10 μ mol/l bortezom b nie hamuje żadnego z wielu różnych receptorów i badanych proteaz. Jest jednocześnie ponad 1 500 razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano in vitro. Wykazano, że bortezomib rozłącza się z połączenia z proteasomem w czasie okresu półtrwania t _{1/2} wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest odwracalne. Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B [ang. nuclear factor kappa B (NF-kB)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-kB jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływania między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku bortezom b wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z m krośrodowiskiem szp ku.

Źródło: ChPL Bortezomib Zentiva [data dostępu: 12.04.2018 r.]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Procedura zdecentralizowana, urząd wydający pozwolenie: URPL Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.11.2015 r. (nr pozwolenia: 22836 dla 1 mg i 22837 dla 3,5 mg), ważne do 29.11.2020 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> Bortezom b Zentiva jest wskazany 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. Produkt leczniczy Bortezomib Zentiva 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. Produkt leczniczy Bortezomib Zentiva 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. Produkt leczniczy Bortezomib Zentiva w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.
Status leku sierocego	nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	nie dotyczy

Źródło: ChPL Bortezomib Zentiva, <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32863>, <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33053> [data dostępu: 16.04.2018 r.]

Bortezomib jest dostępny na receptę w USA, został zarejestrowany po raz pierwszy w 2003 r. Rejestracja obejmuje szpiczaka mnogiego i **chłoniaka z komórek płaszczą, ale pod warunkiem otrzymania co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia.**

Źródło: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=205004> [data dostępu 16.04.2018 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Bortezomib nie był jeszcze przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Substancja ta była oceniana w innych wskazaniach, takich jak szpiczak mnogi, ostra białaczka limfoblastyczna, makroglobulinemia Waldenströma; złośliwa choroba immunoproliferacyjna, nieokreślona oraz amyloidozą.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku	
	Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach chemioterapii	
Poziom odpłatności	Bezpłatnie	
Grupa limitowa	Istniejąca, „1054.0, Bortezomib”	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie zaproponowano RSS.	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest zgodna z zarejestrowaną.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępowaniem okresy remisji stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi ok. 5-6 lat (w zeszłej dekadzie ok. 3 lat).

Aktualnie rozpoznaje się dwa typy MCL o różnym przebiegu, co odzwierciedla ich odmienną patogenezę. Postać klasyczna MCL charakteryzuje się brakiem lub nieznaczną mutacją genu IGTV oraz zajęciem węzłów chłonnych i innych narządów pozawęzłowych. Ten typ MCL może przekształcić się w agresywne postaci blastoidną lub pleomorficzną. Z kolei postać MCL, która odznacza się mutacją w obrębie genu IGTV i zajęciem krwi obwodowej, śledziony, szpiku bądź innych narządów pozawęzłowych, bez zajęcia węzłów chłonnych (ang. leukemic nonnodal MCL) ma charakter indolentny i przebiega zwykle łagodniej, choć również może przekształcić się w formę agresywną. Typ indolentny stanowi ok. 15% rozpoznań wśród wszystkich MCL, a przeżycie pacjentów wynosi zwykle od 5 do 12 lat. Dodatkowo, wyróżnia się również przedinwazyjną postać MCL (ang. in situ mantle cell neoplasia; ISMCN), odznaczającą się niewielkim ryzykiem klinicznym: powolnym przebiegiem oraz niskim ryzykiem proliferacji.

MCL zwykle rozpoznawany jest późno, w fazie uogólnionego zajęcia węzłów chłonnych, śledziony, szpiku i krwi obwodowej, choć zmiany masywne występują rzadko, a chorzy są w dobrym ogólnym stanie sprawności.

Klasyfikacja

Według klasyfikacji chłoniaków WHO z 2008 r. chłoniaki z komórek płaszczka należą do grupy nowotworów wywodzących się z limfocytów B, zbudowanych z jednorodnych, małych lub średnich komórek z nieregularnym jądrem, które nie tworzą ośrodków rozmnażania oraz naciekają strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania.

Wg dziesiątej wersji ICD-10 (WHO 2016) chłoniak z komórek płaszczka znajduje się w kategorii chłoniaków niegrudkowych (ang. non-follicular) i jest osobną jednostką opisaną w kodzie C83.1. W wersji polskiej z 2008 r. nie występuje jednak termin „chłoniak z komórek płaszczka”, a w kodzie C83.1 opisany jest chłoniak nieziarniczy rozlany (C83) z małych komórek z wpuklonym jądrem (C83.1). Podobnie, w polskiej wersji klasyfikacji w kodzie C85.7 zawarte są inne, określone postacie chłoniaka nieziarniczego: złośliwa (siatkowico-śródnabłonkowa i siatkowica) oraz mikroglioma; w wersji oryginalnej WHO z 2016 r. kod C85.7 obejmuje inne, określone postacie chłoniaków nieziarniczych, lecz ich nie wyszczególnia, jak wersja polska. Można jedynie przypuszczać, że większość przypadków MCL w Polsce jest klasyfikowana do kodu C85.7, ponieważ tylko w przypadku zaklasyfikowania chorego do tego kodu możliwe jest rozliczenie podania rytuksymabu, który jest często stosowany w rozważanej jednostce chorobowej. Potwierdzają to opinie ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię (patrz rozdział 3.3 *Liczebność populacji wnioskowanej*).

Chłoniak z komórek płaszczka jest sklasyfikowany w rejestrze Orphanet jako choroba rzadka (kod: ORPHA52416).

Źródło: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN (data dostępu: 09.05.2018 r.)

Epidemiologia

Chłoniak z komórek płaszczą stanowi około 6-9% (są źródła, które podają szerszy przedział: 5-10%) wszystkich chłoniaków nieziarnicznych w krajach Europy Zachodniej. Według różnych źródeł, roczna zapadalność na MCL wynosi 1-2/100 000 do 2-3/100 000 i ma tendencję wzrostową. MCL obserwuje się najczęściej wśród osób w średnim i starszym wieku; mediana w chwili rozpoznania to 68 lat. Choroba częściej występuje u mężczyzn (stosunek zachorowań M:K=3-4:1).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (2010) udział chłoniaków nieziarnicznych w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi ok. 2% u obu płci. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w roku 2015 zarejestrowano 3 301 zachorowania na te nowotwory (ICD-10 C82-C85, C96). Przyjmując, że chłoniak z komórek płaszczą stanowi 5-10% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych można oszacować, iż spośród wszystkich zachorowań na NHL w roku 2015, 165-330 osób stanowili pacjenci z rozpoznaniem chłoniaka z komórek płaszczą.

Źródło: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2015.pdf (data dostępu: 09.05.2018 r.)

Rokowanie

Rokowanie zależy w znacznej mierze od oceny stanu sprawności pacjenta (np. według WHO/ECOG), a w mniejszym stopniu od oceny stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), ponieważ w momencie rozpoznania u większości chorych stwierdza się stopień III lub IV. W badaniu Hoster 2008 zaobserwowano, że szczególną wartość dla określenia rokowania mają 4 czynniki: wiek, stopień sprawności, aktywność LDH i liczba leukocytów w μl . Na ich bazie powstało narzędzie do określenia rokowania w MCL: indeks MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), który najdokładniej prognozuje rokowanie w MCL. Przeżycie całkowite chorych na MCL charakteryzuje się dużą zmiennością i jest zależne głównie od kategorii ryzyka według MIPI oraz typu nowotworu. Mediana przeżycia dla wszystkich MCL zawiera się w przedziale 3-7 lat; w przypadku typu indolentnego wzrasta do 5-12 lat.

Rozpoznanie

W chłoniakach nieziarnicznych ostateczne rozpoznanie opiera się wyłącznie na wynikach badania histologicznego całego zmienionego chorobowo węzła chłonnośnego lub fragmentu zajętego narządu wewnętrznego. W diagnozie MCL wymagane jest użycie metod immunohistochemicznych w celu wykrycia antygenów charakterystycznych dla dojrzałych limfocytów B. W przypadkach trudnych diagnostycznie, dodatkowo stosuje się badania cytogenetyczne oraz molekularne.

Rozpoznanie uzupełnia się o ocenę stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), określenie czynników rokowniczych (według indeksu MIPI) oraz określenie stanu sprawności (np. według WHO/ECOG) w celu dobrania odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Leczenie

MCL uznaje się za chorobę nieuleczalną, o charakterze nawrotowym, w przebiegu której obserwuje się rozwój oporności, a okresy remisji są coraz krótsze. Nie istnieje powszechnie akceptowany schemat postępowania terapeutycznego.

Wybór leczenia początkowego zależy od wieku chorego, chorób współistniejących, możliwości uzyskania krwiotwórczych komórek macierzystych i zastosowania auto-HCT.

W przypadku chorych, u których MCL został rozpoznany w stopniu I, dobre efekty daje radioterapia lub radioterapia skojarzona z chemioterapią, niemniej jednak przypadki tak wczesnych rozpoznań zdarzają się bardzo rzadko.

W chorobie zaawansowanej u chorych w dobrym stanie sprawności i poniżej 65 roku życia można rozważyć indukcję remisji za pomocą immunochemioterapii wielolekowej, zawierającej między innymi rytuksymab i cytarabinę, a następnie konsolidację i przeprowadzenie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. W przypadku chorych niezakwalifikowanych do przeszczepu, można zastosować schematy wielolekowe, takie jak R-CHOP czy R-Hyper-CVAD. W przypadku pacjentów starszych i/lub w gorszym stanie sprawności, można zastosować mniej obciążający schemat, jak na przykład BR, R-CVP lub rytuksymab w monoterapii.

W przypadku pierwszego i kolejnych nawrotów, leczenie ma charakter paliatywny, a jego celem powinno być zapewnienie pacjentowi jak najwyższej jakości życia.

Źródło: Szczeklik 2017, Walewski 2013, Warzocha 2015


3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Szczegółowe dane dotyczące oszacowania populacji wnioskowanej znajdują się w rozdz. 6.1.2 niniejszej AWA.

Klasyfikacja do kodu ICD

Aktualna, międzynarodowa wersja klasyfikacji ICD-10 WHO z 2016 r. posiada kod dedykowany chłoniakowi z komórek płaszczka – „C83.1. Mantle Cell Lymphoma”¹. Natomiast w obowiązującej w Polsce wersji klasyfikacji ICD-10 (wersja z 2008 r.) brak jest kodu dedykowanego pacjentom z chłoniakiem z komórek płaszczka, w związku z czym pacjenci z MCL są klasyfikowani do jednego z dwóch kodów: **C83.1** (Chłoniak nieziarniczny rozlany, z małych komórek z wpuklonym jądrem (rozlany)) lub **C85.7** (Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego). Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, do którego kodu klasyfikowani są pacjenci w praktyce klinicznej, do 5 ekspertów. W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane odpowiedzi.

Tabela 5. Opinie ekspertów dotyczące klasyfikacji pacjentów z MCL do kodu ICD-10

	W jaki sposób sprawozdawani są pacjenci z rozpoznaniem MCL? Jaki odsetek wśród pacjentów z rozpoznaniem C83.1 stanowią chorzy z MCL? A jaki jest odsetek takich chorych wśród pacjentów z rozpoznaniem C85.7?
Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak	„Są to wyłącznie chorzy z rozpoznaniem C85.7”
	„C83.1 raczej się nie stosuje do rozpoznania chłoniaka z komórek płaszczka. W chwili obecnej prawie w 100% ten typ chłoniaka klasyfikuje się jako C85.7”
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski	„Chorzy na MCL powinni być sprawozdani z zastosowaniem kodu C85.7 i tak są sprawozdawani w Centrum Onkologii – Instytucie. Kod C83.1 odnosi się do chłoniaków DLBCL, a pacjenci z tym rozpoznaniem powinni być leczeni w ramach programu lekowego.”

Dane KRN

Tabela 6. Liczba zachorowań oraz zgonów w Polsce - kod ICD-10: C85 (wraz z rozszerzeniami) oraz ogólnie chłoniaki nieziarniczne (C82-85, C96) – na tej drugiej grupie bazował wnioskodawca wybierając punkt wyjścia do szacowania populacji

Rozpoznanie	Płeć	2012		2013		2014		2015	
		Liczba zachorowań	Liczba zgonów	Liczba zachorowań	Liczba zgonów	Liczba zachorowań	Liczba zgonów	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
C85* (wraz z rozszerzeniami)	K	361	361	323	390	400	399	429	374
	M	379	373	381	481	414	544	418	435
NHL** (C82-85, C96)	K	1501	806	1406	793	1662	816	1663	914
	M	1557	808	1572	943	1666	998	1638	956

K – kobiety; M – mężczyźni, NHL – chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodgkin Lymphoma)

* Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/raporty/>

** źródło: Raporty roczne Nowotwory złośliwe w Polsce 2012-2015 http://onkologia.org.pl/publ_kacje/

Dane NFZ

Informacje uzyskane z NFZ na temat liczby pacjentów kwalifikowanych do kodu ICD-10: C85.7 (jako rozpoznanie główne) przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) z rozpoznaniem wg ICD-10: C85.7 (określone u pacjentów jako rozpoznanie główne) w latach 2012-2017 (z podziałem na lata oraz łącznie) [źródło: dane NFZ otrzymane pismem znak DGL.4450.85.2018 2018.23552.PD z dnia 20.04.2018 r.]

Rok	liczba pacjentów (ICD-10: C85.7)
2012 r.	2 025
2013 r.	2 556
2014 r.	3 091
2015 r.	3 698
2016 r.	4 301
2017 r.	4 901

¹ ICD-10 Version: 2016 <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C83.1> (data dostępu: 30.04.2018 r.)

Łącznie*	10 362*
-----------------	---------

* łączna wartość za lata 2012-2017 jest mniejsza niż suma poszczególnych lat ze względu na uwzględnienie w łącznej wartości wyłącznie niepowtarzających się numerów PESEL

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 4 z nich, z czego 1 nie została dopuszczona do dalszego procedowania ze względu na konflikt interesów.

W zapytaniu do ekspertów populacja została już uszczegółowiona zgodnie z wnioskowanym wskazaniem (patrz tabela poniżej), jednak możliwe że eksperci odnosili się ogólnie do chłoniaka z komórek płaszczka.

Tabela 8. Liczba chorych z MCL na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak	„4000”	„700”	„50%”
[REDAKOWANE]	„5-7% wśród NHL”	„1:100000”	
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski	„1500”	„250”	„120”*

* prawdopodobnie jest to liczba nie odsetek.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE);
- Guidelines International Network (GIN);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 26.04-02.05.2018 r. Uwzględniono jedynie rekomendacje praktyki klinicznej odnośnie leczenia **chłoniaka z komórek płaszczka**.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013 (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) Polska	Rekomendacja wymienia bortezomib wśród nowych leków o udokumentowanej aktywności u chorych na MCL: „Nowymi lekami o udokumentowanej aktywności u chorych na MCL są także: bortezomib , temsyrolimus (inhibitor szlaku mTOR) i lenalidomid” (wytyczne nie precyzują linii leczenia).
NICE 2018 (National Institute for Health and Care Excellence) Wielka Brytania	Bortezomib jest rekomendowany, zgodnie z rejestracją, jako opcja dla wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.
ESMO 2017 (European Society for Medical Oncology) Europa	Rekomendacja wymienia następujące schematy leczenia w pierwszej linii w zależności od stanu pacjenta:


	Pacjenci młodzi (≤65 lat)	Pacjenci starsi (> 65 lat)	Pacjenci osłabieni przez wszelkie dodatkowe dolegliwości i/lub zabiegi (ang. compromised patients)
	R-CHOP, wysokie dawki Ara-C	R-CHOP, BR-CAP , BR, R-BAC	Najlepsza terapia wspomagająca? R-chlorambucyl BR (zmniejszona dawka) R-CVP
	ASCT Podtrzymanie rytuksymabem	Podtrzymanie rytuksymabem	
<p>ASCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, BR – bendamustyna + rytuksymab</p> <p>Bazując na badaniu Robak 2015, rekomendacje wspominają o osiągnięciu prawie podwójnej mediany PFS przez skojarzenie bortezomibu (BR-CAP) względem schematu R-CHOP. ESMO podkreśla jednak wystąpienie znacznej trombocytopenii podczas terapii bortezomibem.</p>			
<p>NCCN 2018 (National Comprehensive Cancer Network) Stany Zjednoczone</p>	<p>Schemat BR-CAP (VR-CAP) jest wymieniony jako jeden z preferowanych schematów w leczeniu indukcyjnym w przypadku chłoniaków mniej agresywnych. Obok niego wymieniane (preferowane) schematy to: BR, R-CHOP, lenalidomid + rytuksymab, zmodyfikowany schemat rytuksymab-HyperCVAD (u pacjentów powyżej 65 r.ż.) [kategoria 2A]. Dodatkowo rekomendowanym schematem jest RBAC [kategoria 2B].</p>		
	Kategoria dowodów	Definicja	
	Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	
	Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	
	Kategoria 2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	
Kategoria 3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.		

Wszystkie rekomendacje wymieniają schemat BR-CAP zawierający bortezomib jako opcję w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów z MCL (PTOK 2013 nie precyzuje linii leczenia). Rekomendacja ESMO 2017 wymienia schemat z bortezomibem jako opcję dla starszych pacjentów, skuteczniejszą od R-CHOP, ale zwraca uwagę na ryzyko wystąpienia trombocytopenii. NCCN 2018 wymienia BR-CAP jako opcję w przypadku chłoniaków mniej agresywnych.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 4 opinie, z których 1 nie została dopuszczona do dalszego procedowania ze względu na konflikt interesów.

Tabela 10. Aktualnie stosowane technologie medyczne - opinie otrzymane przez Agencję

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne / odsetek pacjentów stosujących aktualnie		
Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak	R-CHOP – 75%	RB – 25%	Ibrutinib – 0%
	R-CHOP/R-DHAP – ~60%	RB – ~40%	
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski	R-CHOP + leczenie podtrzymujące rytuksymabem – 70%	RB – 30%	

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.32), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w **rozpoznaniu C85.7** są substancje czynne wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w kodzie ICD-10: C85.7 na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r.

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym			
Asparaginasum	Asparaginase	1001.0, Asparaginasum	bezpłatne
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord	1115.0, Bendamustyna	bezpłatne
	Bendamustine Actavis		
	Bendamustine Glenmark		
	Bendamustine Intas		
	Bendamustine Kabi		
	Bendamustine STADA		
	Bendamustine Zentiva		
	Levact		
Bleomycin sulphate	Bleomedac	1003.0, Bleomycinum	bezpłatne
Carboplatinum	Carbomedac	1005.0, Carboplatinum	bezpłatne
	Carboplatin – Ebewe		
	Carboplatin Accord		
	Carboplatin Pfizer		
Chlorambucilum	Leukeran	1099.0, Chlorambucilum	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin Teva	1008.0, Cisplatinum	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe		
	Cisplatinum Accord		
Cladribinum	Biodribin	1009.0, Cladribinum	bezpłatne
Cyclophosphamidum	Endoxan	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	bezpłatne
		1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	
Cytarabinum	Alexan	1011.1, Cytarabinum	bezpłatne
	Cytarabine Kabi		
	Cytosar		
	DepoCyte	1011.2, Cytarabinum depocyte	
Dacarbazinum	Detimedac	1012.0, Dacarbazinum	bezpłatne
Doxorubicinum	Adriblastina PFS	1014.1, Doxorubicinum	bezpłatne
	Doxorubicin – Ebewe		
	Doxorubicin medac		
	Doxorubicinum Accord		
	Myocet	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	bezpłatne
Epirubicinum	Epimedac	1015.0, Epirubicinum	bezpłatne
	Epirubicin – Ebewe		
	Epirubicin Accord		
	Episindan		
	Farmorubicin PFS		
Etoposidum	Etoposid - Ebewe	1016.0, Etoposidum	bezpłatne
	Etoposid Actavis		
	Etopozyd Accord		
Fludarabinum	Fludara Oral	1017.2, Fludarabinum p.o.	bezpłatne
	Fludarabine Accord	1017.1, Fludarabinum inj	

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
	Fludarabine Actavis		
	Fludarabine Teva		
Gemcitabinum	Gemcit	1020.0, Gemcitabinum	bezpłatne
	Gemcitabinum Accord		
	Gemsol		
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva	1021.0, Hydroxycarbamidum	bezpłatne
	Hydroxyurea medac		
Idarubicin	Zavedos	1022.0, Idarubicinum	bezpłatne
Ifosfamidum	Holoxan	1023.0, Ifosfamidum	bezpłatne
Interferonum alfa-2A	Roferon-a	1024.2, Interferonum alfa recombinatum 2a	bezpłatne
Melphalanum	Alkeran	1098.0, Melphalanum	bezpłatne
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS	1027.0, Mercaptopurinum	bezpłatne
Methotrexatum	Methotrexat – Ebewe	1028.2, Methotrexatum inj.	bezpłatne
		1028.3, Methotrexatum p.o.	bezpłatne
	Trexan	1028.3, Methotrexatum p.o.	bezpłatne
Mitoxantronum	Mitoxantron Accord	1141.0, Mitoxantronum	bezpłatne
	Mitoxantron-Ebewe		
Pegasparagasum	Oncaspar	1033.0, Pegasparagasum	bezpłatne
Plerixaforum	Mozobil	1126.0, Pleryksafor	bezpłatne
Rituximabum	MabThera	1035.0, Rituximabum	bezpłatne
Thiotepum	Tepadina	1037.0, Thiotepa	bezpłatne
Tioguaninum	Lanvis	1100.0, Tioguaninum	bezpłatne
Vinblastinum	Vinblastin-Richter	1040.0, Vinblastinum	bezpłatne
Vincristinum	Vincristine Teva	1041.0, Vincristinum	bezpłatne
	Vincristin-Richter		

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Uwzględnione w analizie		
Schemat R-CHOP	<ul style="list-style-type: none"> - Wytyczne kliniczne polskie: Tak - Wytyczne kliniczne zagraniczne: Tak - Rejestracja URPL lub EMA: Tak <ul style="list-style-type: none"> - Aktualna praktyka: Tak - Refundacja w Polsce: Tak* 	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Ekspert, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, również wskazali schemat R-CHOP jako najczęściej stosowaną opcję leczenia w populacji ocenianej.</p> <p>Schemat RB jest stosowany raczej w przypadku przeciwwskazań do antracyklin.</p>

* „poszczególne składowe schematu R-CHOP są refundowane w leczeniu pacjentów z chłoniakami. Ponieważ klasyfikacja chłoniaka MCL w polskiej klasyfikacji ICD-10 nie jest sprecyzowana, refundacja substancji ze schematu R-CHOP klasyfikowana jest najczęściej do wskazania opisanego kodem 85.7.”

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populacja dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą (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.	-
Interwencja	Produkt leczniczy Bortezom b 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.	Wnioskodawca nie doprecyzował dawkowania i schematu podawania, co zostało uzupełnione po wezwaniu do uzupełnienia wymagań minimalnych.
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).	Wnioskodawca nie doprecyzował dawkowania i schematu podawania, co zostało uzupełnione po wezwaniu do uzupełnienia wymagań minimalnych.
Punkty końcowe	<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); <ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji (TTP); • czas do następnej terapii przeciwchłoniakowej (TNT); • długość okresu bez leczenia (TFI); • całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR); • wskaźnik pełnej odpowiedzi (CR/CRu); <ul style="list-style-type: none"> • 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; <ul style="list-style-type: none"> • utrata pacjentów z badania. 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.	Pominięto istotny klinicznie punkt końcowy jakim jest jakość życia chorych.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • 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	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne <10 pacjentów).	
Inne kryteria	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.	-

W ramach analizy poszerzonej zdecydowano się uwzględnić również dane dotyczące skuteczności praktycznej, a także dodatkowe informacje odnośnie bezpieczeństwa.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wyszukiwanie doniesień naukowych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego przeprowadzono w następujących bazach danych:

- Medline przez PubMed;
- Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
- EMBASE;
- serwisach internetowych:
 - NICE (National Institute for Health and Care Excellence);
 - CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);
 - EMA (European Medicines Agency);
 - FDA (Food and Drug Administration);
 - URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych);
- rejestrach badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrial.gov>;
 - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez wnioskodawcę 1 września 2017 r. Słowa kluczowe połączono prawidłowo operatorami Boole'a. Uwagę zwraca, że w bazie EMBASE zastosowano filtr ograniczający odnalezione publikacje do badań na ludziach, co mogło negatywnie wpłynąć na czułość strategii (w wyniku użycia filtra nastąpił spadek liczby rekordów z 1471 do 520).

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli publikację *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*, która zawiera jednak tylko analizę post-hoc do głównego badania analizy LYM-3002.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne - badanie LYM-3002 (Robak 2015) - badające skuteczność bortezomibu skojarzonego z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP) w porównaniu z schematem R-CHOP (w którym zamiast bortezomibu podawana jest winkrystyna) u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka stopnia II, III i IV, którzy nie są rozważani jako kandydaci do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Badanie LYM-3002 było badaniem randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym i prospektywnym. Badanie przeprowadzono w 128 ośrodkach w 28 krajach: w Europie (w tym w Polsce), Azji, Ameryce Północnej oraz Ameryce Południowej, a przede wszystkim w Rosji i Chinach. Randomizację w stosunku 1:1 przeprowadzono metodą permutowanych bloków, z komputerowo wygenerowanym schematem przydziału pacjentów do poszczególnych grup. Zastosowano stratyfikację ze względu na stadium choroby i międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (IPI, International Prognostic Index). Łącznie zrandomizowano 487 pacjentów: 243 do grupy

BR-CAP i 244 do grupy R-CHOP. Mediana wieku wynosiła 66 lat. Większość (ponad 70%) badanych stanowili mężczyźni. Pacjentom podano 6 do 8 cykli leczenia (18 do 24 tygodni) w zależności od odpowiedzi udokumentowanej w cyklu 6 (jeżeli odpowiedź stwierdzono po raz pierwszy dopiero w tym momencie możliwe było podanie 2 kolejnych cykli leczenia)². Około 80% pacjentów w obu grupach ukończyło leczenie. Mediana okresu obserwacji wyniosła 40 miesięcy (39,4 miesiące w grupie BR-CAP oraz 40,3 miesiące w grupie R-CHOP). Średni czas leczenia to 17,6 tygodni w grupie otrzymującej BR-CAP oraz 16,1 tygodni w grupie R-CHOP.

W grupie BR-CAP **wyższy był odsetek pacjentów z lepszym stanem sprawności wg ECOG** (46% ze stanem 0, podczas gdy w grupie R-CHOP było to 35%). Pacjentów ze stanem sprawności 1 było 42% w grupie BR-CAP oraz 52% w grupie R-CHOP. Ze stanem sprawności 2 chorych było po 13% w obu grupach. Rozkład pacjentów był równomierny biorąc pod uwagę IPI oraz stadium choroby (patrz tabela 15). Wśród typów histologicznych przeważał typ guzkowy (46% w grupie BR-CAP oraz 41% w grupie R-CHOP). **Niewielu pacjentów miało związane ze złym rokowaniem typ blastoidalny** (11% w ramieniu BR-CAP i 12% w ramieniu R-CHOP).

Ponad 80% uczestniczących pacjentów (84% w grupie BR-CAP oraz 83% w grupie R-CHOP) nie kwalifikowało się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych ze względów medycznych, ale w badaniu uczestniczyło **80 pacjentów, którzy do przeszczepienia się kwalifikowali**, ale nie był on u nich rozważany ze względu na brak dostępności lub względy społeczno-ekonomiczne (w grupie BR-CAP było 16% takich pacjentów, a w grupie R-CHOP 17%). **Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, bortezomib ma być refundowany dla pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia.**

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez niezależną komisję. Analizę intention-to-treat (ITT) zachowano dla pierwszorzędownego punktu końcowego, ale nie dla punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie. Populacja, w której oceniano odpowiedź na leczenie obejmuje chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, mieli w punkcie wyjścia co najmniej jedną zmianę mierzalną (>1,5 cm w najdłuższej przekątnej i >1,0 cm w najkrótszej przekątnej) i jest dla nich dostępny co najmniej 1 wynik badania przeprowadzonego przez niezależną komisję po ocenie wyjściowej a przed rozpoczęciem kolejnej linii leczenia przeciwchłoniakowego.

Dokładną charakterystykę badania i populacji badanej zawarto w tabelach poniżej.

² Zgodnie z ChPL zaleca się podanie 6 cykli, chociaż pacjentom z potwierdzoną odpowiedzią w cyklu 6 można podać dodatkowo 2 kolejne cykle.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>LYM-3002 [Robak 2015]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development and Millennium Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe (28 krajów w Europie, Azji, Ameryce Północnej i Południowej, w tym Polska), prospektywne, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartą</p> <p>Czas obserwacji (miesiące): 40 miesięcy (39,4 miesiące w grupie BR-CAP oraz 40,3 miesiące w grupie R-CHOP)</p> <p>Typ analizy: analiza skuteczności - ITT dla pierwszorzędownego punktu końcowego, dla punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie „response-evaluated population”, tj. populacja, w której pacjenci przyjęli co najmniej jedną dawkę leku, mieli w punkcie wyjścia co najmniej jedną zmianę mierzalną (>1,5 cm w najdłuższej przekątnej i >1,0 cm w najkrótszej przekątnej) i jest dla nich dostępny co najmniej 1 wynik badania przeprowadzonego przez niezależną komisję po ocenie wyjściowej a przed rozpoczęciem kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego; analiza bezpieczeństwa – mITT (pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku)</p> <p>Ocena w skali Cochrane Collaboration: wysoka (6/7)</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat; diagnoza MCL w stadium II, III lub IV, na podstawie histologii i ekspresji cykliny D1 (w połączeniu z CD20 i CD5) lub potwierdzonej translokacji t(11;14); co najmniej jedna zmiana mierzalna; brak wcześniejszego leczenia z powodu MCL; niekwalifikowanie się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych potwierdzone przez lekarza prowadzącego i badacza; stan sprawności ≤2 wg ECOG; całkowita liczba neutrofilii ≥1 500 komórek/μL; liczba płytek krwi ≥100 000 komórek/μL; ALAT/AspAT ≤3 x górna granica normy; bilirubina całkowita ≤2 x górna granica normy; klirens kreatyniny ≥20 mL/min; upływ roku od menopauzy lub skuteczna antykoncepcja. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie bortezomibem; wcześniejsze leczenie antyneoplastyczne (w tym nieskonjugowane przeciwciała), terapia eksperymentalna lub radioterapia, radioimmunokoniugaty lub immunotoksyny; wcześniejsze przyjęcie doksorubicyny w dawce przekraczającej 150 mg/m²; neuropatia obwodowa lub ból neuropatyczny stopnia 2 lub gorszy; poważna operacja chirurgiczna na 2 tygodnie przed randomizacją; diagnoza lub leczenie nowotworu innego niż MCL w okresie roku poprzedzającego randomizację lub diagnoza nowotworu przy radiograficznym lub biochemicznym potwierdzeniu obecności choroby resztkowej. Nie wykluczano pacjentów z całkowicie wyciętym rakiem podstawnomórkowym skóry, rakiem płaskonabłonkowym skóry lub nowotworem miejscowym; aktywna infekcja skórna; zakażenie wirusem HIV; aktywne zapalenie wątroby typu B; ciężkie choroby współtowarzyszące (niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA, frakcja wyrzutowa lewej komory serca <50%, choroba wrzodowa, niekontrolowana cukrzyca, śródmiąższowe choroby płuc); ciężkie zaburzenia psychiczne mogące mieć wpływ na udział w badaniu. <p>Pacjenci mogli przyjmować inne leczenie niezwiązane z MCL, jak i leczenie wspomagające np. zapobiegające nudnościom. Przez cały okres badania możliwe było podawanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów w celu zapobiegania neutropenii.</p>	<p><u>Pierwszorzędowny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowity odsetek odpowiedzi odsetek odpowiedzi całkowitych czas do uzyskania odpowiedzi czas trwania odpowiedzi radiologicznej oraz odpowiedzi całkowitej czas do progresji choroby czas do kolejnego leczenia przeciwnowotworowego czas bez leczenia przeżycie całkowite bezpieczeństwo

		<p>Liczebność populacji: N=487 schemat: rytuksymab 375 mg/m² dożylnie w dniu 1 cyklofosfamid 750 mg/m² dożylnie w dniu 1 doksorubicyna 50 mg/m² dożylnie w dniu 1 bortezomib 1,3 mg/m² dożylnie w dniu 1, 4, 8 oraz 11 prednizon 100 mg/m² doustnie od dnia 1 do 5 21-dniowego cyku (6 cykli), n=243 vs schemat identyczny z powyższym, ale zamiast bortezom bu winkrystyna 1,4 mg/m² (łącznie maksymalnie 2 mg), n=244</p> <p>Response-evaluated population: N=457, n=229 w grupie BR-CAP i n=228 w grupie R-CHOP</p> <p>Analiza bezpieczeństwa: N=482, n=240 w grupie BR-CAP i n=242 w grupie R-CHOP</p> <p>Utrata pacjentów z badania: 48 osób z ramienia BR-CAP (7 z powodu zgonu, 21 z powodu zdarzeń niepożądanych – 19 powiązanych i 2 niepowiązanych, 4 z powodu progresji choroby, 9 z powodu decyzji pacjenta, 3 z powodu nieotrzymania leczenia i 4 z innych względów); 45 osób z ramienia R-CHOP (12 z powodu zgonu, 17 z powodu zdarzeń niepożądanych – 14 powiązanych i 3 niepowiązanych, 5 z powodu progresji choroby, 6 z powodu decyzji pacjenta, 2 z powodu nieotrzymania leczenia i 3 z innych powodów).</p>	
--	--	---	--

Tabela 15. Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu LYM-3002 (populacja intention-to-treat)

Parametr		BR-CAP	R-CHOP	Łącznie
Mediana wieku, lata (zakres)		65 (26-88)	66 (34-82)	66 (26-88)
Podgrupa chorych ≥ 60 r.ż., n (%)		178 (73)	177 (73)	355 (73)
Mężczyźni, n (%)		178 (73)	182 (75)	360 (74)
Rasa, n (%)	biała	151 (62)	172 (71)	323 (66)
	azjatycka	88 (36)	68 (28)	156 (32)
	czarna i afroamerykańska	3 (1)	0	3 (<1)
	inna	1 (<1)	4 (2)	5 (1)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	111 (46)	85 (35)	196 (40)
	1	101 (42)	127 (52)	228 (47)
	2	31 (13)	31 (13)	62 (13)
	brakujący	0	1 (<1)	1 (<1)
Kategoria ryzyka IPI, n (%)	0-1 (niskie)	38 (16)	38 (16)	76 (16)
	2 (niskie-średnie)	75 (31)	71 (29)	146 (30)
	3 (wysokie-średnie)	84 (35)	88 (36)	172 (35)

	4-5 (wysokie)	46 (19)	47 (19)	93 (19)
Kategoria ryzyka MIPI, n (%)	niskie	76 (31)	70 (29)	146 (30)
	średnie	96 (40)	93 (38)	189 (39)
	wysokie	71 (29)	80 (33)	151 (31)
	brakujące	0	1 (<1)	1 (<1)
Stadium choroby, n (%)	II	12 (5)	16 (7)	28 (6)
	III	49 (20)	42 (17)	91 (19)
	IV	182 (75)	186 (76)	368 (76)
Podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej, n (%)		88 (36)	86 (35)	174 (36)
Zajęcie szpiku, n (%)		165 (68)	171 (70)	336 (69)
Umiejscowienie pozawęzłowe, n (%)		139 (57)	137 (56)	276 (57)
Typ histologiczny, n (%)	blastoidalny	25 (11)	28 (12)	53 (11)
	guzkowaty	109 (46)	97 (41)	206 (43)
Przyczyna niekwalifikowania się do przeszczepienia komórek macierzystych, n (%)	Wiek ≥ 60 r.ż. i/lub medyczne przeciwwskazanie do przeszczepienia	205 (84)	202 (83)	407 (84)
	Wiek < 60 r.ż. i przeszczepienie brany pod uwagę	38 (16)	42 (17)	80 (16)
Parametry hematologiczne, średnia	płytki krwi $\times 10^9/L$	190,7	217,7	204,2
	białe krwinki $\times 10^9/L$	10,85	12,74	11,80
	neutrofile $\times 10^9/L$	4,49	4,77	4,63
	limfocyty $\times 10^9/L$	5,16	5,51	5,34
	hemoglobina – g/L	123,4	120,8	123,0

Opis zastosowanych wskaźników

Tabela 16. Opis wskaźników zastosowanych w badaniach

Nazwa	Opis																																				
IPI	<p>Międzynarodowy Indeks Progностyczny (IPI, International Prognostic Index) opracowano na podstawie danych klinicznych chorych z chłoniakami wielkokomórkowymi rozlanymi dla każdej grupy wiekowej. W obserwacjach klinicznych potwierdzono przydatność rokowniczą IPI dla większości podtypów chłoniaków nieziarniczych, a dodatkowa analiza pozwoliła na jego uproszczenie dla chorych do 60 roku życia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Czynnik rokowniczy</th> <th>Parametr różnicujący</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek chorego</td> <td>≤ 60 lat vs. > 60 lat</td> </tr> <tr> <td>Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG</td> <td>< 2 vs. ≥ 2</td> </tr> <tr> <td>Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor</td> <td>I/II vs. III/IV</td> </tr> <tr> <td>Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka</td> <td>≤ 1 vs. > 1</td> </tr> <tr> <td>Aktywność LDH w surowicy</td> <td>≤ normy vs. > normy</td> </tr> <tr> <td>Grupy ryzyka</td> <td>Liczba obciążających czynników</td> </tr> <tr> <td>Małego</td> <td>≤ 1</td> </tr> <tr> <td>Pośrednio małego</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Pośrednio dużego</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Dużego</td> <td>≥ 4</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Międzynarodowy Indeks Progностyczny dla chorych ≤ 60. r.ż.</td> </tr> <tr> <td>Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG</td> <td>< 2 vs. ≥ 2</td> </tr> <tr> <td>Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor</td> <td>I/II vs. III/IV</td> </tr> <tr> <td>Aktywność LDH w surowicy</td> <td>≤ normy vs. > normy</td> </tr> <tr> <td>Grupy ryzyka</td> <td>Liczba obciążających czynników</td> </tr> <tr> <td>Małego</td> <td>≤ 1</td> </tr> <tr> <td>Dużego</td> <td>≥ 2</td> </tr> </tbody> </table> <p>ECOG — Eastern Cooperative Study Group; LDH — dehydrogenaza mleczanowa</p> <p>Źródło: PTOK 2013</p>	Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący	Wiek chorego	≤ 60 lat vs. > 60 lat	Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 2 vs. ≥ 2	Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	I/II vs. III/IV	Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤ 1 vs. > 1	Aktywność LDH w surowicy	≤ normy vs. > normy	Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników	Małego	≤ 1	Pośrednio małego	2	Pośrednio dużego	3	Dużego	≥ 4	Międzynarodowy Indeks Progностyczny dla chorych ≤ 60. r.ż.		Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 2 vs. ≥ 2	Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	I/II vs. III/IV	Aktywność LDH w surowicy	≤ normy vs. > normy	Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników	Małego	≤ 1	Dużego	≥ 2
	Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący																																			
	Wiek chorego	≤ 60 lat vs. > 60 lat																																			
	Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 2 vs. ≥ 2																																			
	Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	I/II vs. III/IV																																			
	Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤ 1 vs. > 1																																			
	Aktywność LDH w surowicy	≤ normy vs. > normy																																			
	Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników																																			
	Małego	≤ 1																																			
	Pośrednio małego	2																																			
	Pośrednio dużego	3																																			
	Dużego	≥ 4																																			
	Międzynarodowy Indeks Progностyczny dla chorych ≤ 60. r.ż.																																				
	Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 2 vs. ≥ 2																																			
	Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	I/II vs. III/IV																																			
	Aktywność LDH w surowicy	≤ normy vs. > normy																																			
	Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników																																			
	Małego	≤ 1																																			
	Dużego	≥ 2																																			
	MIPI	<p>Na podstawie 4 niezależnych czynników rokowniczych, ustalonych na podstawie badań kontrolowanych German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) i European MCL Network (EMCLN), opracowano wzór wskaźnika rokowniczego dla chorych na MCL (MIPI, Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), pozwalający wyodrębnić 3 znaczące klinicznie grupy ryzyka.</p> <p>Wartość tego wskaźnika można obliczyć, korzystając z kalkulatora dostępnego pod adresem http://www.european-mcl.net/en/clinical_mipi.php. Skategoryzowaną wersję uproszczoną przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punktacja</th> <th>Wiek</th> <th>ECOG PS</th> <th>LDH/ULN (jm./l)</th> <th>WBC (g/l)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>< 50</td> <td>0–1</td> <td>< 0,67</td> <td>< 6,7</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>50–59</td> <td>–</td> <td>0,67–0,99</td> <td>6,7–9,999</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>60–69</td> <td>2–4</td> <td>1,0–1,49</td> <td>10,0–14,999</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>≥ 70</td> <td>–</td> <td>≥ 1,5</td> <td>≥ 15,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG PS — stopień sprawności według ECOG; LDH/ULN — iloraz wartości aktywności dehydrogenazy mleczanowej i jej górnej granicy normy; WBC — liczba leukocytów</p> <p>Suma punktów: 0–3: niskie ryzyko; 4–5: średnie ryzyko; 6–11: wysokie ryzyko.</p> <p>Źródło: PTOK 2013</p>	Punktacja	Wiek	ECOG PS	LDH/ULN (jm./l)	WBC (g/l)	0	< 50	0–1	< 0,67	< 6,7	1	50–59	–	0,67–0,99	6,7–9,999	2	60–69	2–4	1,0–1,49	10,0–14,999	3	≥ 70	–	≥ 1,5	≥ 15,0										
Punktacja		Wiek	ECOG PS	LDH/ULN (jm./l)	WBC (g/l)																																
0		< 50	0–1	< 0,67	< 6,7																																
1		50–59	–	0,67–0,99	6,7–9,999																																
2		60–69	2–4	1,0–1,49	10,0–14,999																																
3		≥ 70	–	≥ 1,5	≥ 15,0																																

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Wnioskodawca zidentyfikował 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);
- 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. 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.”








Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- dane z badania LYM-3002 dotyczące istotnego klinicznie punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego są niedojrzałe; nie raportowano też wyników odnośnie jakości życia chorych;
- w badaniu stosowano suboptymalne leczenie – w praktyce klinicznej zalecane jest stosowanie leczenia podtrzymującego rytuksymabem, na co zwraca uwagę również ekspert kliniczny Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski. Dotyczy to jednak ramienia interwencji jak i komparatora;
- w badaniu uczestniczyło 16% pacjentów medycznie kwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych (ale nierozważanych do jego przeprowadzenia), niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem;
- w grupie BR-CAP wyższy był odsetek pacjentów z lepszym stanem sprawności wg ECOG (46% ze stanem 0, podczas gdy w grupie R-CHOP było to 35%). Pacjentów ze stanem sprawności 1 było 42% w grupie BR-CAP oraz 52% w grupie R-CHOP. W przypadku stanu sprawności 2, rozkład pacjentów był zrównoważony;
- zgodnie z kryteriami wykluczenia do badania nie byli włączani pacjenci z neuropatią obwodową, którą uznaje się za zdarzenie niepożądane klinicznego zainteresowania. W badaniu neuropatię obwodową stwierdzono u zbliżonego odsetka pacjentów (30% w ramieniu interwencji i 29% w ramieniu komparatora), ale w ramieniu interwencji więcej było zdarzeń tego typu stopnia ≥ 3 . (8% vs 4%);
- większości wyników nie analizowano z zachowaniem ITT;
- niewielu pacjentów miało związany ze złym rokowaniem typ blastoidalny (11% w ramieniu BR-CAP i 12% w ramieniu R-CHOP). Nie analizowano tej kwestii dalej w ramach analizy podgrup;
- tylko około 30% uczestników badania zrekrutowano w Unii Europejskiej i Ameryce Północnej, znaczna ich liczba pochodziła zaś z Rosji i Chin. Biorąc pod uwagę, że chorobowość MCL zależy od regionu geograficznego, jak również różny jest standard opieki medycznej, przenoszalność wyników na populację polską może być ograniczona, choć w badaniu uczestniczyły również polskie ośrodki;
- efekty uzyskane w badaniu mogą być trudne do potwierdzenia w rzeczywistej praktyce klinicznej, gdzie – inaczej niż w badaniu – badanie tomografii komputerowej wykonuje się dopiero w przypadku pojawienia się objawów choroby. Badanie tomograficzne wykonywano w badaniu co 2 cykle w trakcie leczenia i co 6 lub 8 tygodni w trakcie follow-up.

Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu LYM-3002 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badania LYM-3002 na podstawie Cochrane Handbook

Ryzyko błędu systematycznego	LYM-3002
Proces randomizacji	Niskie ryzyko 
Ukrycie kodu alokacji	Niskie ryzyko 
Zaślepienie pacjentów i personelu	Wysokie ryzyko 
Zaślepienie oceny wyników	Niskie ryzyko 
Kompletność danych	Niskie ryzyko 
Selektywne raportowanie wyników	Niskie ryzyko 
Inne	Niskie ryzyko 

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W analizie nie wykonywano syntezy ilościowej wyników w postaci metaanalizy ponieważ do AKL włączono tylko jedno badanie RCT LYM-3002.

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

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla 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.

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

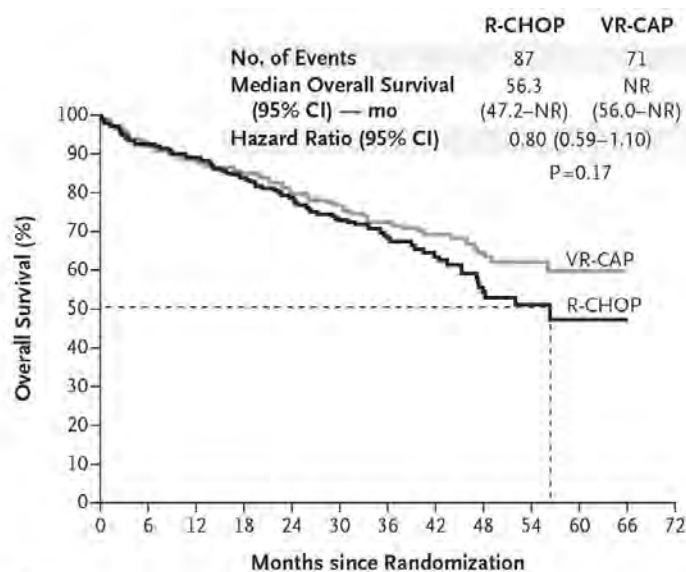
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przeżycie całkowite i jakość życia chorych

W badaniu LYM-3002 wyniki odnośnie istotnego klinicznie punktu końcowego, tj. **przeżycia całkowitego (OS)** są niedojrzałe. Na podstawie analizy pośredniej (interim analysis) przeprowadzonej przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy, wystąpiło 71 zgonów w ramieniu BR-CAP a 87 w ramieniu R-CHOP; mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w przypadku interwencji (95% CI: 56 miesięcy – nie osiągnięta), a w przypadku komparatora wynosiła 56,3 miesięcy (95% CI: 47,2 miesięcy - nie osiągnięta). Wynik HR jest nieistotny statystycznie, HR=0,80 (95% CI: 0,59-1,10; p=0,17). Krzywe Kaplana-Meier’a przedstawia rycina poniżej.



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
R-CHOP	244	214	204	192	177	141	100	70	43	21	7	0	0
VR-CAP	243	212	200	191	171	140	100	75	52	28	8	1	0

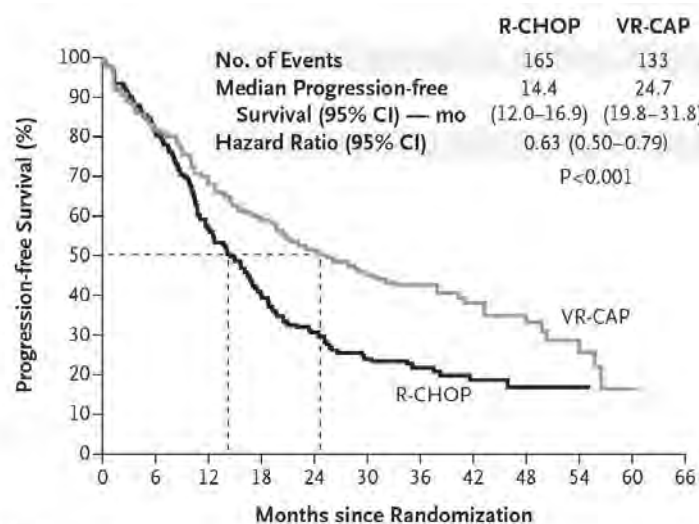
Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meier'a dla przeżycia całkowitego (populacja ITT)

Odsetek chorych żyjących w roku 4 wyniósł 64% (95% CI: 56-71) w ramieniu interwencji i 54% (95% CI: 45-62) w ramieniu komparatora.

Brak w badaniu LYM-3002 danych odnośnie jakości życia chorych.

Inne punkty końcowe

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania LYM-3002 było **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** w ocenie niezależnej komisji. W momencie analizy, progresji lub zgonu doświadczyło 133 pacjentów z grupy interwencji i 165 z grupy komparatora; mediana przeżycia całkowitego wynosiła 24,7 miesiący dla VR-CAP (95% CI: 19,8-31,8) oraz 14,4 miesiący dla R-CHOP (95% CI: 12,0-16,9). Ryzyko progresji choroby w przypadku stosowania interwencji zostało obniżone o 37% względem komparatora dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 40 miesiący (HR=0,63; 95% CI: 0,50-0,79; p<0,001 – wynik jest istotny statystycznie). Krzywe Kaplana-Meier'a przedstawia rycina poniżej.

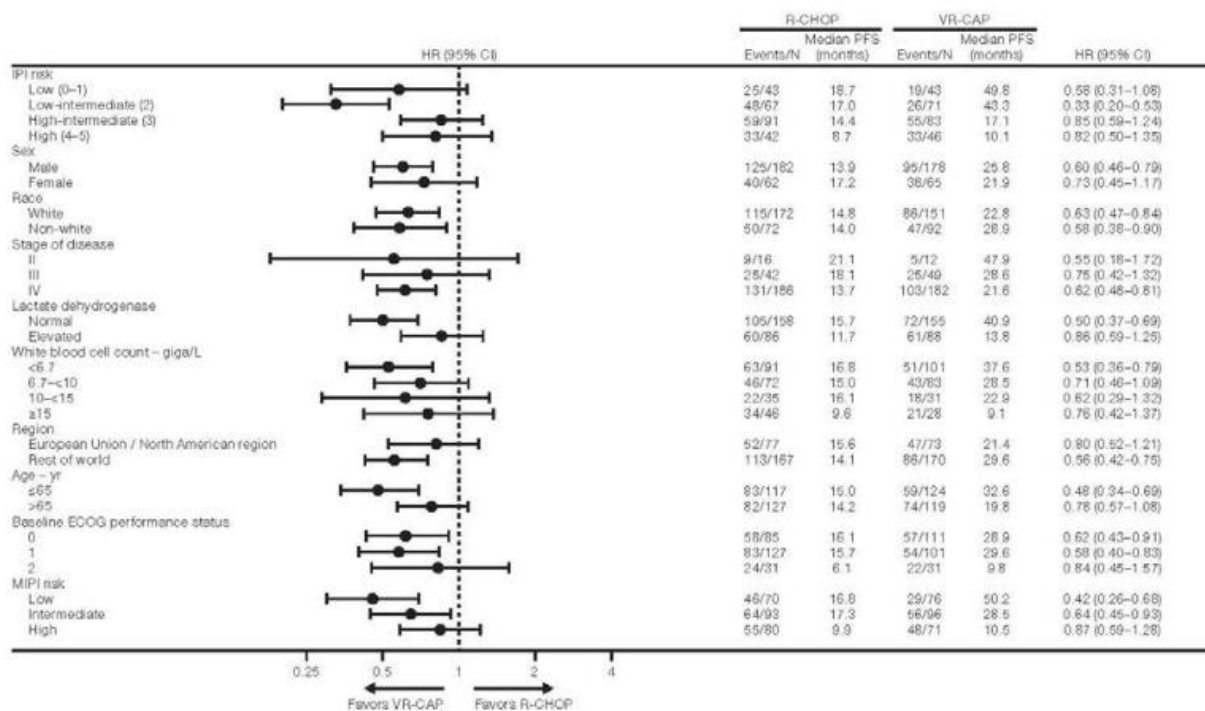


No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
R-CHOP	244	181	116	79	55	36	22	16	9	3	0	0
VR-CAP	243	187	146	122	94	66	42	28	17	8	1	0

Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meier'a dla przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (populacja ITT)

Analiza wykonana przez badaczy była bardziej korzystna dla interwencji i zgodnie z jej wynikami mediana PFS wynosiła 30,7 miesięcy dla BR-CAP (95% CI: 25,1-37,3) oraz 16,1 miesięcy dla R-CHOP (95% CI: 14,0-18,4); HR=0,51 (95% CI: 0,41-0,65; p<0,001).

Analiza podgrup w wykonaniu niezależnej komisji (patrz rycina poniżej) wykazała spójność wyników na korzyść interwencji, lecz nie wszystkie są istotne statystycznie i można zaobserwować, że wyniki są lepsze wśród pacjentów młodszych i w lepszym początkowym stanie zdrowia (biorąc pod uwagę wskaźnik IPI, MIPI czy stan sprawności wg ECOG). Potwierdzają takie wnioski wyniki analiz post-hoc przedstawionych w publikacji Verhoef 2017 (szczegółowe wyniki przedstawiono w uzupełnieniach wnioskodawcy). Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że osiągnięty wynik jest gorszy w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej (HR=0,80; 95% CI: 0,52-1,21) w zestawieniu z wynikiem analizy podstawowej czy resztą świata.



Rycina 3. Analiza dla przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (populacja ITT)

Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 18. Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych

Parametr	Interwencja	N (liczba ocenianych pacjentów)	n (%)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	Wartość p
Odpowiedź na leczenie* (overall response) w ocenie niezależnej komisji	BR-CAP	229	211 (92)	1,03 (0,97-1,09)	-	0,325
	R-CHOP	228	204 (89)			
Całkowita (kompletna) odpowiedź na leczenie** (complete response) w ocenie niezależnej komisji	BR-CAP	229	122 (53)	1,28 (1,05-1,56)^	9 (5-40)	0,014
	R-CHOP	228	95 (42)			

* odpowiedź na leczenie – 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

^ wartości podane w publikacji to 1,29 (95% CI: 1,07-1,57; p=0,007), ale obliczenia własne Agencji potwierdzają wynik wskazany przez wnioskodawcę.

Nie było różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencją a komparatorem w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wykazano natomiast istotny statystycznie wzrost prawdopodobieństwa (o 28%) uzyskania całkowitej

(kompletnej) odpowiedzi na leczenie w przypadku stosowania interwencji zamiast komparatora, a wartość NNT wskazuje, że konieczne jest leczenie 9 pacjentów schematem BR-CAP zamiast R-CHOP przez 40 miesięcy aby uzyskać jeden dodatkowy efekt w postaci wystąpienia całkowitej (kompletnej) odpowiedzi na leczenie.

Wyniki w ocenie badacza są dostępne w analizie wnioskodawcy.

Tabela 19. Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych typu czas do zdarzenia

Parametr		Interwencja	N (liczba ocenianych pacjentów)	Mediana, miesiące (95% CI)	HR (95% CI)	Wartość p
Czas do wystąpienia odpowiedzi w ocenie niezależnej komisji		BR-CAP	229	1,4 (bd)	1,54 (1,26-1,89)	<0,001
		R-CHOP	228	1,6 (bd)		
Czas trwania odpowiedzi w ocenie niezależnej komisji	Wśród pacjentów z odpowiedzią	BR-CAP	211	36,5 (26,7-46,7)	Nie oszacowano	bd
		R-CHOP	204	15,1 (12,5-17,0)		
	Wśród pacjentów z kompletną, całkowitą odpowiedzią	BR-CAP	122	42,1 (30,7-49,1)	Nie oszacowano	bd
		R-CHOP	95	18,0 (14,0-23,4)		
Czas do wystąpienia progresji		BR-CAP	243	30,5 (bd)	0,58 (0,45-0,74)	<0,001
		R-CHOP	244	16,1 (bd)		
Czas do następnego leczenia przeciwnowotworowego		BR-CAP	243	44,5 (bd)	0,50 (0,38-0,65)	<0,001
		R-CHOP	244	24,8 (bd)		
Czas wolny od leczenia		BR-CAP	240	40,6 (bd)	0,50 (0,38-0,65)	<0,001
		R-CHOP	242	20,5 (bd)		

Wykazano istotną statystycznie korzyść z leczenia BR-CAP zamiast R-CHOP w przypadku czasów do wystąpienia odpowiedzi, do wystąpienia progresji, następnego leczenia przeciwnowotworowego oraz czasu wolnego od leczenia, który może być punktem końcowym ważnym dla pacjentów.

Wyniki w ocenie badacza są dostępne w analizie wnioskodawcy.

W momencie końcowej analizy danych z badania, 82 pacjentów (34%) z ramienia interwencji i 132 pacjentów (54%) z ramienia komparatora otrzymało kolejną linię leczenia, w tym odpowiednio 32 (39%) i 67 (51%) otrzymało dwie lub więcej linii leczenia.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie LYM-3002

Populację włączoną do analizy bezpieczeństwa stanowili chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (mITT).

Tabela 20. Ocena bezpieczeństwa dla porównania BR-CAP vs R-CHOP w leczeniu MCL (badanie LYM-3002) - zdarzenia niepożądane ogółem [Robak 2015]. Okres obserw.: 39,4 m-cy dla BR-CAP i 40,3 m-cy dla R-CHOP

Parametr		Interwencja	n (%)	N	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	p
Zdarzenia niepożądane ogółem	dowolny stopień	BR-CAP	238 (99%)	240	2,00 (0,36; 11,02)	-	0,426
		R-CHOP	238 (98%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	223 (93%)	240	2,29 (1,25; 4,21)	13 (8; 46)	0,007
		R-CHOP	206 (85%)	242			
	ciężkie	BR-CAP	90 (38%)	240	1,42 (0,97; 2,07)	-	-
		R-CHOP	72 (30%)	242			
prowadzące do przerwania leczenia	BR-CAP	21 (9%)	240	1,27 (0,65; 2,47)	-	0,072	
	R-CHOP	17 (7%)	242				
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	dowolny stopień	BR-CAP	231 (96%)	240	1,82 (0,79; 4,20)	-	0,162
		R-CHOP	226 (93%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	219 (91%)	240	2,58 (1,49; 4,46)	10 (6; 21)	<0,001
		R-CHOP	194 (80%)	242			

	ciężkie	BR-CAP	78 (32%)	240	1,85 (1,22; 2,79)	9 (6; 26)	0,003
		R-CHOP	50 (21%)	242			
	prowadzące do przerwania leczenia	BR-CAP	19 (8%)	240	1,40 (0,69; 2,86)	-	0,356
		R-CHOP	14 (6%)	242			
Zgony w trakcie leczenia (do 30 dni od ostatniej dawki)	ogółem	BR-CAP	11 (5%)	240	0,78 (0,35; 1,76)	-	0,553
		R-CHOP	14 (6%)	242			
	z powodu zdarzeń niepożądanych	BR-CAP	8 (3%)	240	0,66 (0,27; 1,65)	-	0,374
		R-CHOP	12 (5%)	242			
	z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	BR-CAP	5 (2%)	240	0,71 (0,22; 2,28)	-	0,570
		R-CHOP	7 (3%)	242			

W badaniu LYM-3002 (Robak 2015) nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem liczby pacjentów, u których zaobserwowano zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia, zarówno ogółem jak i tych prowadzących 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 zarówno w przypadku AEs ogółem (OR = 2,29 (1,25; 4,21), p=0,007), jak i AEs związanych z leczeniem (OR = 2,58 (1,49; 4,46), p<0,001). W ramieniu BR-CAP wykazano także istotnie większą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR = 1,85 (1,22; 2,79), p=0,003).

W badaniu nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem liczby zgonów w trakcie leczenia.

Tabela 21. Ocena bezpieczeństwa dla porównania BR-CAP vs R-CHOP w leczeniu MCL (badanie LYM-3002) – poszczególne zdarzenia niepożądane [Robak 2015]. Okres obserw.: 39,4 m-cy dla BR-CAP i 40,3 m-cy dla R-CHOP

Parametr		Interwencja	n (%)	N	OR (95% CI)*	NNH (95% CI)*	p*
Hematologiczne zdarzenia niepożądane							
Neutropenia	dowolny stopień	BR-CAP	211 (88%)	240	2,62 (1,62; 4,24)	7 (5; 14)	<0,001
		R-CHOP	178 (74%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	203 (85%)	240	2,71 (1,74; 4,21)	6 (5; 10)	<0,001
		R-CHOP	162 (67%)	242			
Trombocytopenia	dowolny stopień	BR-CAP	173 (72%)	240	11,0 (7,18; 16,87)	2 (2; 3)	<0,001
		R-CHOP	46 (19%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	136 (57%)	240	21,30 (11,72; 38,69)	2 (2; 3)	<0,001
		R-CHOP	14 (6%)	242			
Anemia	dowolny stopień	BR-CAP	122 (51%)	240	1,75 (1,21; 2,51)	8 (5; 21)	0,003
		R-CHOP	90 (37%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	37 (15%)	240	1,15 (0,69; 1,92)	-	0,579
		R-CHOP	33 (14%)	242			
Leukopenia	dowolny stopień	BR-CAP	120 (50%)	240	1,60 (1,12; 2,30)	9 (5; 37)	0,011
		R-CHOP	93 (38%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	105 (44%)	240	1,87 (1,29; 2,73)	7 (5; 18)	0,001
		R-CHOP	71 (29%)	242			
Limfopenia	dowolny stopień	BR-CAP	74 (31%)	240	2,93 (1,84; 4,64)	6 (5; 10)	<0,001
		R-CHOP	32 (13%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	67 (28%)	240	4,08 (2,40; 6,92)	6 (4; 9)	<0,001
		R-CHOP	21 (9%)	242			
Gorączka neutropeniczna	dowolny stopień	BR-CAP	41 (17%)	240	1,26 (0,77; 2,07)	-	0,359
		R-CHOP	34 (14%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	36 (15%)	240	1,12 (0,67; 1,86)	-	0,669
		R-CHOP	33 (14%)	242			
Zdarzenie żołądkowo-jelitowe							

Biegunka	dowolny stopień	BR-CAP	73 (30%)	240	4,37 (2,61; 7,33)	5 (4; 7)	<0,001
		R-CHOP	22 (9%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	12 (5%)	240	2,49 (0,87; 7,19)	-	0,091
		R-CHOP	5 (2%)	242			
Zaparcie	dowolny stopień	BR-CAP	60 (25%)	240	1,79 (1,14; 2,82)	11 (7; 48)	0,012
		R-CHOP	38 (16%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	1 (<1%)	240	0,50 (0,05; 5,57)	-	0,575
		R-CHOP	2 (1%)	242			
Mdłości	dowolny stopień	BR-CAP	59 (25%)	240	2,06 (1,29; 3,30)	10 (6; 26)	0,003
		R-CHOP	33 (14%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	1 (<1%)	240	3,02 (0,12; 74,20)	-	0,498
		R-CHOP	0	242			
Zakażenie lub zarażenie							
Jakiegokolwiek zakażenie lub zarażenie	dowolny stopień	BR-CAP	143 (60%)	240	1,71 (1,19; 2,46)	8 (5; 23)	0,004
		R-CHOP	112 (46%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	51 (21%)	240	1,71 (1,06; 2,76)	14 (7; 122)	0,029
		R-CHOP	33 (14%)	242			
Zapalenie płuc	dowolny stopień	BR-CAP	28 (12%)	240	2,00 (1,04; 3,85)	19 (10; 294)	0,038
		R-CHOP	15 (6%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	17 (7%)	240	1,60 (0,73; 3,49)	-	0,237
		R-CHOP	11 (5%)	242			
Zaburzenia układu nerwowego							
Neuropatia obwodowa nie sklasyfikowana gdzie indziej*	dowolny stopień	BR-CAP	73 (30%)	240	1,10 (0,74; 1,62)	-	0,647
		R-CHOP	69 (29%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	18 (8%)	240	1,88 (0,85; 4,16)	-	0,119
		R-CHOP	10 (4%)	242			
Obwodowa neuropatia czuciowa	dowolny stopień	BR-CAP	54 (22%)	240	1,17 (0,76; 1,82)	-	0,474
		R-CHOP	48 (20%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	12 (5%)	240	2,07 (0,76; 5,61)	-	0,152
		R-CHOP	6 (2%)	242			
Inne							
Gorączka	dowolny stopień	BR-CAP	70 (29%)	240	2,28 (1,46; 3,57)	8 (5; 16)	<0,001
		R-CHOP	37 (15%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	8 (3%)	240	1,63 (0,53; 5,07)	-	0,395
		R-CHOP	5 (2%)	242			
Zmęczenie	dowolny stopień	BR-CAP	56 (23%)	240	1,26 (0,82; 1,95)	-	0,295
		R-CHOP	47 (19%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	15 (6%)	240	2,62 (1,00; 6,88)	-	0,05
		R-CHOP	6 (2%)	242			
Kaszel	dowolny stopień	BR-CAP	49 (20%)	240	2,85 (1,63; 4,96)	9 (6; 17)	<0,001
		R-CHOP	20 (8%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	3 (1%)	240	7,11 (0,37; 137,75)	-	0,194
		R-CHOP	0	242			
Zmniejszenie apetytu	dowolny stopień	BR-CAP	46 (19%)	240	2,26 (1,32; 3,86)	11 (7; 30)	0,003
		R-CHOP	23 (10%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	2 (1%)	240	1,01 (0,14; 7,22)	-	0,993
		R-CHOP	2 (1%)	242			
Astenia	dowolny stopień	BR-CAP	38 (16%)	240	1,56 (0,92; 2,67)	-	0,102
		R-CHOP	26 (11%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	7 (3%)	240	3,61 (0,74; 17,53)	-	0,112
		R-CHOP	2 (1%)	242			

Obrzęk obwodowy	dowolny stopień	BR-CAP	37 (15%)	240	1,58 (0,92; 2,72)	-	0,097
		R-CHOP	25 (10%)	242			
	stopień≥3	BR-CAP	1 (<1%)	240	1,01 (0,06; 16,22)	-	0,995
		R-CHOP	1 (<1%)	242			

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

Odnotowano statystycznie istotną **większą częstość** występowania następujących hematologicznych zdarzeń niepożądanych w ramieniu BR-CAP (w dowolnym stopniu ciężkości): **neutropenii** (OR = 2,62 [1,62; 4,24], p<0,001), **trombocytopenii** (OR = 11,0 [7,18; 16,87], p<0,001), **anemii** (OR = 1,75 [1,21; 2,51], p=0,003), **leukopenii** (OR = 1,60 [1,12; 2,30], p=0,011) i **limfopenii** (OR = 2,93 [1,84; 4,64], p<0,001). Ponadto wykazano istotnie większą częstość występowania w ramieniu BR-CAP: **neutropenii** (OR = 2,71 [1,74; 4,21], p<0,001), **trombocytopenii** (OR = 21,30 [11,72; 38,69], p<0,001), **leukopenii** (OR = 1,87 [1,29; 2,73], p=0,001) i **limfopenii** (OR = 4,08 [2,40; 6,92], p<0,001) w 3 lub wyższym stopniu ciężkości.

Spośród pozostałych, wymienionych w publikacji Robak 2015 zdarzeń niepożądanych, **większą częstość** występowania w schemacie BR-CAP wykazano dla: **biegunki** (OR = 4,37 [2,61; 7,33], p<0,001), **zaparc** (OR = 1,79 [1,14; 2,82], p=0,012), **mdłości** (OR = 2,06 [1,29; 3,30], p=0,003), **jakiegokolwiek zakażeń i zarażeń** (OR = 1,71 [1,19; 2,46], p=0,004 dla dowolnego stopnia nasilenia i OR = 1,71 [1,06; 2,76], p=0,029 dla stopnia ciężkości ≥ 3), **zapalenia płuc** (OR = 2,00 [1,04; 3,85], p=0,038), **gorączki** (OR = 2,28 [1,46; 3,57], p<0,001), **kaszlu** (OR = 2,85 [1,63; 4,96], p<0,001) oraz **zmniejszenia apetytu** (OR = 2,26 [1,32; 3,86], p=0,003).

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

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

Brak danych odnośnie efektywności praktycznej.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Bortezomib Zentiva

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii bortezomibem obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, niedokrwistość, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, pólpassiec i ból mięśni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (dla wskazania: chłoniak z komórek płaszczka)

Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do < 1/10), niezbyt często (> 1/1 000 do < 1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 22. Działania niepożądane według częstości występowania [ChPL Bortezomib Zentiva, data dostępu 27.04.2018 r.]. Przedstawione poniżej działania niepożądane stwierdzone w badaniu LYM-3002 występujące u $\geq 1\%$ pacjentów, z podobną lub większą częstością w ramieniu BR-CAP i z co najmniej możliwym lub prawdopodobnym związkiem przyczynowym ze składnikami terapii BR-CAP. Dołączono także działania niepożądane stwierdzone w ramieniu BR-CAP, które badacze uznali za co najmniej możliwe lub prawdopodobnie związane z bortezomibem na podstawie danych historycznych z badań szpiczaka mnogiego.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zapalenie płuc
	Często	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
	Niezbyt często	zakażenie WZW B, odoskrzelowe zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	trombocytopenia, neutropenia z gorączką, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia
	Niezbyt często	pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	nadwrażliwość
	Niezbyt często	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie apetytu
	Często	hipokaliemia, nieprawidłowa glikemia, hiponatremia, cukrzyca, retencja płynów
	Niezbyt często	zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Często	zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja, nerwoból
	Często	neuropatie, neuropatia ruchowa, utrata świadomości (w tym omdlenie), encefalopatia, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, zawroty głowy, zaburzenia smaku, neuropatia autonomiczna
	Niezbyt często	brak równowagi układu autonomicznego
Zaburzenia oka	Często	nieprawidłowe widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zaburzenie słuchu (w tym szumy)
	Niezbyt często	zawroty głowy, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie)
Zaburzenia serca	Często	migotanie serca (w tym przedsionków), arytmia, niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory), niedokrwienie mięśnia sercowego, dysfunkcja komór
	Niezbyt często	zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny)
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie, niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność, kaszel, czkawka
	Niezbyt często	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), zatorowość płucna, zapalenie płuc, nadciśnienie płucne, obrzęk płuc (w tym ostry)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności i wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej, zaparcia
	Często	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
	Niezbyt często	zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>Clostridium difficile</i>)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby)
	Niezbyt często	niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	zaburzenia włosów
	Często	świąd, zapalenie skóry, wysypka
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki	Często	skurcze mięśni, ból mięśniowo-kostny, ból kończyn

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka, zmęczenie, astenia
	Często	obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Często	hiperbilirubinemia, nieprawidłowy proteinogram, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała

Opis wybranych działań niepożądanych

Uczynienie wirusa półpaśca

Profilaktykę przeciwwirusową stosowano u 137 z 240 pacjentów (57%) w ramieniu BR-CAP. Częstość półpaśca w ramieniu BR-CAP wyniosła 10,7% u pacjentów niestosujących profilaktyki przeciwwirusowej w porównaniu z 3,6% u pacjentów, którzy stosowali profilaktykę przeciwwirusową.

Zakażenie i reaktywacja WZW B

Zakażenie HBV ze skutkiem śmiertelnym stwierdzono u 0,8% (n=2) pacjentów w grupie nieotrzymującej bortezomibu (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon; R-CHOP) oraz u 0,4% (n=1) pacjentów otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP). Całkowita częstość zakażeń WZW B była podobna u pacjentów w grupie BR-CAP lub R-CHOP (odpowiednio 0,8% vs 1,2%).

Neuropatia obwodowa w schematach złożonych

W poniższej tabeli przedstawiono częstość obwodowej neuropatii w schematach skojarzonych w badaniu LYM-3002, w którym bortezomib podawano razem z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP):

Tabela 23. Częstość obwodowej neuropatii w badaniu LYM-3002 wg toksyczności i przerwania leczenia z powodu neuropatii obwodowej [ChPL Bortezomib Zentiva]

Częstość neuropatii obwodowej (PN)	BR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
Wszystkie stopnie PN	30%	29%
≥ Stopień 2 PN	18%	9%
≥ Stopień 3 PN	8%	4%
Rezygnacja z leczenia z powodu PN	2%	<1%

BR-CAP = bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon; **R-CHOP** = rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon; **PN** = neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa obejmuje preferowane określenia: czuciowa neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa, ruchowa neuropatia obwodowa i czuciowo-ruchowa neuropatia obwodowa

Pacjenci w podeszłym wieku z MCL

42,9% pacjentów otrzymujących schemat BR-CAP było w wieku od 65 do 74 lat a 10,4% miało co najmniej 75 lat. Chociaż w drugiej grupie pacjentów oba schematy BR-CAP oraz R-CHOP były gorzej tolerowane, ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie BR-CAP wystąpiły u 68% chorych w porównaniu z 42% w grupie R-CHOP.

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.

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.

Przedawkowanie

U pacjentów przedawkowanie z zastosowaniem dawki ponad dwukrotnie większej niż zalecana wiązało się z nagłym wystąpieniem objawowego niedociśnienia i małopłytkowości oraz zgonem.

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.

Komunikaty URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejskiej Agencji Leków) i FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)

Zidentyfikowany Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan) dla produktu Bortezomib Zentiva, dostępny na stronie URPL, zawiera istotne informacje na temat bezpieczeństwa, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. RMP dotyczy wskazania szpiczak mnogi.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Bortezomib Zentiva „Istotne różnice w populacji pacjentów z MCL w porównaniu z pacjentami uczestniczącymi w badaniach szpiczaka mnogiego to o $\geq 5\%$ większa częstość hematologicznych działań niepożądanych (neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia), obwodowa czuciowa neuropatia, nadciśnienie, gorączka, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej i zaburzenia dotyczące włosów.”

Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania na podstawie RMP przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 24. Istotne zidentyfikowane ryzyko [RMP Bortezomib Zentiva]

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Ciężka choroba płuc (Ostra choroba płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków)	Ostra choroba płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków to pojęcie opisujące szereg różnych schorzeń z zajęciem śródmiąższu płuc, tj. tkanek i przestrzeni wokół pęcherzyków płucnych. Są to zaburzenia dotyczące płuc, które uniemożliwiają organizmowi uzyskanie wystarczającej ilości tlenu. U maksymalnie 1 na 1000 pacjentów stosujących bortezomib może się rozwinąć ostra naciekowa choroba płuc, której objawy mogą obejmować trudności z oddychaniem, duszność, duszność spoczynkową, spłycenie, utrudnienie lub zatrzymanie oddechu, świszczący oddech.	Bortezomibu nie należy podawać pacjentom z ciężką chorobą płuc.
Reakcje alergiczne (Ostra reakcja nadwrażliwości)	U maksymalnie 1 na 1000 pacjentów stosujących bortezomib 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.	Bortezomibu nie należy stosować u osób uczulonych na bortezomib lub na jakkolwiek 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 bortezomib 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 unkał pozycji stojącej.
Niewydolność serca	Niewydolność serca jest zaburzeniem polegającym na niewystarczającym pompowaniu krwi przez serce, co prowadzi do zmniejszenia przepływu krwi, zastoju krwi w żyłach i płucach oraz innych zmian, które mogą jeszcze bardziej osłabić serce. Leczenie bortezomibem 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 bortezomibem (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 bortezomib może się pojawić hepatotoksyczność. Jej objawy, a więc również zakres uszkodzenia wątroby, zależą od wielkości narażenia. Łagodne uszkodzenie wątroby może powodować niewiele objawów, natomiast jej ciężkie uszkodzenie może ostatecznie prowadzić do niewydolności tego narządu. Objawy zaburzeń ze strony wątroby obejmują zażółcenie oczu i skóry (żółtaczkę) oraz zmiany aktywności enzymów wątrobowych oznaczanej w ramach badań krwi.	U pacjentów z zaburzeniami ze strony wątroby należy wykonywać regularne próby wątrobowe.

Półpasiec (Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca)	Półpasiec jest chorobą wirusową charakteryzującą się występowaniem bolesnej wysypki na skórze z pęcherzami na ograniczonym obszarze po jednej stronie ciała (lewej lub prawej), często o kształcie pasa. Półpasiec może się rozwinąć u maksymalnie 1 na 10 pacjentów stosujących bortezomib.	Zarówno pacjenci, jak i lekarze powinni prowadzić obserwację wczesnych objawów półpaśca.
Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, rodzaju krwinek białych, który zwalcza zakażenia (Neutropenia i neutropenia ze związanym z nią zakażeniem)	Bortezomib może spowodować zmniejszenie liczby krwinek białych (zwalczających zakażenia). Może ono wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów stosujących bortezomib. Zmniejszona liczba krwinek białych wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zakażenia.	Należy wykonywać regularne badania krwi przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia bortezomibem. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeżeli rozwinie się u niego gorączka lub pojawią się objawy zakażenia.
Uszkodzenie nerwu wzrokowego [Neuropatia nerwu wzrokowego i różnego stopnia pogorszenie wzroku (do utraty wzroku)]	Neuropatia nerwu wzrokowego oznacza uszkodzenie nerwu wzrokowego. Jej głównym objawem jest pogorszenie wzroku, z subtelnym rozmyciem kolorów w zajęтым oku, i inne zaburzenia widzenia. Neuropatia nerwu wzrokowego może się rozwinąć u maksymalnie 1 na 1000 pacjentów stosujących bortezomib.	Zaleca się ścisłą obserwację pacjentów pod kątem objawów pogorszenia wzroku.
Choroba worka otaczającego serce (Choroba osierdzia)	Osierdzie jest cienkim workiem tkankowym, który otacza serce. 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.	Bortezomibu nie należy podawać pacjentom z chorobą osierdzia.
Uszkodzenie nerwów w obrębie dłoni i stóp [Obwodowa neuropatia ruchowa (w tym porażenie mięśni)]	Leczenie bortezomibem bardzo często (u więcej niż 1 na 10 pacjentów) wiąże się z obwodową neuropatią ruchową, która najczęściej ma charakter czuciowy. Objawy obwodowej neuropatii ruchowej mogą obejmować nadwrażliwość czuciową, drętwienie lub uczucie pieczenia skóry, ból w obrębie rąk lub stóp spowodowany uszkodzeniem nerwów lub uczucie osłabienia. 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.	U pacjentów otrzymujących bortezom b w skojarzeniu z talidomidem należy rozważyć wczesne i regularne monitorowanie pod kątem objawów neuropatii pojawiającej się w trakcie leczenia, z oceną neurologiczną. 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.
Odwracalne zaburzenie ze strony mózgu [Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii: posteriori reversible encephalopathy syndrome-PRES)]	Zgłaszano przypadki wystąpienia odwracalnego zaburzenia ze strony mózgu, zwanego PRES, u maksymalnie 1 na 100 pacjentów leczonych bortezomibem. U osób z PRES mogą występować napady drgawkowe, wysokie ciśnienie tętnicze, bóle głowy, uczucie zmęczenia, splątanie, ślepotą lub inne zaburzenia widzenia. W celu potwierdzenia rozpoznania wykonuje się badania obrazowe mózgu, najkorzystniejszą metodą rezonansu magnetycznego.	U pacjentów, u których rozwinie się PRES, bortezomib należy odstawić.
Wysokie ciśnienie tętnicze w tętnicach płucnych (Nadciśnienie płucne)	Opisywano rzadkie przypadki (występujące u maksymalnie 1 na 1000 pacjentów) nadciśnienia płucnego u pacjentów otrzymujących bortezom b. Niektóre z tych zdarzeń były śmiertelne. Do objawów należą kaszel, duszność, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem.	Pacjenci powinni poinformować lekarza, jeśli wystąpią u nich kaszel, duszność, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem. U pacjentów, u których rozwinie się nadciśnienie płucne, bortezom b należy odstawić.
Zmniejszenie liczby płytek krwi i zaburzenia krwotoczne (Małopłytkowość i małopłytkowość ze związanym z nią krwawieniem)	Zmniejszenie liczby płytek krwi może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów stosujących bortezomib. Jeżeli liczba płytek stanie się bardzo mała, istnieje zwiększone ryzyko krwawienia, które może zwiększać podatność na tworzenie się siniaków lub na krwawienia bez widocznych urazów (np. krwawienia z jelit, żołądka, jamy ustnej i dziąseł lub krwawienia w mózgu lub z wątroby).	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.
Powikłania związane z rozpadem komórek nowotworowych (Zespół rozpadu guza: tumor lysis syndrome-TLS)	Ponieważ bortezomib jest lekiem cytotoksycznym i może szybko zabijać zmienione złośliwe komórki plazmatyczne, może wystąpić TLS. Zespół ten może wystąpić u maksymalnie 1 na 100 pacjentów stosujących bortezomib. Jest on powodowany rozkładem produktów umierających komórek. Prowadzi m.in. do zwiększenia stężenia potasu i fosforanów oraz zmniejszenia stężenia wapnia we krwi, a w konsekwencji do ostrej nefropatii moczaniowej i ostrej niewydolności nerek.	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. W razie pojawienia się TLS lekarz podejmie odpowiednie leczenie.

Tabela 25. Istotne potencjalne zagrożenia [RMP Bortezomib Zentiva]

Ryzyko	Dostępne dane, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko
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.
Błędy podania/wydania leku	<u>Instrukcja podawania podskórnego</u> 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 mózgowo-rdzeniowego (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 (<i>Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa, progressive multifocal leucoencephalopathy - PML</i>)	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.

Tabela 26. Istotne brakujące informacje [RMP Bortezomib Zentiva]

Ryzyko	Dostępne informacje
Drugie pierwotne nowotwory złośliwe w trakcie leczenia indukcyjnego deksametazonem i talidomidem	Istnieją niewystarczające informacje na temat rozwoju drugich pierwotnych nowotworów złośliwych w związku ze stosowaniem bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem. Należy dodać, że rozwój drugich pierwotnych nowotworów złośliwych stanowi potwierdzone ryzyko związane z leczeniem talidomidem.
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.

Źródło: <http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/Bortezomib-Zentiva-RMP.pdf> (data dostępu: 02.05.2018 r.)

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne - badanie LYM-3002 (Robak 2015) - badające skuteczność bortezomibu skojarzonego z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP) w porównaniu z schematem R-CHOP (w którym zamiast bortezomibu podawana jest winkrystyna) u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka stopnia II, III i IV, którzy nie są rozważani jako kandydaci do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (16% pacjentów medycznie kwalifikowało się do przeszczepu).

Skuteczność

W badaniu LYM-3002 wyniki odnośnie istotnego klinicznie punktu końcowego, tj. **przeżycia całkowitego (OS)** są niedojrzałe. Na podstawie analizy pośredniej (interim analysis) przeprowadzonej przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy, wystąpiło 71 zgonów w ramieniu BR-CAP a 87 w ramieniu R-CHOP; mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w przypadku interwencji (95% CI: 56 miesięcy – nie osiągnięta), a w przypadku komparatora wynosiła 56,3 miesięcy (95% CI: 47,2 miesięcy - nie osiągnięta). Wynik HR jest nieistotny statystycznie, HR=0,80 (95% CI: 0,59-1,10; p=0,17). Brak danych odnośnie jakości życia chorych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania LYM-3002 było **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** w ocenie niezależnej komisji. W momencie analizy, progresji lub zgonu doświadczyło 133 pacjentów z grupy interwencji i 165 z grupy komparatora; mediana przeżycia całkowitego wynosiła 24,7 miesięcy dla BR-CAP (95% CI: 19,8-31,8) oraz 14,4 miesięcy dla R-CHOP (95% CI: 12,0-16,9). Ryzyko progresji choroby w przypadku stosowania interwencji zostało obniżone o 37% względem komparatora dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy (HR=0,63; 95% CI: 0,50-0,79; p<0,001 – wynik jest istotny statystycznie).

Analiza podgrup wskazuje, że wyniki są lepsze wśród pacjentów młodszych i w lepszym początkowym stanie zdrowia (biorąc pod uwagę wskaźnik IPI, MIPI czy stan sprawności wg ECOG). Natomiast osiągnięty wynik jest gorszy w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej (HR=0,80; 95% CI: 0,52-1,21) w zestawieniu z wynikiem analizy podstawowej czy resztą świata.

Nie było różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencją a komparatorem w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wykazano natomiast istotny statystycznie wzrost prawdopodobieństwa (o 28%) uzyskania całkowitej (kompletnej) odpowiedzi na leczenie w przypadku stosowania interwencji zamiast komparatora.

Wykazano istotną statystycznie korzyść z leczenia BR-CAP zamiast R-CHOP w przypadku czasów do wystąpienia odpowiedzi, do wystąpienia progresji, następnego leczenia przeciwcłoniakowego oraz czasu wolnego od leczenia, który może być punktem końcowym ważnym dla pacjentów.

Bezpieczeństwo

W badaniu LYM-3002 (Robak 2015) nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem liczby pacjentów, u których zaobserwowano zdarzenia niepożądane (AEs) dowolnego stopnia, zarówno ogółem jak i tych prowadzących 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 zarówno w przypadku AEs ogółem, jak i AEs związanych z leczeniem. W ramieniu BR-CAP wykazano także istotnie większą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W badaniu nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem liczby zgonów w trakcie leczenia.

Odnotowano istotną statystycznie większą częstość występowania następujących hematologicznych zdarzeń niepożądanych w ramieniu BR-CAP (w dowolnym stopniu ciężkości): neutropenii, trombocytopenii, anemii, leukopenii i limfopenii. Ponadto wykazano większą częstość występowania w ramieniu BR-CAP: neutropenii, trombocytopenii, leukopenii i limfopenii w 3 lub wyższym stopniu ciężkości. Szczególnie wysokie ryzyko wystąpienia trombocytopenii (ponad 20-krotnie wyższe dla stopnia nasilenia ≥ 3) podkreślają również wytyczne ESMO 2017.

Pośród pozostałych, wymienionych w publikacji zdarzeń niepożądanych, większą częstość występowania w schemacie BR-CAP wykazano dla: biegunki, zaparc, mdłości, jakiegokolwiek zakażeń i zarażeń (zarówno dla dowolnego stopnia nasilenia jak i dla stopnia ciężkości ≥ 3), zapalenia płuc, gorączki, kaszlu oraz zmniejszenia apetytu.

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

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania **bortezomibu (w schemacie BR-CAP)** w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, w porównaniu ze **schematem R-CHOP**.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

BR-CAP (schemat zawierający: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, bortezomib i prednizon) vs R-CHOP (schemat zawierający: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon).

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) (perspektywa wspólna jest tożsama).

Horyzont czasowy

Dożywni (30 lat) [jako górną granicę wieku przyjęto 100 lat].

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W modelu wykonanym w programie MS Excel wyodrębniono trzy stany zdrowotne: „stan wyjściowy, brak progresji choroby” (ang. progression-free survival), „progresja choroby” (ang. progressive disease) oraz stan absorbujący – „zgon” (ang. death). Pacjenci w dowolnym stanie modelu (poza stanem „zgon”) narażeni są na ryzyko progresji, które wzrasta wraz z postępem choroby.

Prawdopodobieństwa przejść oszacowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania LYM-3002 (publikacja Robak 2015), określających przeżycie bez progresji choroby oraz przeżycie całkowite pacjentów z MCL leczonych schematami R-CHOP oraz BR-CAP. Wartości PFS i OS zostały sczytane z wykresów, następnie do każdej krzywej Kaplana-Meiera dopasowano krzywe parametryczne: wykładniczą, Weibulla, Gompertza, log-normalną, log-logistyczną oraz uogólnioną Gamma.

Najlepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera krzywa parametryczna (krzywa z najmniejszą wartością kryteriów AIC i BIC, przy założeniu spełnienia kryteriów oceny wizualnej dopasowania), posłużyła wyznaczeniu prawdopodobieństw przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w rozważanym horyzoncie czasowym dla analizowanych porównań (w ramach analizy wrażliwości rozważono drugie w kolejności najlepiej dopasowane krzywe).

Długość cyklu modelu wynosi 3 tygodnie (21 dni); zastosowano korektę połowy cyklu.

Instrument dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano RSS.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

W analizie przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjentów z MCL równą 1,79 m², a także średnią masę ciała równą 70,03 kg (zgodnie z badaniem LYM-3002 [publikacja Keep 2016]).

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania LYM-3002 [Robak 2015] wynosiła 66 lat, w związku z czym w modelu przyjęto 66 lat jako wiek początkowy.

Efektywność interwencji

Podstawowym źródłem danych o efektywności klinicznej schematu BR-CAP vs R-CHOP było badanie LYM-3002 bezpośrednio porównujące obydwie interwencje. Schemat chemioterapii wielolekowej R-CHOP obejmuje zastosowanie rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu. Chemioterapię R-CHOP z zastosowaniem bortezomibu zamiast winkrystyny określa się jako chemioterapię BR-CAP. Schemat dawkowania chemioterapii wielolekowych BR-CAP i R-CHOP jest zgodny z praktyką kliniczną i dawkowaniem przedstawionym w publikacji Robak 2015. W analizie podstawowej przyjęto maksymalną liczbę cykli jako 6, natomiast w analizie wrażliwości testowano 8 cykli (co jest zgodne z ChPL Bortezomib Zentiva – „zaleca się podanie sześciu cykli bortezomibu, chociaż pacjentom z potwierdzoną odpowiedzią w cyklu 6. można podać dodatkowo 2 cykle bortezomibu”). W badaniu zezwolono na podanie 2 dodatkowych cykli chorym, którzy odpowiedzieli na leczenie po raz pierwszy uzyskali dopiero w 6 cyklu, co zwiększyło ich szanse na skuteczność leczenia.

Dla ocenianej populacji korzystano z krzywych OS i PFS szczytanych z krzywych (za pomocą programu WebPlotDigitizer) z badania LYM-3002 (bezpośrednio porównującego leczenie za pomocą schematów R-CHOP oraz BR-CAP), do których w pakiecie statystycznym R dopasowywano krzywe parametryczne i dobrano:

- dla OS – rozkład gamma,
UWAGA: w publikacji Robak 2015 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy BR-CAP a R-CHOP (HR=0,80 (0,59-1,10)), dlatego wnioskodawca w modelu zdecydował się na przyjęcie jednej, wspólnej, uśrednionej krzywej OS dla obu analizowanych interwencji
- dla PFS – rozkład Weibulla (dla BR-CAP) oraz gamma (dla R-CHOP).

Użyteczności

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie publikacji Keep 2016 (dotyczącej badania LYM-3002). Zostały one uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D (ocena jakości życia pacjentów w każdym cyklu leczenia i podczas wizyty końcowej po 30 dniach od ostatniej dawki leku).³ Użyteczności w analizie podstawowej wynoszą: 0,764 dla stanu „wyjściowego, brak progresji choroby” oraz 0,693 dla stanu „progresja choroby”.

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości testował wartość wyjściową użyteczności w stanie bez progresji choroby powiększoną i pomniejszoną o 5% (założenie własne wnioskodawcy). Było to podyktowane ograniczeniem danych przedstawionych w analizie ekonomicznej Keep 2016 jakim jest brak podania miary rozrzutu. Dodatkowo została też uwzględniona w analizie wrażliwości wartość alternatywna: 0,607 dla stanu „progresja choroby”.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, w tym:

- koszty schematów chemioterapii (substancji stanowiących interwencję/komparator):
 - przy szacowaniu kosztów substancji czynnych uwzględniono poniższe warianty:
 - o ceny i udziały w rynku na podstawie komunikatów DGL NFZ – określone w AE jako „**cena efektywna**”,
 - o ceny leków z Obwieszczenia MZ, natomiast udziały w rynku na podstawie komunikatów DGL NFZ – „**cena maksymalna**”,
 - o ceny leków Bortezomib Zentiva (1 mg oraz 3,5 mg) na podstawie komunikatów DGL NFZ – „**koszt rzeczywisty**”,

³ Publikacje do badania LYM-3002 nie zawierają wyników odnośnie **jakości życia** chorych, jedynie publikacja Keep 2006, będąca analizą ekonomiczną, raportuje wartości **użyteczności** ustalone na podstawie przedmiotowego badania.

- zużycie leków dla poszczególnych schematów przyjęto zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w badaniu LYM-3002 (oraz zgodnie z ChPL Bortezomib Zentiva);
- w celu uwzględnienia redukcji dawkowania spowodowanej wystąpieniem działań niepożądanych wnioskodawca wykorzystał w analizie podstawowej dane o średniej względnej intensywności dawki (ang. Relative Dose Intensity, RDI) z suplementu do publikacji Robak 2015;
- w przypadku wystąpienia progresji choroby uwzględniono koszty drugiej linii leczenia, korzystając z danych przedstawionych w analizie ekonomicznej dla leku Imbruvica (AOTMiT AWA OT.4351.37.2016)⁴;
- koszty podania:
 - leczenie według schematu R-CHOP podawane jest zazwyczaj w ciągu jednego dnia przez wkłucie centralne, natomiast w przypadku schematu BR-CAP - bortezomib podaje się we wstrzyknięciu dożylnym dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. po czym następuje 10-dniowy okres przerwy w dniach 12-21;
- koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii:
 - założono, że monitorowanie pacjentów rozliczane będzie w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” raz na 1,5 miesiąca (3 razy; w ciągu 6 cykli: 2, 4 i 6 cykl leczenia);
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (stopień ≥ 3):
 - wnioskodawca uwzględnił „działania niepożądane, dla których wykazano istnienie statystycznie istotnych różnic w częstości występowania pomiędzy schematami BR-CAP i R-CHOP, ograniczając się wyłącznie do zdarzeń poważnych z klinicznego i kosztowego punktu widzenia, tj. stopnia 3. i 4.”;
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej z AWA dla leku Imbruvica (AOTMiT OT.4351.37.2016);
 - całkowity koszt zdarzeń niepożądanych oszacowano jako iloczyn odsetka pacjentów z danym zdarzeniem i jego kosztu;
 - przyjęto, że koszty leczenia działań niepożądanych zostają jednorazowo doliczone w pierwszym cyklu, dla obu ramion;
- koszty po progresji choroby:
 - schematy leczenia stosowane po progresji choroby (II linia leczenia) przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej z AWA dla leku Imbruvica (AOTMiT OT.4351.37.2016);
- koszty opieki paliatywnej (opieka terminalna):
 - uwzględniono koszty opieki w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym w ciągu ostatnich trzech tygodni życia.

W tabeli poniżej zebrano najważniejsze parametry modelu wnioskodawcy.

Tabela 27. Najistotniejsze parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość		Źródło
Charakterystyka pacjentów	średnia powierzchnia ciała: 1,79 m ²		Badanie LYM-3002 (publikacja Keep 2016)
	średnia masa ciała: 70,03 kg		
	wiek początkowy: 66 lat		Badanie LYM-3002 (publikacja Robak 2015)
Efektywność kliniczna	Mediana PFS	R-CHOP: 14,4 miesiąca BR-CAP: 24,7 miesiąca HR = 0,63; P<0,001	Badanie LYM-3002 (publikacja Robak 2015)
	Parametr: ryzyko względne otrzymania leczenia powyżej I linii BR-CAP vs R-CHOP: 0,62		Badanie LYM-3002 (publikacja Robak 2015)
	Odsetek pacjentów korzystający z kolejnej linii leczenia: R-CHOP: 54,1%, BR-CAP: 33,7%		Badanie LYM-3002 (publikacja Robak 2015)

⁴ Odsetek pacjentów korzystających z kolejnej linii leczenia określono na podstawie publikacji Robak 2015 (patrz tabela 27).

Użyteczność	dla stanu „wyjściowego, brak progresji choroby”	0,764	analiza podstawowa	Badanie LYM-3002 (publikacja Keep 2016)	
		0,693			
	dla stanu „progresja choroby”	0,607	alternatywna wartość	średnia arytmetyczna z wartości podanych w publikacji Keep 2016 (badanie LYM-3002) oraz publikacji Doorduijn 2005, raportującej jakość życia w populacji chorych z nowo rozpoznany agresywnym chłoniakiem nieziarniczym	
	Zmniejszenie z powodu AE (tab. 31 AE wnioskodawcy)			Beustrien 2010, Tolley 2013 (lub, przy braku danych dla danego AEs, przyjęto jak największą wartość (tj. zazwyczaj przypisaną infekcji wg Tolley 2013)), analiza ekonomiczna dla leku Imbruvica (AOTMI OT.4351.37.2016)	
	Całkowity spadek użyteczności związany z AE: 0,39 dla BR-CAP 0,22 dla R-CHOP 0,20 dla progresji				
Długość cyklu	Długość pojedynczego cyklu: 3 tygodnie (21 dni) – dla BR-CAP i dla R-CHOP			ChPL Bortezomib Zentiva, Warzocha 2011, Robak 2015	
	Pacjent przyjmuje 6 cykli chemioterapii (w analizie podstawowej; 8 cykli w analizie wrażliwości)			Mediana liczby otrzymanych cykli z badania LYM-3002 (Robak 2015)	
Koszty					
Bortezomib Zentiva	Bortezom b Zentiva (1 mg)	Cena zbytu netto [PLN]		Dane z wniosku refundacyjnego	
		Cena hurtowa brutto [PLN]			
		Cena hurtowa/mg [PLN]			
		Koszt rzeczywisty za mg [PLN]	145,80		Na podstawie komunikatów DGL NFZ**
	Bortezom b Zentiva (3,5 mg)	Cena zbytu netto [PLN]		Dane z wniosku refundacyjnego	
		Cena hurtowa brutto [PLN]			
		Cena hurtowa/mg [PLN]	601,02		
		Koszt rzeczywisty za mg [PLN]	68,79		Na podstawie komunikatów DGL NFZ**
	Bortezom b Zentiva	Koszt rzeczywisty za mg ważony udziałami własnymi produktów Bortezomib Zentiva 3,5 mg vs 1 mg (tj. 92% vs 8%) [PLN]		75,09 ⁵	Ceny i udziały w rynku na podstawie dostępnych danych z komunikatów DGL NFZ
	bortezomib	bortezomib	Cena efektywna hurtowa za mg [PLN]	118,49	Cena efektywna = Ceny i udziały w rynku na podstawie komunikatów DGL NFZ – okres 6 m-cy* (2017.04-2017.09)
Cena maksymalna hurtowa za mg [PLN]			677,60	Cena maksymalna = Ceny z Obwieszczenia MZ, udziały w rynku na podstawie komunikatów DGL NFZ – okres 6 m-cy* (2017.04-2017.09)	
BR-CAP	Koszt schematu / cykl [PLN]	Uwzględniając ceny efektywne	7 489,25	Ceny z Obwieszczenia MZ, udziały w rynku na podstawie komunikatów DGL NFZ (okres: 2016.10-2017.09; dla bortezom bu: 2017.04-2017.09*)	
		Uwzględniając ceny maksymalne	13 983,89	Ceny i udziały w rynku na podstawie komunikatów DGL NFZ (okres: 2016.10-2017.09; dla bortezom bu: 2017.04-2017.09*)	
	Koszt podania BR-CAP / cykl [PLN]		1 514,24	Zarządzenia Prezesa NFZ	
	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych BR-CAP [PLN] – doliczony jednorazowo w pierwszym cyklu		3 225,11	Badanie LYM-3002 (Robak 2015), analiza ekonomiczna dla leku	

⁵ 77,07 jeśli ważne udziałami w całości sprzedaży bortezomibu za okres 6 miesięcy.

				Imbruvica (AOTMiT AWA OT.4351.37.2016)
R-CHOP	Koszt schematu / cykl [PLN]	Uwzględniając ceny efektywne	6 625,10	Ceny z Obwieszczenia MZ, udziały w rynku na podstawie komunikatów DGL NFZ (okres: 2016.10-2017.09)
		Uwzględniając ceny maksymalne	8 854,62	Ceny i udziały w rynku na podstawie komunikatów DGL NFZ (okres: 2016.10-2017.09)
	Koszt podania R-CHOP / cykl [PLN]		378,56	Zarządzenia Prezesa NFZ
	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych R-CHOP [PLN] – doliczony jednorazowo w pierwszym cyklu		1 998,30	Badanie LYM-3002 (Robak 2015), analiza ekonomiczna dla leku Imbruvica (AOTMiT AWA OT.4351.37.2016)
Pozostałe koszty	Koszty diagnostyki i monitorowania / Koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii [PLN] – doliczane 3 razy (w trakcie leczenia średnio co 1,5 miesiąca – cykl nr 2, 4 i 6): 811,20 PLN		270,40	Zarządzenia Prezesa NFZ – kod świadczenia: 5.08.05.0000008. okresowa ocena skuteczności chemioterapii
	Średni koszt leczenia po progresji choroby (II linia leczenia) [PLN] – szczegółowe koszty przedstawione w rozdziale 1.2.1.3.8 AE wnioskodawcy	Ceny efektywne	37 284,01	Analiza ekonomiczna dla leku Imbruvica (AOTMiT OT.4351.37.2016)
		Ceny maksymalne	47 681,27	
	Koszt opieki paliatywnej [PLN] – doliczony jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta		7 197,94	Zarządzenia Prezesa NFZ

* zgodnie z danymi pochodzącymi z komunikatów DGL od początku uzyskania refundacji przez obecnie dostępne produkty lecznicze zawierające bortezomib, koszt jednostkowy bortezomibu w kolejnych miesiącach wykazywał mocną tendencję spadkową. Koszt jednostkowy za 1 mg w okresie ostatnich sześciu miesięcy (**kwiecień-wrzesień 2017**), dla których dostępne były dane na dzień złożenia wniosku, osiągnął w miarę stabilny poziom, w związku z czym wnioskodawca w wariancie podstawowym analizy średni ważony koszt bortezomibu wyznaczył na podstawie danych pochodzących z tego okresu (w analizie wrażliwości oparł się na danych z okresu 12 miesięcy).

** dla Bortezomibu Zentiva uwzględniono dane DGL za okres **czerwiec-wrzesień 2017**, ponieważ dopiero w czerwcu przedmiotowe produkty zostały odnotowane w sprzedaży.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej – wariant z „cenami efektywnymi” / „cenami maksymalnymi”

Parametr	BR-CAP***	R-CHOP
Koszt leczenia [PLN]	69 053* / 107 861**	64 709* / 82 000**
Koszt inkrementalny [PLN]	4 344* / 25 861**	
Efekt [QALY]	3,74 [^] (3,745)	3,70 [^] (3,698)
Efekt inkrementalny [QALY]	0,05 [^] (0,047)	
ICUR [PLN/QALYG]	92 596* / 551 301**	

* „ceny efektywne” – ceny i udziały w rynku leków na podstawie komunikatów DGL NFZ

** „ceny maksymalne” – ceny leków z Obwieszczenia MZ, udziały w rynku na podstawie komunikatów DGL NFZ

Uwaga: wykorzystywana w AE wnioskodawcy „cena maksymalna” oraz „cena efektywna” dla bortezomibu odnosi się do ceny wszystkich produktów leczniczych zawierających bortezomib, które znajdowały się na Obwieszczeniu MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku (a nie tylko do produktów leczniczych Bortezomib Zentiva)

[^] wyniki zaokrąglone

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu BR-CAP w miejsce R-CHOP jest **droższe** (o ok. 4 tys. PLN przy uwzględnieniu cen efektywnych oraz ok. 26 tys. PLN przy uwzględnieniu cen maksymalnych) i przynosi **większe korzyści zdrowotne** wyrażone w jednostkach QALY (o 0,05).

Oszacowany ICUR dla porównania BR-CAP vs R-CHOP wyniósł ok. **93 tys. PLN/QALYG** w wariancie uwzględniającym ceny efektywne i ok. **551 tys. PLN/QALYG** w wariancie uwzględniającym ceny maksymalne.

Oznacza to, że BR-CAP nie jest terapią kosztowo-użyteczną w wariantcie uwzględniającym ceny maksymalne (ceny z Obwieszczenia MZ), ale jest terapią kosztowo-użyteczną w wariantcie uwzględniającym ceny efektywne (ceny z NFZ DGL).

UWAGA: Wariant uwzględniający ceny efektywne został wybrany jako podstawowy przez wnioskodawcę zamiast wariantu uwzględniającego ceny maksymalne (z Obwieszczenia MZ). Szczegółowa analiza komunikatów DGL przez analityków Agencji potwierdza, że cena maksymalna bortezomibu jest bardzo znacząco wyższa od ceny efektywnej (rzeczywisty koszt ponoszony przez NFZ odbiega od tego na który wskazują ceny z Obwieszczenia MZ), dlatego wariant uwzględniający ceny efektywne pozostawiono jako podstawowy. Należy zwrócić uwagę, że w zależności od przyjętego źródła danych o kosztach bortezomibu zmienia się wnioskowanie z analizy (bortezomib nie jest lub jest interwencją kosztowo-użyteczną względem R-CHOP w ocenianej populacji).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W przypadku analizy kosztów-użyteczności, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (**134 514 zł**), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- 145,35 PLN / 191,31 PLN w wariantcie odpowiednio uwzględniającym ceny efektywne i maksymalne w przypadku opakowania Bortezomib Zentiva 1 mg;
- 508,71 PLN / 669,58 PLN w wariantcie odpowiednio uwzględniającym ceny efektywne i maksymalne w przypadku opakowania Bortezomib Zentiva 3,5 mg.

Natomiast proponowana cena zbytu netto to [redacted] PLN / [redacted] PLN odpowiednio dla opakowania Bortezomib Zentiva 1 mg i 3,5 mg, a zatem cena proponowana jest **wyższa** od progowej.

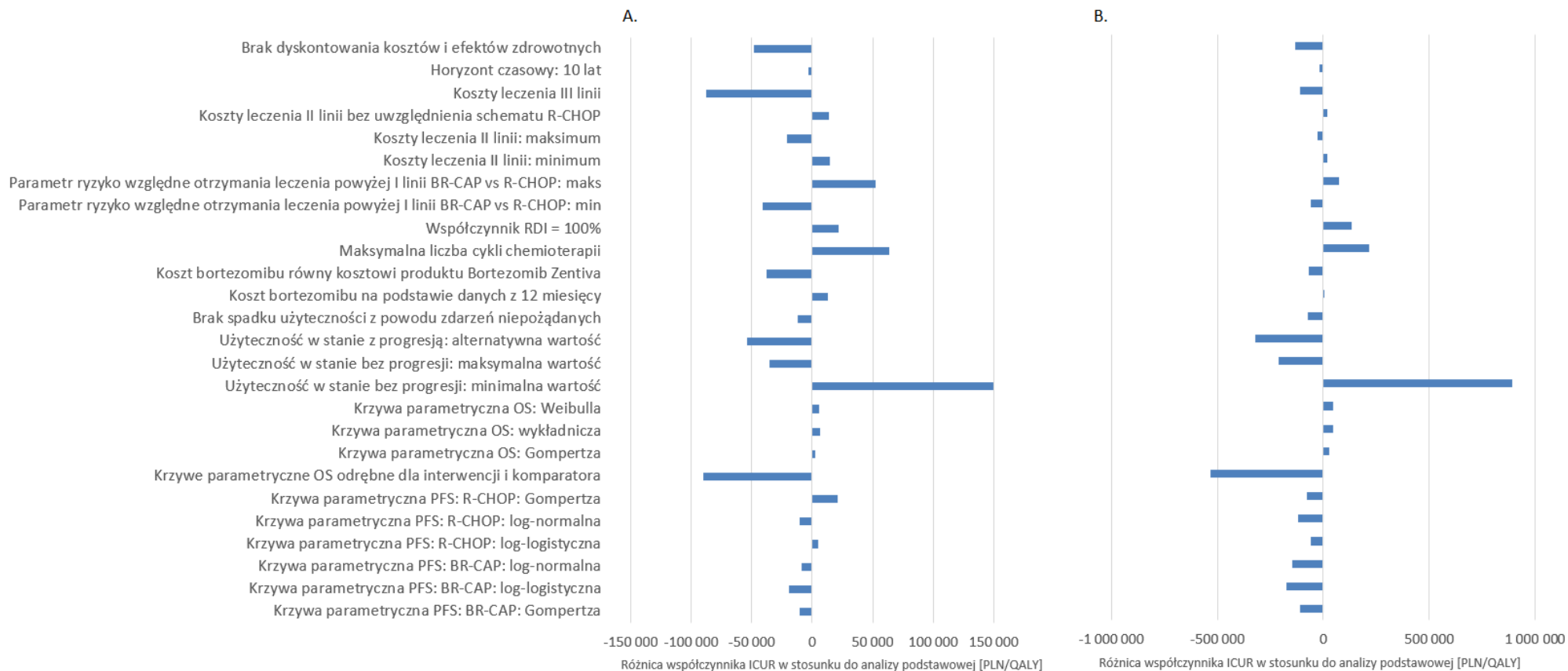
Tabela 29. Wyniki analizy progowej

Ceny progowe	przy uwzględnieniu cen efektywnych	przy uwzględnieniu cen maksymalnych
Progowa cena zbytu netto leku Bortezomib Zentiva, 1 mg [PLN]	145,35	191,31
Progowa cena zbytu netto leku Bortezomib Zentiva, 3,5 mg [PLN]	508,71	669,58
Progowa hurtowa cena 1 mg bortezom bu [PLN]	164,82	216,94
Ceny wnioskowane		
Cena zbytu netto leku Bortezom b Zentiva, 1 mg [PLN]	[redacted]	[redacted]
Cena zbytu netto leku Bortezomib Zentiva, 3,5 mg [PLN]	[redacted]	[redacted]

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości



Wykres 1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – A. z uwzględnieniem cen efektywnych, B. z uwzględnieniem cen maksymalnych [źródło: model wnioskodawcy]

Parametry powodujące największy **wzrost** współczynnika ICUR (w stosunku do analizy podstawowej) to:

- wykorzystanie minimalnej wartości dla użyteczności w stanie bez progresji - do kwoty:
 - 242 554 PLN/QALYG przy uwzględnieniu cen efektywnych (analiza podstawowa: 92 596 PLN/QALYG)
 - 1 444 130 PLN/QALYG przy uwzględnieniu cen maksymalnych (analiza podstawowa: 551 301 PLN/QALYG)
- uwzględnienie maksymalnej liczba cykli chemioterapii - do kwoty:
 - 156 218 PLN/QALYG przy uwzględnieniu cen efektywnych
 - 766 522 PLN/QALYG przy uwzględnieniu cen maksymalnych
- przyjęcie maksymalnego ryzyka względnego otrzymania leczenia powyżej I linii BR-CAP vs R-CHOP - do kwoty
 - 144 808 PLN/QALYG przy uwzględnieniu cen efektywnych
 - 624 614 PLN/QALYG przy uwzględnieniu cen maksymalnych
- przyjęcie współczynnika RDI = 100% - do kwoty:
 - 114 846 PLN/QALYG przy uwzględnieniu cen efektywnych
 - 684 517 PLN/QALYG przy uwzględnieniu cen maksymalnych.

Parametry powodujące największy **spadek** współczynnika ICUR (w stosunku do analizy podstawowej) to:

- przyjęcie odrębnych krzywych parametrycznych OS dla interwencji i komparatora - do kwoty:
 - 2 489 PLN/QALYG przy uwzględnieniu cen efektywnych
 - 17 111 PLN/QALYG przy uwzględnieniu cen maksymalnych
- uwzględnienie kosztów leczenia III linią – do kwoty:
 - 5 392 PLN/QALYG przy uwzględnieniu cen efektywnych
 - 439 779 PLN/QALYG przy uwzględnieniu cen maksymalnych
- wykorzystanie alternatywnej wartości dla użyteczności w stanie bez progresji - do kwoty:
 - 38 713 PLN/QALYG przy uwzględnieniu cen efektywnych
 - 230 490 PLN/QALYG przy uwzględnieniu cen maksymalnych.

Zmiana wnioskowania ma miejsce w wariacie uwzględniającym ceny:

- **efektywne – bortezomib przestaje być terapią kosztowo-użyteczną** w przypadku:
 - wykorzystania minimalnej wartości dla użyteczności w stanie bez progresji
 - uwzględnienia maksymalnej liczba cykli chemioterapii
 - przyjęcia maksymalnego ryzyka względnego otrzymania leczenia powyżej I linii BR-CAP vs R-CHOP
- **maksymalne – bortezomib staje się terapią kosztowo-użyteczną** w przypadku:
 - przyjęcia odrębnych krzywych parametrycznych OS dla interwencji i komparatora – jest to jednak założenie nieuzasadnione na podstawie wyników badania Robak 2015.

Analiza probabilistyczna (PSA)

Tabela 30. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństw uwzględnionych w PSA

Kategoria	Zmienne modelu	Rozkład prawdopodobieństwa
Koszty i zużycie zasobów	Relative Dose Intensity (RDI)	rozkład beta
	Całkowity koszt chemioterapii II linii	rozkład gamma
	Ryzyko względne BR-CAP vs R-CHOP dla odsetka pacjentów leczonych w II linii	rozkład log-normalny
Ryzyka zdarzeń	Parametry krzywych parametrycznych PFS i OS	rozkład normalny
	Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych VR-CAP vs R-CHOP	rozkład log-normalny
Użyteczności	Użyteczności stanów modelu	rozkład beta
	Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi	rozkład beta

W przypadku kosztów substancji czynnych stosowanych w chemioterapii przyjęto wartości stałe w związku z tym, że ich wartości są przyjęte na podstawie Komunikatów DGL NFZ (dla cen efektywnych) oraz Obwieszczenia MZ (dla cen maksymalnych).

Wyniki

Probabilistyczną analizę wrażliwości wykonano dla porównania BR-CAP vs R-CHOP. Dla tego porównania BR-CAP jest terapią kosztowo-użyteczną z prawdopodobieństwem:

- **59% przy uwzględnieniu cen efektywnych;**
- **0% przy uwzględnieniu cen maksymalnych.**

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dane dla porównania BR-CAP vs R-CHOP oparto o wyniki badania randomizowanego III fazy [LYM-3002], a porównania z innymi schematami chemioterapii nie wykonano.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych. Powoduje to, że wyniki analizy są obciążone znaczną niepewnością.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, komparatory, typ, struktura i konstrukcja modelu – prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia danych wejściowych do modelu według wnioskodawcy są następujące:

- „Koszty leczenia schematami chemioterapii po progresji choroby (druga linia leczenia) oszacowano w oparciu o opublikowaną w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT analizę ekonomiczną dla produktu leczniczego Imbruvica, rozpatrującą oceniany problem zdrowotny (leczenie MCL) w warunkach polskich. W dostępnych dokumentach przedstawiono najczęściej stosowane schematy w drugiej linii leczenia MCL,

jednakże dane pokazujące odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi protokołami zostały zaczerpnięte, dlatego w bieżącej analizie przyjęto, iż koszt całkowity leczenia drugiej linii zostanie oszacowany jako średnia arytmetyczna z kosztów sześciu rozpatrywanych schematów (tzn. wszystkie protokoły mają równe udziały). Biorąc pod uwagę, że zgodnie z wynikami badania dotyczącego realnej praktyki klinicznej w Polsce (EPIC MCL), żaden ze schematów stosowanych powyżej I linii nie osiągnął 10% procentowego lub wyższego udziału w rynku, założenie powyższe nie obniża wiarygodności analizy.”

- „Autorzy analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu leczniczego Imbruvica wskazali na pewne uproszczenie przyjęte w raporcie HTA dla ocenianej technologii medycznej. Mianowicie wnioskodawca uwzględnił tylko te terapie, które w rozważanej populacji miały największe udziały i pominał terapie określane jako „inne”, a następnie przekalkulował wybrane terapie tak, aby razem stanowiły 100% (przy zachowaniu proporcji). Stanowi to uproszczenie, które jest niezbędne wobec znacznej mnogości stosowanych sposobów leczenia pacjentów z MCL po progresji choroby (co potwierdzają dostępne źródła), jednak, biorąc pod uwagę aspekty kosztowe, nie do końca stanowi odzwierciedlenie najczęściej wykorzystywanych schematów w rzeczywistej praktyce klinicznej.”
- „W bieżącej analizie, mając świadomość powyższych ograniczeń przyjęto, że koszty leczenia drugiej linii nie różnią się pomiędzy ramionami modelu, tj. schemat stosowany w pierwszej linii (BR-CAP lub R-CHOP) nie ma istotnego wpływu na dobór kolejnych, co jest dodatkowo spójne z wynikami badania Robak 2015 (różnice pomiędzy odsetkami pacjentów stosujących poszczególne schematy leczenia w drugiej i kolejnych liniach były nieistotne statystycznie, z wyjątkiem jednego protokołu). Dodatkowo, aby nie doprowadzić do przeszacowania kosztów leczenia drugiej linii, w analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów związanych z dalszymi rzutami leczenia (rozpatrywano je w wariancie analizy wrażliwości). Testowano również alternatywną wartość kosztu leczenia drugiej linii, wykluczając odpowiednio najtańszy oraz najdroższy z sześciu rozpatrywanych schematów, a także scenariusz, w którym przy wyznaczaniu kosztów drugiej linii nie został uwzględniony schemat R-CHOP stosowany w takim przypadku ponownie po R-CHOP w pierwszej linii lub BR-CAP; w analizie podstawowej dopuszczono taką możliwość biorąc pod uwagę wyniki badania Robak 2015: 3,8% pacjentów było leczonych sekwencją RCHOP-> R-CHOP, a 6,1% R-CHOP->BR-CAP).”
- „Wartości użyteczności w modelu (stany bez progresji choroby oraz po progresji choroby) pochodzą z badania klinicznego ocenianej interwencji (LYM-3002). W związku z powyższym są najlepiej dopasowane do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu oraz charakterystyki analizowanej populacji. Użyteczności powyższe zostały zaprezentowane w analizie ekonomicznej Keep 2016 (nie jest dostępna oddzielna publikacja z tymi danymi), niestety autorzy publikacji nie przedstawili informacji opisujących zakres zmienności parametrów opisujących jakość życia chorych. W związku z powyższym, w analizie wrażliwości w stanie bez progresji choroby testowano wartość wyjściową użyteczności powiększoną i pomniejszoną o 5% (założenie własne).”
- „Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego, z wyjątkiem źródła wykorzystanego w analizie podstawowej, brak jest publikacji raportujących użyteczności dla MCL. W celu wyznaczenia alternatywnej wartości użyteczności po progresji choroby, a także spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych, w analizie zdecydowano się zatem przyjąć wartości pochodzące z badań przeprowadzonych w populacjach zbliżonych do MCL. Jest to niewątpliwie ograniczenie analizy, jednak ze względu na brak danych podejście takie jest uzasadnione. Analogiczna sytuacja występuje w innych analizach ekonomicznych w MCL (Keep 2016, analiza dla produktu leczniczego Imbruvica).”

Ograniczenia zidentyfikowane przez AOTMiT:

- Znaczna niepewność związana jest z koniecznością ekstrapolacji danych o skuteczności daleko poza horyzont czasowy badania (horyzont jest 30 letni, a mediana okresu obserwacji w badaniu to 40 miesięcy). Ponieważ w badaniu LYM-3002 nie wykazano różnic istotnych statystycznie w OS, wnioskodawca w modelu zdecydował się na przyjęcie jednej, wspólnej, uśrednionej krzywej OS dla obu analizowanych interwencji. Rzeczywisty przebieg krzywej jest jednak wysoce niepewny;
- Wyniki analizy są wrażliwe na przyjęte, niepewne założenia (dotyczące wartości użyteczności, liczby cykli chemioterapii czy ryzyka względnego otrzymania kolejnej linii leczenia), co pokazuje analiza wrażliwości. Np. wnioskowanie z analizy w wariancie przyjmującym ceny efektywne zmienia się (bortezomib przestaje być terapią kosztowo-użyteczną) jeśli uwzględnić podanie 8 zamiast 6 cykli chemioterapii. Ponieważ lek ma być refundowany w ramach chemioterapii jedynie ChPL może ograniczać czas jego stosowania (ChPL zakłada, że pacjentom z potwierdzoną odpowiedzią w cyklu 6. można podać dodatkowo 2 cykle bortezomibu). Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności bortezomibu to 59% przy uwzględnieniu cen efektywnych i 0% przy uwzględnieniu cen maksymalnych;

- NICE w swojej rekomendacji zwraca uwagę na fakt, iż w zakresie PFS w ramach analizy podgrup osiągnięty wynik jest gorszy w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej (HR=0,80; 95% CI: 0,52-1,21) w zestawieniu z wynikiem analizy podstawowej czy resztą świata;
- Wnioskodawca nie uwzględnił praktyki klinicznej jaką jest stosowanie podtrzymania rytuksymabem (praktyka europejska – zgodnie z wytycznymi ESMO z 2017 r. oraz polska – zgodnie z informacją od eksperta prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego);
- Umieralność bazowa nie została uwzględniona.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono poważniejszych błędów.

Pewne zastrzeżenia budzi fakt, iż niektóre wartości, które w modelu zostały użyte poprawnie w analizie nie zawsze mają te same wartości, np.:

- Koszty diagnostyki i monitorowania/cykl – „270,00 PLN/6 tyg.” (AE str. 39) vs „270,40” (AE str. 27, 32);
- Progowa cena zbytu netto leku Bortezomib Zentiva dla analizy podstawowej – „145,35 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 508,71 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)” (AE str. 42) vs „146,07 PLN (Bortezomib Zentiva 1 mg); 511,24 PLN (Bortezomib Zentiva 3,5 mg)” (AE str. 45);
- Wartości progowej ceny zbytu netto produktów Bortezomib Zentiva za opakowanie przedstawione w Tabeli 40. *Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem cen efektywnych* są inne niż te, które są w modelu (dotyczy to 25 z 26 wariantów analizy wrażliwości). Natomiast wartości z uwzględnieniem cen maksymalnych (Tabela 41) są zgodne z modelem.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analiza jest aktualna na dzień złożenia wniosku. Późniejsze zmiany cen i limitów leków refundowanych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r.) pozostają bez znaczącego wpływu na wyniki analizy.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania **bortezomibu (w schemacie BR-CAP)** w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, w porównaniu ze **schematem R-CHOP**.

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu BR-CAP w miejsce R-CHOP jest **droższe** (o ok. 4 tys. PLN przy uwzględnieniu cen efektywnych oraz ok. 26 tys. PLN przy uwzględnieniu cen maksymalnych) i przynosi **większe korzyści zdrowotne** wyrażone w jednostkach QALY (o 0,05).

Oszacowany ICUR dla porównania BR-CAP vs R-CHOP wyniósł ok. **93 tys. PLN/QALYG** w wariantcie uwzględniającym ceny efektywne i ok. **551 tys. PLN/QALYG** w wariantcie uwzględniającym ceny maksymalne.

Oznacza to, że BR-CAP nie jest terapią kosztowo-użyteczną w wariantcie uwzględniającym ceny maksymalne (ceny z Obwieszczenia MZ), ale jest terapią kosztowo-użyteczną w wariantcie uwzględniającym ceny efektywne (ceny z NFZ DGL).

Analiza wrażliwości

Parametry powodujące największy **wzrost** współczynnika ICUR (w stosunku do analizy podstawowej) to: wykorzystanie minimalnej wartości dla użyteczności w stanie bez progresji, uwzględnienie maksymalnej liczby cykli chemioterapii oraz przyjęcie maksymalnego ryzyka względnego otrzymania leczenia powyżej I linii BR-CAP vs R-CHOP.

Natomiast parametry powodujące największy **spadek** współczynnika ICUR (w stosunku do analizy podstawowej) to: przyjęcie odrębnych krzywych parametrycznych OS dla interwencji i komparatora, uwzględnienie kosztów leczenia III linią oraz wykorzystanie alternatywnej wartości dla użyteczności w stanie bez progresji.

Zmiana wnioskowania ma miejsce w wariantcie uwzględniającym ceny:

- **efektywne – bortezomib przestaje być terapią kosztowo-użyteczną** w przypadku:
 - wykorzystania minimalnej wartości dla użyteczności w stanie bez progresji
 - uwzględnienia maksymalnej liczba cykli chemioterapii
 - przyjęcia maksymalnego ryzyka względnego otrzymania leczenia powyżej I linii BR-CAP vs R-CHOP
- **maksymalne – bortezomib staje się terapią kosztowo-użyteczną** w przypadku:
 - przyjęcia odrębnych krzywych parametrycznych OS dla interwencji i komparatora - jest to jednak założenie nieuzasadnione na podstawie wyników badania Robak 2015.

Probabilistyczną analizę wrażliwości wykonano dla porównania BR-CAP vs R-CHOP. Dla tego porównania BR-CAP jest terapią kosztowo-użyteczną z prawdopodobieństwem:

- 59% przy uwzględnieniu cen efektywnych,
- 0% przy uwzględnieniu cen maksymalnych.

Cena progowa

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (**134 514 zł**), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- 145,35 PLN / 191,31 PLN w wariantcie odpowiednio uwzględniającym ceny efektywne i maksymalne w przypadku opakowania Bortezomib Zentiva 1 mg;
- 508,71 PLN / 669,58 PLN w wariantcie odpowiednio uwzględniającym ceny efektywne i maksymalne w przypadku opakowania Bortezomib Zentiva 3,5 mg.

Natomiast proponowana cena zbytu netto to [] PLN / [] PLN odpowiednio dla opakowania Bortezomib Zentiva 1 mg i 3,5 mg, a zatem cena proponowana jest **wyższa** od progowej.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktów leczniczych Bortezomib Zentiva (bortezomib), w ramach katalogu chemioterapii, we wskazaniu „leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Leki mają być dostępne w ramach katalogu chemioterapii, czyli bezpłatnie dla pacjenta. Z tego względu perspektywa pacjenta nie została uwzględniona w niniejszej analizie.

Horyzont czasowy

2-letni.

Koszty

W ramach szacowania kosztów uwzględniono koszty bortezomibu oraz innych substancji czynnych podawanych w uwzględnionych schematach chemioterapii, a także koszty podania leków, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych.

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (pacjenci z MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych nie mogą zostać objęci leczeniem z wykorzystaniem schematu BR-CAP), tzn. przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie obecna praktyka kliniczna;
- scenariusza „nowego”, w którym bortezomib zostanie objęty refundacją w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka i będzie stosowany w ramach schematu BR-CAP (w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną oraz prednizonem), przy czym rozpatrywano dwa warianty:

- we wskazaniu MCL refundowane są wszystkie produkty lecznicze zawierające substancję czynną bortezomib,

- we wskazaniu MCL refundowane są wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva.

Wszystkie scenariusze zaproponowane przez wnioskodawcę zostały przedstawione przez analityków.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach katalogu chemioterapii, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowany produkt ma zostać włączony do wspólnej, istniejącej grupy limitowej („1054.0, Bortezomib”).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib), populację docelową stanowią dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. Mantle Cell Lymphoma, MCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Populacja docelowa wskazana we wniosku zawiera się we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Bortezomib Zentiva zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Populację docelową oszacowano na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 2010-2014⁶ na temat liczby nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze (kody C82-85, C96). Przy ich wykorzystaniu dopasowano linię trendu (regresja liniowa – najlepsze dopasowanie, współczynnik $R^2=0,745$) pozwalającą ocenić liczbę nowych zachorowań w latach 2017-2020. Odsetek pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) wśród nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze oszacowano zgodnie ze wskazaniem eksperta klinicznego i wynosi on [redacted]. Jako wartości minimalne i maksymalne przyjęto dane występujące w literaturze, czyli 5-10%. W bieżącej analizie przyjęto, że średnio [redacted] nowo zdiagnozowanych chorych nie będzie kwalifikowało się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (jako wartości minimalne i maksymalne przyjęto wartości [redacted] oraz [redacted] na podstawie zakresu wskazanego przez eksperta).

W analizie założono, że dla pierwszego roku refundacji liczebność populacji docelowej zostanie obliczona, jako średnia dla lat 2018 i 2019, a dla drugiego roku refundacji jako średnia dla lat 2019 i 2020, ze względu na uwzględnienie czasu jaki upływa od złożenia wniosku o refundację produktów leczniczych do uzyskania finansowania ze środków płatnika.

Podsumowanie procesu szacowania populacji zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 32. Podsumowanie obliczeń dotyczących wielkości populacji

Liczba nowych rozpoznań chłoniaków nie-Hodgkina	
Prognozowany rok	Liczba nowych rozpoznań
2017	3612
2018	3737
2019	3861
2020	3985
Częstość występowania MCL wśród chłoniaków nieziarniczych Ekspert (min-max)	
[redacted] (5-10%)	
Liczba nowych rozpoznań chłoniaków z komórek płaszczka (MCL) w Polsce	
Prognozowany rok	Liczba nowych rozpoznań - scenariusz podstawowy (min-max)
2017	[redacted] (181-361)
2018	[redacted] (187-374)
2019	[redacted] (193-386)
2020	[redacted] (199-399)
Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu, wg szacowań eksperta	
[redacted]	
Liczba dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych	
Prognozowany rok	Liczba nowych rozpoznań - średnia (min-max)
2017	[redacted]

⁶ Wydaje się, że dane z tego okresu są za mało aktualne – aktualniejsze dane NFZ sugerują bardziej wzrostową tendencję zachorowań na chłoniaki nieziarnicze niż to wynika z danych KRN, przy uwzględnieniu tylko kodu C85.7 (patrz obliczenia własne Agencji).

2018	
2019	
2020	
Wielkość populacji docelowej (wariant podstawowy)	
Prognozowany rok	Liczba nowych rozpoznań
rok 2017 (stan obecny)	
średnia z lat 2018/2019 (I rok refundacji)	
średnia z lat 2019/2020 (II rok refundacji)	

Komentarz analityka AOTMiT:

- W związku z brakiem w polskiej klasyfikacji ICD-10 kodu przypisanego wyłącznie do chłoniaka z komórek płaszczą (MCL) utrudniona jest szczegółowa weryfikacja liczby pacjentów, którzy potencjalnie kwalifikowaliby się do wnioskowanego leczenia na podstawie danych NFZ. Wnioskodawca podaje dane NFZ wliczając pacjentów kwalifikujących się do dwóch kodów ICD-10: C83.1 lub C85.7. Jednak zgodnie z opiniami ekspertów zapytanych przez AOTMiT, należy uwzględnić pacjentów jedynie z rozpoznaniem C85.7. Dlatego analitycy opierają swoje wyliczenia jedynie na tej grupie pacjentów.

- Podczas szacowania populacji docelowej wnioskodawca bazował na danych KRN. Natomiast dane otrzymane od NFZ sugerują znaczne niedoszacowanie populacji w przypadku danych z KRN. Według obliczeń analityków Agencji, wyniki uzyskane na podstawie danych NFZ są znacząco wyższe niż te na bazie danych KRN. Wielkość populacji docelowej wg danych KRN (założenia wnioskodawcy) to [redacted] osób w I roku refundacji i [redacted] w roku II, a przy założeniach NFZ to odpowiednio: 333 i 366 pacjentów. Analogicznie, powyższa zależność dotyczy znaczącego wzrostu kosztów inkrementalnych przy uwzględnieniu danych NFZ. Szczegółowe obliczenia można znaleźć w rozdziale 6.3.3. „Obliczenia własne Agencji”.

Udziały w rynku

Scenariusz istniejący

Obecnie stosowane rodzaje leczenia w populacji docelowej (grupa nowo zdiagnozowanych pacjentów z MCL, nie kwalifikująca się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych) oszacowano w oparciu o opinię eksperta klinicznego, który wskazał, że w warunkach polskich [redacted] otrzymuje leczenie o charakterze paliatywnym. Pozostali pacjenci otrzymują leczenie schematami RB (rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną) oraz R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), [redacted].

Komentarz analityka AOTMiT:

Oszacowanie jest oparte jedynie na opinii jednego eksperta co zmniejsza wiarygodność wyników. Z opinii ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, wynika, że odsetek pacjentów aktualnie stosujących R-CHOP jest znacznie wyższy i wynosi 60%-75%.

Zgodnie z obecnym stanem finansowania z środków publicznych, bortezomib nie jest refundowany w leczeniu MCL, dlatego udziały w rynku schematu BR-CAP wynoszą 0%.

Scenariusz nowy

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia bendamustyna jest refundowana u pacjentów z MCL, tylko pod warunkiem stosowania w II linii leczenia (w przypadku nieskuteczności wcześniejszego leczenia) lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin. Zarówno schemat R-CHOP, jak i BR-CAP są protokołami zawierającymi w swoim składzie antracyklinę (doksorubicynę), a więc populacja, w której stosuje się schemat RB w I linii (zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym) jest rozłączna z populacją, w której można zastosować schemat BR-CAP. Jedyną refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), dla interwencji BR-CAP, jest zatem schemat R-CHOP.

W analizie przyjęto maksymalny możliwy poziom przejęcia rynku przez schemat z udziałem bortezomibu, tj. 100% obecnych udziałów R-CHOP (jednakowoż prawdopodobnie udział w rynku schematu R-CHOP został niedoszacowany – patrz komentarz analityka powyżej).

Tabela 33. Udziały w rynku wg opinii eksperta

Schemat leczenia	Udziały w rynku	
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
BR-CAP	0%	
R-CHOP		0%
RB		
Terapia o charakterze paliatywnym		

Biorąc pod uwagę wielkość populacji docelowej oraz przejęcia rynku przez schemat BR-CAP, po uzyskaniu refundacji przez bortezomib we wskazaniu MCL, liczba pacjentów leczonych wyniesie:

- osoby w pierwszym roku refundacji,
- osób w drugim roku refundacji.

W analizie wrażliwości wnioskodawca testował alternatywne wielkości odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin:

- wartość minimalną (20%) przyjęto na podstawie raportu AOTMiT (Raport AOTMiT nr AOTMiT-OT-434-6/2015), w którym ekspert kliniczny wskazał, że przeciwwskazania do podania schematów zawierających antracykliny istnieją u 20%-30% pacjentów z chłoniakami,
- wartość maksymalną (48%) określono w oparciu o publikację Szmit 2014, zgodnie z którą u 32%-48% pacjentów z nowotworami występuje nadciśnienie tętnicze. Zgodnie z wynikami badania Szmit 2014, w populacji pacjentów z chłoniakami nie-Hodgkina nadciśnienie tętnicze istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia wczesnej dysfunkcji skurczowej lewej komory w przypadku stosowania schematu R-CHOP, co wiąże się z większą liczbą opóźnień w przyjmowaniu chemioterapii i większą liczbą wcześniejszej rezygnacji z chemioterapii.

Udziały poszczególnych produktów leczniczych zawierających bortezomib

Obecne udziały poszczególnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną bortezomib w całości sprzedaży bortezomibu oszacowano w oparciu o wielkość sprzedanych opakowań poszczególnych preparatów w okresie 04.2017-09.2017 (sześć miesięcy; na podstawie komunikatów DGL NFZ wyznaczono liczbę zrefundowanych mg substancji).

W wariantcie zakładającym, że we wskazaniu MCL refundowane są wszystkie produkty lecznicze zawierające substancję czynną bortezomib, wielkość przejęcia rynku przez preparaty Bortezomib Zentiva wnioskodawca oszacował wykorzystując następujące założenia:

- założono maksymalny przyszły poziom sprzedaży leku Bortezomib Zentiva op. 3,5 mg równy obecnym udziałom produktu z najwyższą sprzedażą (Bortezomib Adamed, 3,5 mg; 41,9%), który następnie przyjęto jako docelowy w analizie (założenie maksymalne);
- zgodnie z obecnymi udziałami w rynku 89,2% zrefundowanych mg stanowią jednostki pochodzące z produktów zawierających 3,5 mg w op., a pozostałe 10,8% z produktów zawierających 1,0 mg w op;
- udziały w rynku produktu Bortezomib Zentiva op. 1,0 mg wyznaczono jako iloczyn udziałów produktu Bortezomib Zentiva op. 3,5 mg oraz współczynnika 0,11/0,89 (relacja opakowań 3,5 mg/1 mg identyczna jak w całości sprzedaży);
- przyjęto, że przejęcie rynku każdego z pozostałych preparatów zawierających bortezomib przez produkty Bortezomib Zentiva przebiegnie proporcjonalnie do ich obecnych udziałów.

W wariantcie zakładającym, że we wskazaniu MCL refundowane są wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva suma udziałów obu produktów wynosi 100%, a ich wzajemna relacja jest identyczna jak w całości obecnej sprzedaży refundowanych mg bortezomibu.

Koszt jednostkowy w scenariuszu nowym bortezomibu została wyliczony na podstawie prognozowanych udziałów w rynku (patrz tabela „Udziały w rynku: bortezomib (jednostka = zrefundowane mg)”, kolumna „Wartość w modelu”). W wariantcie zakładającym wejście tylko Bortezomibu Zentiva uwzględniono udziały z poniższej tabeli z kolumny „wyłącznie Bortezomib Zentiva refundowany w MCL, natomiast w wariantcie uwzględniającym wszystkie bortezomiby wykorzystano udziały przedstawione w kolumnie „wartość w modelu”.

Tabela 34. Udziały w rynku: bortezomib (jednostka = zrefundowane mg)

Nazwa handlowa leku	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy		
	udziały w rynku (bez refundacji w MCL): ostatnich 6 miesięcy	wszystkie produkty zawierające bortezomib refundowane w MCL	wyłącznie Bortezomib Zentiva refundowany w MCL	Wartość w modelu
Bortezomib Accord, 3,5 mg	24,5%	13,2%	0,0%	13,2%
Bortezomib Actavis, 3,5 mg	2,8%	1,5%	0,0%	1,5%
Bortezomib Adamed, 1 mg	8,2%	4,4%	0,0%	4,4%
Bortezomib Adamed, 3,5 mg	41,9%	22,5%	0,0%	22,5%
Bortezomib Glenmark, 1 mg	2,1%	1,2%	0,0%	1,2%
Bortezomib Glenmark, 3,5 mg	13,9%	7,5%	0,0%	7,5%
Bortezomib Zentiva, 1 mg	0,1%	5,0%	10,8%	5,0%
Bortezomib Zentiva, 3,5 mg	1,2%	41,9%	89,2%	41,9%
Vortemyel, 1 mg	0,3%	0,2%	0,0%	0,2%
Vortemyel, 3,5 mg	4,9%	2,7%	0,0%	2,7%

Koszty

W analizie uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty substancji czynnych wchodzących w skład schematów R-CHOP, BR-CAP, RB,
- koszty podania chemioterapii,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty leczenia o charakterze paliatywnym.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Ministerstwa Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia) oraz Narodowego Funduszu Zdrowia zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

Ceny preparatów zawierających występujące w rozpatrywanych schematach leczenia substancje czynne zacierpnięto:

- w wariantcie podstawowym z komunikatów DGL NFZ (efektywne koszty substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów),
- w wariantcie dodatkowym z Obwieszczenia Ministra Zdrowia (które wyznacza maksymalny poziom cen produktów refundowanych w chemioterapii nowotworów).⁷

Przy wyznaczaniu kosztów całkowitych schematów uwzględnionych w analizie przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjentów z MCL równą 1,79 m², a także średnią masę ciała równą 70,03 kg - wnioskodawca przyjmując te założenia powołał się na analizę ekonomiczną Keep 2016 (Keep 2016).

Koszty jednostkowe poszczególnych substancji czynnych zostały przemnożone przez współczynnik RDI (ang. Relative Dose Intensity; względną intensywność dawki - przyjęto wartość średnią, ważoną liczbą pacjentów z ramion R-CHOP i BR-CAP w badaniu Robak 2015). W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto, że pacjenci otrzymają 100% dawki leków zdefiniowanej w protokołach poszczególnych schematów leczenia.

Zgodnie z ChPL, przyjęto trzytygodniowy okres jako jeden cykl leczenia oraz zalecane podanie sześciu cykli chemioterapii (schematy BR-CAP i R-CHOP; dla schematu RB z długością cyklu równą 4 tygodnie koszty zostały dostosowane do okresu trzytygodniowego). Wnioskodawca bazował na całkowitej liczbie otrzymanych cykli terapii oraz koszcie na cykl przy szacowaniu kosztu całkowitego poszczególnych terapii. Podanie 8 cykli było testowane w analizie wrażliwości.

Koszt bortezomibu

Wyliczono maksymalny koszt bortezomibu na podstawie ceny maksymalnej – tj. ceny z Obwieszczenia MZ oraz udziałów w rynku na podstawie komunikatów DGL NFZ za okres 6 m-cy (2017.04-2017.09) oraz efektywny koszt

⁷ Ważone udziałami w sprzedaży wg komunikatów DGL.

bortezomibu na bazie zarówno cen jak i udziałów w rynku wyliczonych na podstawie komunikatów DGL NFZ za okres 6 m-cy (2017.04-2017.09).

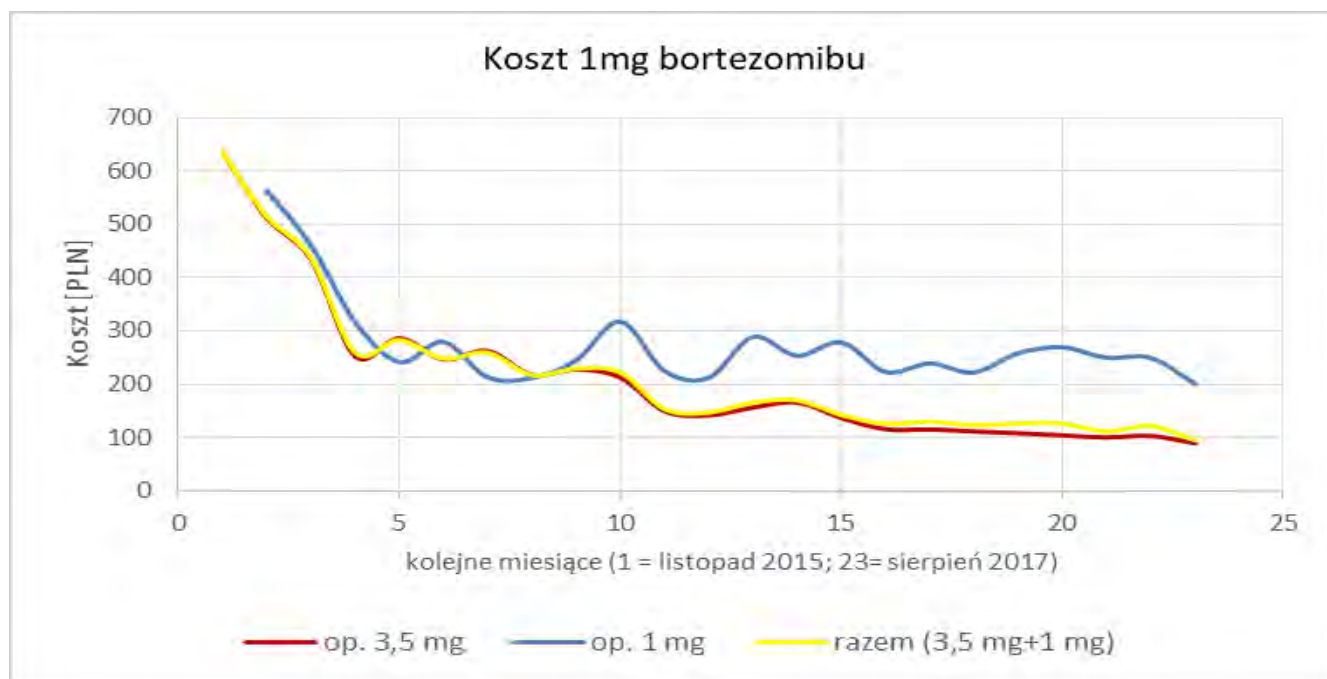
Założono, że tak wyznaczony koszt utrzyma się w scenariuszu istniejącym (ceny i udziały pozostają niezmiennymi), natomiast w scenariuszu nowym średni ważony koszt 1 mg bortezomibu oszacowano, biorąc pod uwagę założoną zmianę w strukturze rynku w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej (ceny pozostają niezmiennymi, ale udziały w rynku są takie jak przyjęte w scenariuszu nowym wg tabeli 34, odpowiednio w zależności od wariantu wejścia do refundacji wyłącznie produktów Bortezomib Zentiva bądź wszystkich produktów zawierających bortezomib).

Tabela 35. Koszty bortezomibu

	Udziały obecne (zachowane w scenariuszu istniejącym)		Udziały prognozowane (w scenariuszu nowym)	
	Wyłącznie produkty Bortezomib Zentiva	Wszystkie produkty zawierające bortezomib	Wyłącznie produkty Bortezomib Zentiva	Wszystkie produkty zawierające bortezomib
Kalkulacja maksymalnego kosztu jednostkowego				
Koszt 1 mg bortezomibu ważonego udziałami* w rynku [PLN]	601,02	677,60	601,02	642,18
Kalkulacja efektywnego kosztu jednostkowego				
Koszt 1 mg bortezomibu ważonego udziałami* w rynku [PLN]	77,07 ⁸	118,49	77,07	99,35

*W zależności od kolumny tabeli, odpowiednio udziałami obecnymi tj. na podstawie komunikatów DGL za okres 6 miesięcy (4.2017-9.2017); udziałami prognozowanymi (w scenariuszu nowym), patrz tabela 34.

Na marginesie, należy ponownie podkreślić, że cena maksymalna bortezomibu jest bardzo znacząco wyższa od ceny efektywnej (rzeczywisty koszt ponoszony przez NFZ odbiega od tego na który wskazują ceny z Obwieszczenia MZ). Scenariusz uwzględniający ceny efektywne wnioskodawca wybrał jako podstawowy. Z analizy danych DGL wynika przy tym, że cena efektywna bortezomibu wyraźnie zmienia się w czasie - wykazywała mocną tendencję spadkową, po czym nastąpiła pewna stabilizacja, co zobrazowano na wykresie poniżej.



Rysunek 1. Zmiana rzeczywistego kosztu 1 mg bortezomibu w czasie

⁸ 75,09 jeśli ważone udziałami własnymi produktów Bortezomib Zentiva 3,5 mg vs 1 mg.

Wyznaczając cenę efektywną wnioskodawca analizował różne okresy czasu wg komunikatów DGL, przy czym zdecydował się wykorzystać dane z okresu 6 miesięcy (kwiecień-wrzesień 2017), gdyż udało się wówczas zaobserwować pewną stabilizację. Ten okres czasu był brany pod uwagę w wariancie podstawowym, okres 12-miesięczny uwzględniono w analizie wrażliwości.

Koszty pozostałych substancji czynnych

W analizie uwzględniono średnie ceny za 1 mg substancji ważone liczbą zrefundowanych mg poszczególnych opakowań. Zastosowano przy tym dane DGL za okres **12 miesięcy (10.2016- 09.2017)**.









Komentarz analityka AOTMiT:

W związku z brakiem stabilizacji na rynku bortezomibu w ciągu 12 miesięcy, w wariancie podstawowym analizy średni ważony koszt bortezomibu wnioskodawca wyznaczył na podstawie danych pochodzących z okresu kwiecień-wrzesień 2017 (6 miesięcy), jednak dla pozostałych substancji czynnych zachował okres 12 miesięcy.

Warianty uwzględnione w analizie wrażliwości

Wnioskodawca uwzględnił następujące scenariusze przeprowadzając analizę wrażliwości.

Tabela 36. Warianty uwzględnione w analizie wrażliwości.

Wariant analizy wrażliwości	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
Częstość występowania MCL wśród chłoniaków nieziarniczych: MIN		5,0%
Częstość występowania MCL wśród chłoniaków nieziarniczych: MAX		10,0%
Odsetek pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia: MIN		
Odsetek pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia: MAX		
Udziały w rynku schematu RB: MIN		20,0%
Udziały w rynku schematu RB: MAX		48,0%
Relative Dose Intensity (RDI) = 100%	tabela 19 analizy wnioskodawcy	100%
Maksymalna liczba cykli BR-CAP (8)	6	8
Koszt jednostkowy bortezomibu: okres ostatnich 12 miesięcy	99,35 PLN (ceny efektywne) 642,18 PLN (ceny maksymalne)	108,72 PLN (ceny efektywne) 647,28 PLN (ceny maksymalne)
Proporcja opakowań 3,5 mg / 1 mg Bortezomibu Zentiva: obecna sprzedaż	89% 3,5 mg, 11% 1 mg	91,8% 3,5 mg, 8,2% 1 mg
Przejęcie rynku przez produkt Bortezomib Zentiva 3,5 mg: średnia z udziałów pozostałych produktów	41,9%	17,6%

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wnioskodawca nie proponuje RSS w związku z tym wyniki analizy wpływu na budżet przedstawione są tylko w wariancie bez RSS.

6.2.1. Analiza podstawowa: wariant podstawowy uwzględniający ceny efektywne

W podrozdziale opisującym wariant podstawowy przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka w dwóch scenariuszach, przy kosztach skalkulowanych w oparciu o komunikaty DGL (**ceny efektywne**). Rozważane scenariusze to: refundacja

wszystkich produktów leczniczych zawierających bortezomib (scenariusz I) oraz refundacja wyłącznie produktów Bortezomib Zentiva (scenariusz II).

6.2.1.1. Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant z uwzględnieniem cen efektywnych

Scenariusz/kategoria [PLN]	Koszt całkowity [PLN]		
	Stan aktualny (rok 2017)	I rok	II rok
Scenariusz "istniejący"	7 062 148	7 426 359	7 669 167
Scenariusz "nowy"	-	8 135 271	8 401 257
Koszt inkrementalny	-	708 912	732 090
Koszt refundacji bortezomibu	-	309 663	319 788
Koszt refundacji produktów Bortezomib Zentiva	-	112 772	116 460

W przypadku refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka w ramach chemioterapii roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o **0,71 mln PLN** w 2018 r. oraz o **0,73 mln PLN** w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. Aktualne roczne (2017 rok) wydatki płatnika publicznego na leczenie MCL wynoszą 7,06 mln PLN, przy czym bortezomib nie jest refundowany.

6.2.1.2. Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant z uwzględnieniem cen efektywnych, refundacją objętą wyłącznie produkty Bortezomib Zentiva

Scenariusz/kategoria [PLN]	Koszt całkowity [PLN]		
	Stan aktualny (rok 2017)	I rok	II rok
Scenariusz "istniejący"	7 062 148	7 426 359	7 669 167
Scenariusz "nowy"	-	8 065 828	8 329 543
Koszt inkrementalny	-	639 468	660 376
Koszt refundacji bortezomibu	-	240 220	248 074
Koszt refundacji produktów Bortezomib Zentiva	-	240 220	248 074

W przypadku refundacji produktów Bortezomib Zentiva w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka w ramach chemioterapii roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o **0,64 mln PLN** w 2018 r. oraz o **0,66 mln PLN** w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. Aktualne roczne (2017 rok) wydatki płatnika publicznego na leczenie MCL wynoszą 7,06 mln PLN, przy czym Bortezomib Zentiva nie jest refundowany.

6.2.1. Analiza podstawowa: wariant dodatkowy uwzględniający ceny maksymalne

W podrozdziale opisującym wariant podstawowy przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka w dwóch scenariuszach, uwzględniając koszty skalkulowane w oparciu o Obwieszczenie MZ (ceny maksymalne). Rozważane scenariusze to: refundacja wszystkich produktów leczniczych zawierających bortezomib (scenariusz I) oraz refundacja wyłącznie produktów Bortezomib Zentiva (scenariusz II).

6.2.1.1. Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant z uwzględnieniem cen maksymalnych

Scenariusz/kategoria [PLN]	Koszt całkowity [PLN]		
	Stan aktualny (rok 2017)	I rok	II rok
Scenariusz "istniejący"	9 049 455	9 516 157	9 827 292
Scenariusz "nowy"	-	11 873 930	12 262 153
Koszt inkrementalny	-	2 357 773	2 434 861
Koszt refundacji bortezomibu	-	2 001 658	2 067 103
Koszt refundacji produktów Bortezomib Zentiva	-	879 458	908 212

W przypadku refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka w ramach chemioterapii roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o **2,36 mln PLN** w 2018 r. oraz o **2,43 mln PLN** w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. Aktualne roczne (2017 rok) wydatki płatnika publicznego na leczenie MCL wynoszą 9,05 mln PLN, przy czym bortezomib nie jest refundowany.

6.2.1.2. Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: wariant z uwzględnieniem cen maksymalnych, refundacją objęte wyłącznie produkty Bortezomib Zentiva

Scenariusz/kategoria [PLN]	Koszt całkowity [PLN]		
	Stan aktualny (rok 2017)	I rok	II rok
Scenariusz "istniejący"	9 049 455	9 516 157	9 827 292
Scenariusz "nowy"	-	11 745 629	12 129 657
Koszt inkrementalny	-	2 229 472	2 302 366
Koszt refundacji bortezomibu	-	1 873 358	1 934 608
Koszt refundacji produktów Bortezomib Zentiva	-	1 873 358	1 934 608

W przypadku refundacji produktów Bortezomib Zentiva w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka w ramach chemioterapii roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o **2,23 mln PLN** w 2018 r. oraz o **2,30 mln PLN** w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. Aktualne roczne (2017 rok) wydatki płatnika publicznego na leczenie MCL wynoszą 9,05 mln PLN, przy czym Bortezomib Zentiva nie jest refundowany.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Podczas szacowania populacji docelowej wnioskodawca bazował na danych KRN. Natomiast dane otrzymane od NFZ sugerują znaczne niedoszacowanie populacji w przypadku danych z KRN. Według obliczeń analityków Agencji, wyniki uzyskane na podstawie danych NFZ są znacząco wyższe niż te na bazie danych KRN. Wielkość populacji docelowej wg danych KRN (założenia wnioskodawcy) to █████ osób w I roku refundacji i █████ w II, a przy założeniach NFZ to odpowiednio: 333 i 366 pacjentów. Analogicznie, powyższa zależność dotyczy znaczącego wzrostu kosztów inkrementalnych przy uwzględnieniu danych NFZ. Szczegółowe obliczenia można znaleźć w rozdziale „Obliczenia własne Agencji”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia dotyczące ilości opakowań, które zostaną zużyte przez pacjentów są znacznie wyższe niż liczba opakowań określona w rocznej wie kości dostaw. Wnioskodawca zakłada dostawy dla opakowania 1 mg oraz 3,5 mg na tym samym poziomie czyli 240 opakowań rocznie i założenie to jest powtórzone w trzech kolejnych latach. Natomiast w analizie wnioskodawcy, w szacowanym zużyciu zasobów, przedstawiono zapotrzebowanie na 335,1 i 346,1 opakowania bortezomibu 3,5 mg odpowiednio w I i II roku refundacji oraz 794,8 i 820,8 opakowania dla opakowania 1 mg.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości. Wyniki przedstawiono w Rozdziale 1.5.2. Analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Analitycy nie odnaleźli błędów w strukturze modelu, można więc założyć, że niepewność wyników niniejszej analizy związana jest z niepewnością danych wejściowych do modelu.

Ograniczenia danych według analityków AOTMiT:

- Podczas szacowania populacji docelowej wnioskodawca bazował na danych KRN dotyczących zachorowań na chłoniaki niezziarnicze w Polsce w latach 2010-2014, do których dopasował linię trendu aby oszacować liczbę nowych zachorowań w kolejnych latach (tj. 2017-2020). Szacowanie wykonano poprawnie, jednak zestawienie tych danych z danymi otrzymanymi przez Agencję od NFZ (za lata 2012-2017 i dotyczącymi tylko kodu C85.7 i to tylko jako rozpoznania głównego, przy zachowaniu założeń wnioskodawcy o odsetkach pacjentów kwalifikujących się do leczenia bortezomibem, a także założenia o wyznaczaniu liczebności populacji jako średniej z dwóch lat) wskazuje na ryzyko znacznego niedoszacowania populacji. Według obliczeń własnych analityków Agencji, wyniki uzyskane na podstawie danych NFZ są znacząco wyższe niż te na bazie danych KRN - wielkość populacji docelowej wg danych KRN (założenia wnioskodawcy) to █████ osób w I roku refundacji i █████ w II roku, a przy wykorzystaniu jako

źródła danych informacji od NFZ jest to odpowiednio: 333 i 366 pacjentów. Analogicznie, powyższa zależność dotyczy znaczącego wzrostu kosztów inkrementalnych przy uwzględnieniu danych NFZ;

- W związku z brakiem w polskiej klasyfikacji ICD-10 kodu przypisanego wyłącznie do chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) utrudniona jest szczegółowa weryfikacja liczby pacjentów, którzy potencjalnie kwalifikowaliby się do wnioskowanego leczenia na podstawie danych NFZ czy danych KRN. Wnioskodawca zakłada sumowanie pacjentów kwalifikujących się do dwóch kodów ICD-10: C83.1 lub C85.7 w przypadku danych NFZ, a w przypadku danych KRN uwzględniać one mają wszystkie chłoniaki nieziarnicze (tj. kody C82-C85, C96), a następnie na podstawie opinii eksperta szacuje, że [] chorych z tymi rozpoznaniem w rzeczywistości choruje na chłoniaka z komórek płaszczka. Zgodnie z opiniami ekspertów zapytanych przez AOTMiT, należy uwzględnić pacjentów jedynie z rozpoznaniem C85.7 (u chorych z rozpoznaniem C83.1 nie można rozliczyć rytuksymabu), dlatego analitycy opierają swoje wyliczenia jedynie na tej grupie pacjentów. Mimo tego założenia, wykorzystanie danych NFZ zamiast danych KRN wskazuje na niedoszacowanie populacji docelowej analizy (patrz wyżej i patrz rozdział zawierający obliczenia własne Agencji), przy zachowaniu założeń wnioskodawcy np. o częstości występowania MCL wśród chłoniaków nieziarniczych ([] - które to założenie samo w sobie jest niepewne);
- Przy oszacowaniu odsetków pacjentów kwalifikujących się do leczenia zgodnie z zaproponowanym wskazaniem refundacyjnym oraz odsetków schematów leczenia składających się na aktualną praktykę kliniczną wykorzystano opinię tylko jednego eksperta co obniża wiarygodność otrzymanych wyników. Szczególnie niepewne jest założenie odnośnie struktury rynku, niezgodne z informacją uzyskaną od ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, która wskazuje na znacznie większy udział schematu R-CHOP w rynku (60%-75% zamiast []);
- W związku z brakiem stabilizacji na rynku bortezomibu w ciągu 12 miesięcy, w wariancie podstawowym analizy średni ważony koszt bortezomibu wnioskodawca wyznaczył na podstawie danych pochodzących z okresu 4.2017 - 9.2017 (6 miesięcy), a dla pozostałych substancji czynnych zachował okres 12 miesięcy (10.2016 – 9.2017). Wykazana znaczna dynamika rynku utrudnia prognozowanie i weryfikację założeń (choć ceny bortezomibu zaczęły wykazywać pewną stabilizację, a poza tym cena bortezomibu wykazuje tendencję spadkową, więc raczej nie ma ryzyka zniżenia kosztów).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przetestowano 11 dodatkowych wariantów. Największy wpływ na koszty inkrementalne miało założenie dotyczące odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin. W tabeli przedstawiającej wyniki analizy wrażliwości odsetek pacjentów z tymi przeciwwskazaniami został określony jako „Udziały w rynku schematu RB” (ze względu na to, że zarówno schemat R-CHOP, jak i BR-CAP są protokołami zawierającymi w swoim składzie antracyklinę - doksorubicynę, a więc populacja, w której stosuje się schemat RB w I linii jest rozłączna z populacją, w której można zastosować schemat BR-CAP). W wariancie maksymalnym, zakładającym, że odsetek tych pacjentów będzie równy 20%, **koszty inkrementalne wzrosły o 40%**, a w wariancie minimalnym (48% populacji) **koszty zmniejszyły się o 44%**. Wnioskodawca przyjął te scenariusze jako skrajne. Znaczne różnice zanotowano także w przypadku zmian w częstości występowania MCL wśród chłoniaków nieziarniczych (minimalny wariant – spadek kosztów o 38%, maksymalny wariant – wzrost kosztów o 25%), zmian maksymalnej liczby cykli terapii z 6 na 8 (wzrost kosztów o 28% wg komunikatu DGL, 30% wg Obwieszczenia MZ) oraz RDI=100% (wzrost kosztów o 9% - scenariusz I i 8% - scenariusz II wg komunikatu DGL, 18% wg Obwieszczenia MZ). Pozostałe scenariusze zmieniały koszty nie więcej niż o 5%.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości umieszczono w tabeli poniżej.

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości

Scenariusz	Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL			Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL			Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL			Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL		
	Koszt inkrementalny [PLN]			Koszt inkrementalny [PLN]			Koszt inkrementalny [PLN]			Koszt inkrementalny [PLN]		
Wariant analizy wrażliwości	I rok	II rok	różnica względem analizy podst. (%)	I rok	II rok	różnica względem analizy podst. (%)	I rok	II rok	różnica względem analizy podst. (%)	I rok	II rok	różnica względem analizy podst. (%)
Analiza podstawowa	708 912	732 090		639 468	660 376		2357773	2434861		2229472	2302366	
Częstość występowania MCL wśród chłoniaków nieziarniczych: MIN	443 070	457 556	-38%	399 668	412 735	-38%	1473608	1521788	-38%	1393420	1438979	-38%
Częstość występowania MCL wśród chłoniaków nieziarniczych: MAX	886 140	915 112	25%	799 335	825 470	25%	2947216	3043576	25%	2786840	2877957	25%
Odsetek pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia: MIN	684 467	706 845	-3%	617 418	637 604	-3%	2276470	2350900	-3%	2152594	2222974	-3%
Odsetek pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia: MAX	733 357	757 334	3%	661 519	683 148	3%	2439075	2518822	3%	2306351	2381758	3%
Udziały w rynku schematu RB: MIN	992 476	1 024 926	40%	895 256	924 526	40%	3300882	3408806	40%	3121261	3223312	40%
Udziały w rynku schematu RB: MAX	396 991	409 970	-44%	358 102	369 811	-44%	1320353	1363522	-44%	1248505	1289325	-44%
Relative Dose Intensity = 100%	772 466	797 722	9%	687 779	710 266	8%	2792476	2883777	18%	2636012	2722197	18%
Maksymalna liczba cykli BR-CAP (8)	909 875	939 623	28%	819 231	846 016	28%	3065516	3165745	30%	2898048	2992801	30%
Koszt jednostkowy bortezomibu: okres ostatnich 12 miesięcy	738 134	762 268	4%	635 592	656 373	-1%	2373651	2451258	1%	2229472	2302366	0%
Proporcja opakowań 3,5 mg / 1 mg Bortezomibu Zentiva: obecna sprzedaż	707 816	730 958	0%	633 295	654 001	-1%	2360952	2438145	0%	2229472	2302366	0%
Przejęcie rynku przez produkt Bortezomib Zentiva 3,5 mg: średnia z udziałów pozostałych produktów	744 529	768 872	5%	639 468	660 376	0%	2423578	2502818	3%	2229472	2302366	0%

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na szacowanie populacji docelowej przez wnioskodawcę na podstawie danych KRN, bez uwzględnienia danych NFZ i duże różnice pomiędzy wynikami w zależności od wykorzystanych danych, analitycy AOTMiT przeprowadzili obliczenia własne wykorzystując najnowsze dane NFZ (lata 2012-2017) – dane KRN dotyczą lat 2010-2014. Analitycy AOTMiT, zachowali pozostałe założenia modelu wnioskodawcy (w tym o odsetku pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) wśród nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze – ■ - założenie niepewne i udziałach w rynku - założenie niepewne).

Bazując na opiniach ekspertów zapytanych przez AOTMiT, analitycy wykorzystali dane NFZ jedynie dla pacjentów z rozpoznaniem wg ICD – 10: C85.7, określonym u pacjentów jako rozpoznanie główne w latach 2012 - 2017⁹. Wykorzystane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

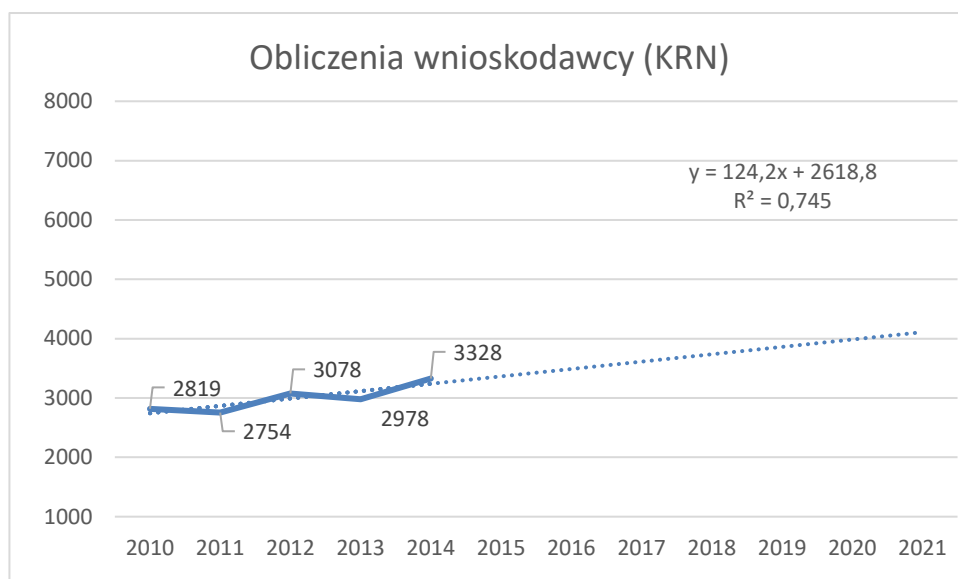
Tabela 43. Pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C82-85, C96, tj. z rozpoznaniem chłoniaki nieziarnicze na lata 2010-2014 (KRN) wraz z prognozami wnioskodawcy oraz pacjenci tylko z rozpoznaniem wg ICD – 10: C85.7, określonym u pacjentów jako rozpoznanie główne, w latach 2012 – 2017 wg danych przesłanych przez NFZ wraz z prognozami analityków Agencji (znak pisma: DGL.4450.85.2018, otrzymane dnia 20.04.2018 r.)

Rok realizacji	Liczba pacjentów wg KRN	Liczba pacjentów wg NFZ
2010	2819	Brak danych
2011	2754	Brak danych
2012	3078	2025
2013	2978	2556
2014	3328	3091
2015	Pominięte w analizie wnioskodawcy, ponieważ do analizy były potrzebne dane od 2017 r. (analitycy Agencji odnaleźli rzeczywiste dane z KRN 2015 - 3301 pacjentów, według równania przyjętego w prognozie wnioskodawcy byłoby to 3364)	3698
2016	Pominięte w analizie wnioskodawcy, jeśli uwzględnić przyjęte przez wnioskodawcę równanie: 3488	4301
2017	3612 *	4901
2018	3737 *	5451 **
2019	3861 *	6029 **
2020	3985 *	6606 **

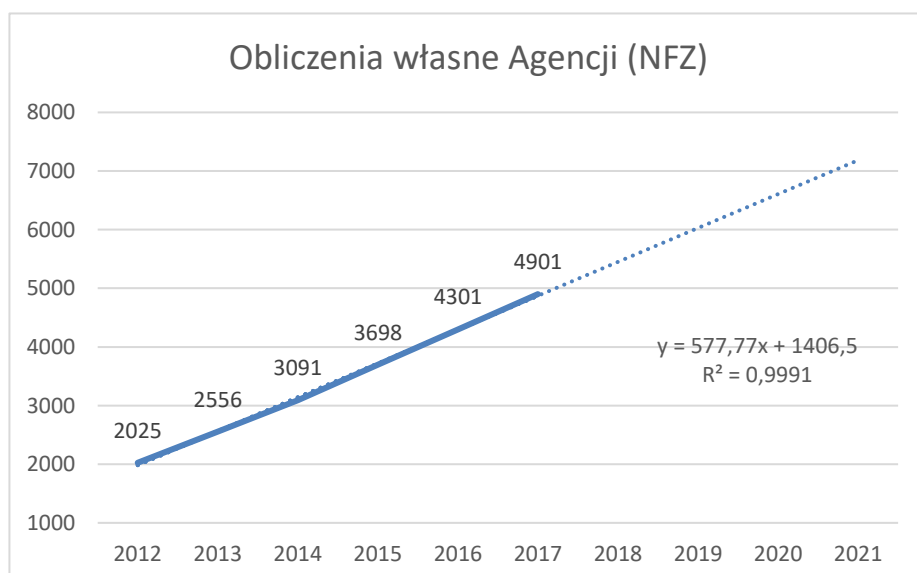
*Prognoza wnioskodawcy; ** Prognoza analityków Agencji na podstawie obliczeń własnych.

Różnice w wielkości populacji w zależności od przyjętych danych (KRN czy NFZ) zobrazowano na krzywych trendu przedstawionych poniżej.

⁹ W obliczeniach analityków Agencji szacowano więc populację w sposób bardzo zawężający, a i tak wyliczenia wskazują na znaczne niedoszacowanie populacji w przypadku przyjęcia założeń wnioskodawcy. Niepewne jest co prawda czy odsetek zachorowań na MCL wśród chłoniaków nieziarniczych ogólnie jest zbliżony do odsetka chorych z MCL klasyfikowanych do kodu C85.7, lecz brak jest w tym zakresie lepszych danych. Wydaje się też, że przyjęta wartość ■ może bardziej zaniżać populację niż ją przeszacowywać.



Wykres 2. Krzywa trendu dla populacji docelowej oszacowana na podstawie danych z KRN (obliczenia wnioskodawcy).



Wykres 3. Krzywa trendu dla populacji docelowej oszacowana na podstawie danych z NFZ (obliczenia Agencji).

Według obliczeń Agencji populacja docelowa oraz szacowany koszt inkrementalny mogą być wyższe o [] w I roku refundacji i o [] w II roku niż te szacowane przez wnioskodawcę. Różnice te przekładają się na średni roczny wzrost kosztów inkrementalnych o 385 tys. w przypadku cen efektywnych oraz 1,31 mln w przypadku cen maksymalnych. Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 44. Porównanie obliczeń własnych Agencji (opartych na danych NFZ) z obliczeniami wnioskodawcy (dane KRN)

Rok	Populacja docelowa		
	Szacowana liczebność populacji docelowej wg wnioskodawcy [PLN] (dane KRN)	Szacowana liczebność populacji docelowej wg obliczeń własnych Agencji [PLN] (dane NFZ)	Wzrost liczebności populacji docelowej, dane NFZ względem KRN (%)
Stan obecny – rok 2017	[]	284	[]
I rok refundacji – średnia z lat 2018/2019	[]	333	[]
II rok refundacji – średnia z lat 2019/2020	[]	366	[]

Liczba pacjentów leczonych bortezomibem, biorąc pod uwagę wielkość populacji docelowej oraz przejęcie rynku przez schemat BR-CAP, po uzyskaniu refundacji przez bortezomib we wskazaniu MCL			
I rok refundacji – średnia z lat 2018/2019	■	111	■
II rok refundacji – średnia z lat 2019/2020	■	122	■
Koszty inkrementalne			
Rok	Szacowany koszt inkrementalny wg wnioskodawcy (dane KRN)	Szacowany koszt inkrementalny wg obliczeń własnych Agencji (dane NFZ)	Wzrost szacowanego kosztu inkrementalnego, dane NFZ względem KRN (%)
Warianty podstawowe (ceny efektywne)			
Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL			
I rok refundacji	708 912	1 071 196	51%
II rok refundacji	732 090	1 178 969	61%
Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL			
I rok refundacji	639 468	966 264	51%
II rok refundacji	660 376	1 063 480	61%
Warianty dodatkowe (ceny maksymalne)			
Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL			
I rok refundacji	2 357 773	3 562 697	51%
II rok refundacji	2 434 861	3 921 139	61%
Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL			
I rok refundacji	2 229 472	3 368 829	51%
II rok refundacji	2 302 366	3 707 766	61%

Ponadto, liczebność populacji docelowej określona przez ekspertów zapytanych przez AOTMiT (pomimo niespójności pomiędzy opiniami), przedstawiona w rozdziale 3.3. niniejszej analizy, także sugeruje, że wyniki podane przez wnioskodawcę oparte na danych z KRN są niedoszacowane.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet była ocena obciążeń budżetowych NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka.

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib), populację docelową stanowią dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym. W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (pacjenci z MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych nie mogą zostać objęci leczeniem z wykorzystaniem schematu BR-CAP), tzn. przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie obecna praktyka kliniczna;
- scenariusza „nowego”, w którym bortezomib zostanie objęty refundacją w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka i będzie stosowany w ramach schematu BR-CAP (w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną oraz prednizonem), przy czym rozpatrywano dwa warianty:
 - we wskazaniu MCL refundowane są wszystkie produkty lecznicze zawierające substancję czynną bortezomib,
 - we wskazaniu MCL refundowane są wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva.

Głównym źródłem niepewności wyników jest niepewność związana z szacowaniem wielkości populacji docelowej (na podstawie danych z KRN, nie uwzględniając danych NFZ) oraz szacowaniem udziałów w rynku.

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Warianty podstawowe (oparte na cenach efektywnych):

- Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL
Wydatki NFZ na wszystkie produkty zawierające bortezomib (koszty samych leków) wyniosą 310 tys. PLN w I roku refundacji i 320 tys. PLN w II roku oraz na Bortezomib Zentiva odpowiednio 113 tys. PLN i 116 tys. PLN.
- Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL
Wydatki NFZ na Bortezomib Zentiva (koszt samych leków) to 240 tys. PLN w I roku refundacji i 248 tys. PLN w II roku.

Warianty dodatkowe (oparte na cenach maksymalnych):

- Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL
Wydatki NFZ na wszystkie produkty zawierające bortezomib (koszty samych leków) wyniosą 2 mln PLN w I roku refundacji i 2,067 mln PLN w II roku oraz na Bortezomib Zentiva odpowiednio 880 tys. PLN i 908 tys. PLN.
- Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL

Wydatki NFZ na Bortezomib Zentiva (koszt samych leków) to 1,873 mln PLN w I roku refundacji i 1,935 mln PLN w II roku.

Analiza inkrementalna scenariuszy

Wnioskodawca rozważył 4 scenariusze, w tym 2 podstawowe w oparciu o ceny efektywne oraz 2 dodatkowe bazujące na cenach maksymalnych.

Warianty podstawowe (oparte na cenach efektywnych):

- Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL
W przypadku refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka w ramach chemioterapii roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o **0,71 mln PLN** w 2018 r. oraz o **0,73 mln PLN** w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.
- Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL
W przypadku refundacji produktów Bortezomib Zentiva w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka w ramach chemioterapii roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o **0,64 mln PLN** w 2018 r. oraz o **0,66 mln PLN** w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Warianty dodatkowe (oparte na cenach maksymalnych):

- Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL
W przypadku refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka w ramach chemioterapii roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o **2,36 mln PLN** w 2018 r. oraz o **2,43 mln PLN** w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.
- Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL
W przypadku refundacji produktów Bortezomib Zentiva w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka w ramach chemioterapii roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o **2,23 mln PLN** w 2018 r. oraz o **2,30 mln PLN** w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Analiza wrażliwości wskazuje, że wyniki mocno zależą od przyjętych niepewnych założeń.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań oszczędnościowych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości co najmniej odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Bortezomib Zentiva stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą, wykazanych w analizie wpływu na budżet (BIA).

Najwyższy, przewidywany w **scenariuszu podstawowym BIA**, wzrost wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), uzyskany przy założeniu wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Bortezomib Zentiva na wnioskowanych warunkach wynosi **0,73 mln PLN** i jest generowany w **drugim roku refundacji** (wariant podstawowy uwzględniający ceny efektywne - scenariusz I: refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL). Natomiast w wariantcie dodatkowym (przy wykorzystaniu cen maksymalnych) najwyższy wzrost wydatków NFZ wyniesie 2,43 mln PLN, także w II roku refundacji.

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie prowadzące do wygenerowania oszczędności w budżecie NFZ polega na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. W wyniku przeprowadzonych działań nastąpi zmiana podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej, poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną za DDD niższą od ceny za DDD leku stanowiącego podstawę limitu w grupie.

Zaproponowany horyzont czasowy analizy wynosi dwa lata, a roczny koszt inkrementalny wynikający z zastosowania interwencji oszczędnościowej jest taki sam w obu latach.

W celu uwolnienia środków finansowych w budżecie płatnika w wielkości odpowiadającej najwyższemu wydatkowi inkrementalnym płatnika publicznego związanym z refundacją bortezomibu na wnioskowanych warunkach, zaprezentowano skutki przeprowadzenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie limitowej: **83.0, Hormony tarczycy - lewotyroksyna do stosowania doustnego**.

Wnioskodawca zakłada, że w wyniku przeprowadzonej interwencji dochodzi do przesunięcia podstawy limitu na produkt o najniższej cenie detalicznej za DDD, który jest najtańszy zarówno dla płatnika jak i dla pacjenta.

Zgodnie z obwieszczeniem refundacyjnym obowiązującym od dnia 1 stycznia 2018 r. w grupie limitowej nr 83.0, *Hormony tarczycy - lewotyroksyna do stosowania doustnego* znajdują się 24 produkty lecznicze. Wszystkie dostępne są za ryczałtową odpłatnością pacjenta.

W związku z przyjętym założeniem o braku zmienności struktury sprzedaży w analizowanym horyzoncie czasowym, w scenariuszu bez rozwiązania oszczędnościowego, podstawę limitu będzie stanowił produkt o nazwie Euthyrox N 125, tabl., 125 µg (EAN: 5909991051518).

Efekt wdrożenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie limitowej 83.0, jest przesunięcie podstawy limitu na produkt o nazwie Euthyrox N 150, tabl., 150 µg (EAN: 5909991051624), który posiada najniższą cenę detaliczną w przeliczeniu na DDD. Zmiana ta możliwa będzie dzięki zakładanemu wzrostowi sprzedaży wspomnianego produktu do poziomu 15,1% ilościowego obrotu DDD zrealizowanego w tej grupie limitowej.

Tabela 45. Prognoza rocznych oszczędności płatnika po wdrożeniu interwencji oszczędnościowej w scenariuszu pesymistycznym, bazowym i optymistycznym

Roczny koszt refundacji bez interwencji oszczędnościowej (w oparciu o planowany budżet na refundację produktów wydawanych na receptę) [PLN]	Zmiana procentowa [%]	Roczny koszt refundacji po wprowadzeniu interwencji oszczędnościowej [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Scenariusz pesymistyczny			
30 722 193	-25,8	22 798 639	-7 923 554
Scenariusz bazowy			
8 144 075 000	-5,2	7 723 987 681	-420 087 319
Scenariusz optymistyczny			
8 144 075 000	-8,6	7 443 929 468	-700 145 532

W przedstawionej analizie racjonalizacyjnej (w scenariuszu pesymistycznym) symulacja efektów proponowanego rozwiązania oszczędnościowego dotyczy przykładowej grupy limitowej nr 83.0. Według obliczeń autorów analizy, skutki interwencji opartej na upowszechnieniu wiedzy o istnieniu tańszych odpowiedników, już tylko w wymienionych grupach, pozwolą płatnikowi uzyskać oszczędności wynoszące 7,92 mln PLN rocznie. Kwota ta przewyższa najwyższe koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Bortezomib Zentiva wykazane w analizie BIA (0,73 mln PLN w drugim roku refundacji), w związku, z czym jest wystarczająca, aby skompensować wydatki wynikające z pozytywnej decyzji refundacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) we wskazaniu: leczenie *dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych* przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – NICE, <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – SMC, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – AWMSG, <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – NCPE, <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – CADTH, <http://www.cadth.ca/>
- Francja – HAS, <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – IQWiG, <https://www.iqwig.de/>
- Australia – PBAC, <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – PTAC, <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.05.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego bortezomib.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2015, SMC 2015, HAS 2016) dotyczące stosowania bortezomibu u wcześniej nieleczonym pacjentów z MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Wszystkie odnalezione rekomendacje odnoszą się do substancji czynnej bortezomib, jednak wymieniają nazwę handlową leku oryginalnego – Velcade. Wnioskowany lek Bortezomib Zentiva został dopuszczony do obrotu w 2015 r.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne – bortezomib w MCL

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2015	Rekomendacja pozytywna NICE rekomenduje bortezomib*, stosowany zgodnie z dopuszczeniem do obrotu (tj. w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem), jako opcję w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.
SMC 2015	Rekomendacja pozytywna Bortezomib* uzyskał akceptację 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.
AWMSG 2013	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG z powodu trwającej oceny NICE.
HAS 2016	Rekomendacja pozytywna Rada Przejrzystości HAS rekomenduje włączenie produktu leczniczego Velcade (bortezomib) na listę leków refundowanych w leczeniu szpitalnym, we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

* rekomendacja odnosi się do substancji czynnej bortezomib, jednak wymieniona jest nazwa handlowa leku oryginalnego – Velcade

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?		Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	1 mg	3,5 mg		
Austria	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Tak	<p>Bortezomib jest refundowany*:</p> <p>1) w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem, w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym <u>szpiczakiem mnogim</u>, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych, w połączeniu z deksametazonem lub deksametazonem i talidomidem;</p> <p>2) w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym <u>szpiczakiem mnogim</u> niekwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem;</p> <p>3) w leczeniu pacjentów z progresją <u>szpiczaka mnogiego</u>, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego, w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem.</p>	Nie*
Dania	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Państwo	Czy jest refundowany?		Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	1 mg	3,5 mg		
Szwecja	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy

* dotyczy wyłącznie Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250812

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>.

Źródło: wnioski refundacyjne [08.02.2018 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Bortezomib Zentiva (jedynie opak. 3,5 mg) jest finansowany w 1 kraju UE i EFTA [Czechy] (na 31 wskazanych) – **jednak zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę refundacja dotyczy wskazania szpiczak mnogi.**

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach podziału ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 06.03.2018 r., znak PLR.4600.223.2018 oraz PLR.4600.224.2018 (data wpłynięcia do AOTMiT 07.03.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Bortezomib Zentiva (bortezomib) w ramach chemioterapii we wskazaniu „leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.”

Problem zdrowotny

Chłoniak z komórek płaszczka (Mantle Cell Lymphoma, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarnicznych (non-Hodgkin lymphomas, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępowaniem okresy remisji stają się coraz krótsze.

Rokowanie zależy w znacznej mierze od oceny stanu sprawności pacjenta (np. według WHO/ECOG), a w mniejszym stopniu od oceny stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), ponieważ w momencie rozpoznania u większości chorych stwierdza się stopień III lub IV. Przeżycie całkowite chorych na MCL charakteryzuje się dużą zmiennością i jest zależne głównie od kategorii ryzyka według indeksu MIPI oraz typu nowotworu. Mediana przeżycia dla wszystkich MCL zawiera się w przedziale 3-7 lat.

Alternatywne technologie medyczne

R-CHOP – schemat wskazany jako najczęściej stosowany przez ekspertów klinicznych.

Skuteczność

W badaniu LYM-3002 wyniki odnośnie istotnego klinicznie punktu końcowego, tj. **przeżycia całkowitego (OS)** są niedojrzałe. Na podstawie analizy pośredniej (interim analysis) przeprowadzonej przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy, wystąpiło 71 zgonów w ramieniu BR-CAP a 87 w ramieniu R-CHOP; mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w przypadku interwencji (95% CI: 56 miesięcy – nie osiągnięta), a w przypadku komparatora wynosiła 56,3 miesięcy (95% CI: 47,2 miesięcy - nie osiągnięta). Wynik HR jest nieistotny statystycznie, HR=0,80 (95% CI: 0,59-1,10; p=0,17). Brak danych odnośnie jakości życia chorych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania LYM-3002 było **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** w ocenie niezależnej komisji. W momencie analizy, progresji lub zgonu doświadczyło 133 pacjentów z grupy interwencji i 165 z grupy komparatora; mediana przeżycia całkowitego wynosiła 24,7 miesięcy dla BR-CAP (95% CI: 19,8-31,8) oraz 14,4 miesięcy dla R-CHOP (95% CI: 12,0-16,9). Ryzyko progresji choroby w przypadku stosowania interwencji zostało obniżone o 37% względem komparatora dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy (HR=0,63; 95% CI: 0,50-0,79; p<0,001 – wynik jest istotny statystycznie).

Analiza podgrup wskazuje, że wyniki są lepsze wśród pacjentów młodszych i w lepszym początkowym stanie zdrowia (biorąc pod uwagę wskaźnik IPI, MIPI czy stan sprawności wg ECOG). Natomiast osiągnięty wynik jest gorszy w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej (HR=0,80; 95% CI: 0,52-1,21) w zestawieniu z wynikiem analizy podstawowej czy resztą świata.

Nie było różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencją a komparatorem w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wykazano natomiast istotny statystycznie wzrost prawdopodobieństwa (o 28%) uzyskania całkowitej (kompletnej) odpowiedzi na leczenie w przypadku stosowania interwencji zamiast komparatora.

Wykazano istotną statystycznie korzyść z leczenia BR-CAP zamiast R-CHOP w przypadku czasów do wystąpienia odpowiedzi, do wystąpienia progresji, następnego leczenia przeciwcłoniakowego oraz czasu wolnego od leczenia, który może być punktem końcowym ważnym dla pacjentów.

Bezpieczeństwo

W badaniu LYM-3002 (Robak 2015) nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem liczby pacjentów, u których zaobserwowano zdarzenia niepożądane (AEs) dowolnego stopnia, zarówno ogółem jak i tych prowadzących 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 zarówno w przypadku AEs ogółem, jak i AEs związanych z leczeniem. W ramieniu BR-CAP wykazano także istotnie większą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W badaniu nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem liczby zgonów w trakcie leczenia.

Odnotowano istotną statystycznie większą częstość występowania następujących hematologicznych zdarzeń niepożądanych w ramieniu BR-CAP (w dowolnym stopniu ciężkości): neutropenii, trombocytopenii, anemii, leukopenii i limfopenii. Ponadto wykazano większą częstość występowania w ramieniu BR-CAP: neutropenii, trombocytopenii, leukopenii i limfopenii w 3 lub wyższym stopniu ciężkości. Szczególnie wysokie ryzyko wystąpienia trombocytopenii (ponad 20-krotnie wyższe dla stopnia nasilenia ≥ 3) podkreślają również wytyczne ESMO 2017.

Spośród pozostałych, wymienionych w publikacji zdarzeń niepożądanych, większą częstość występowania w schemacie BR-CAP wykazano dla: biegunki, zaparc, mdłości, jakiegokolwiek zakażeń i zarażeń (zarówno dla dowolnego stopnia nasilenia jak i dla stopnia ciężkości ≥ 3), zapalenia płuc, gorączki, kaszlu oraz zmniejszenia apetytu.

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu BR-CAP w miejsce R-CHOP jest **droższe** (o ok. 4 tys. PLN przy uwzględnieniu cen efektywnych oraz ok. 26 tys. PLN przy uwzględnieniu cen maksymalnych) i przynosi **większe korzyści zdrowotne** wyrażone w jednostkach QALY (o 0,05).

Oszacowany ICUR dla porównania BR-CAP vs R-CHOP wyniósł ok. **93 tys. PLN/QALYG** w wariantcie uwzględniającym ceny efektywne i ok. **551 tys. PLN/QALYG** w wariantcie uwzględniającym ceny maksymalne. Oznacza to, że BR-CAP nie jest terapią kosztowo-użyteczną w wariantcie uwzględniającym ceny maksymalne (ceny z Obwieszczenia MZ), ale jest terapią kosztowo-użyteczną w wariantcie uwzględniającym ceny efektywne (ceny z NFZ DGL).

UWAGA: Wariant uwzględniający ceny efektywne został wybrany jako podstawowy przez wnioskodawcę zamiast wariantu uwzględniającego ceny maksymalne (z Obwieszczenia MZ). Szczegółowa analiza komunikatów DGL przez analityków Agencji potwierdza, że cena maksymalna bortezomibu jest bardzo znacząco wyższa od ceny efektywnej (rzeczywisty koszt ponoszony przez NFZ odbiega od tego na który wskazują ceny z Obwieszczenia MZ), dlatego wariant uwzględniający ceny efektywne pozostawiono jako podstawowy. Należy zwrócić uwagę, że w zależności od przyjętego źródła danych o kosztach bortezomibu zmienia się wnioskowanie z analizy (bortezomib nie jest lub jest interwencją kosztowo-użyteczną względem R-CHOP w ocenianej populacji).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości proggu opłacalności (**134 514 zł**), wynosi:

- 145,35 PLN / 191,31 PLN w wariantcie odpowiednio uwzględniającym ceny efektywne i maksymalne w przypadku opakowania Bortezomib Zentiva 1 mg;
- 508,71 PLN / 669,58 PLN w wariantcie odpowiednio uwzględniającym ceny efektywne i maksymalne w przypadku opakowania Bortezomib Zentiva 3,5 mg.

Natomiast proponowana cena zbytu netto to [redacted] PLN / [redacted] PLN odpowiednio dla opakowania Bortezomib Zentiva 1 mg i 3,5 mg, a zatem cena proponowana jest **wyższa** od progowej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca rozważył 4 scenariusze, w tym 2 podstawowe w oparciu o ceny efektywne oraz 2 dodatkowe bazujące na cenach maksymalnych.

Warianty podstawowe (oparte na cenach efektywnych):

- Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL
W przypadku refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka w ramach chemioterapii roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o **0,71 mln PLN** w 2018 r. oraz o **0,73 mln PLN** w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.
- Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL

W przypadku refundacji produktów Bortezomib Zentiva w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka w ramach chemioterapii roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o **0,64 mln PLN** w 2018 r. oraz o **0,66 mln PLN** w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Warianty dodatkowe (oparte na cenach maksymalnych):

- Scenariusz I: Refundowane wszystkie produkty lecznicze zawierające bortezomib we wskazaniu MCL

W przypadku refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka w ramach chemioterapii roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o **2,36 mln PLN** w 2018 r. oraz o **2,43 mln PLN** w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

- Scenariusz II: Refundowane wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva we wskazaniu MCL

W przypadku refundacji produktów Bortezomib Zentiva w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka w ramach chemioterapii roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) zwiększyłyby się o **2,23 mln PLN** w 2018 r. oraz o **2,30 mln PLN** w 2019 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Analiza wrażliwości wskazuje, że wyniki mocno zależą od przyjętych niepewnych założeń.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2015, SMC 2015, HAS 2016) dotyczące stosowania bortezomibu u wcześniej nieleczonym pacjentów z MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych. Wszystkie odnalezione rekomendacje odnoszą się do substancji czynnej bortezomib, jednak wymieniają nazwę handlową leku oryginalnego – Velcade.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Brak.

14. Źródła

Badania pierwotne		
LYM-3002	Robak 2015	Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. <i>N Engl J Med.</i> 2015;372(10):944-53.
	Robak 2017	Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. [Protoco]. <i>N Engl J Med.</i> 2015;372(10):944-53
	NCT00722137	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00722137
	Verhoef 2017	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. <i>Haematologica.</i> 2017 May;102(5):895-902.
Problem zdrowotny		
Swerdlow 2016	Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. <i>Blood</i> 2016: 127(20), 2375-2390.	
Szczekliak 2017	Szczekliak A, et al. Interna Szczekliaka 2017. Wydawca: Medycyna Praktyczna, Kraków 2017.	
Szymczyk 2010	Szymczyk, M. i Walewski, J. Chłoniak z komórek płaszczka-współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. <i>Hematologia</i> 2010: 1(4), 330-341.	
Walewski 2013	Walewski, J. Chłoniak z komórek płaszczka u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii w wysokich dawkach. 2013	
Warzocha 2015	Warzocha, K. Chłoniaki niezłośliwe. W: Gajewski P. et al. (red.) Interna Szczekliaka, Kraków: Medycyna Praktyczna, 2015	
WHO 2008	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Tom I. Wydanie 2008. (2009). World Health Organization; wydawca wersji polskiej: Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia (2012)	
WHO 2016	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10 th Revision (2016). World Health Organization. http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en (data dostępu: 5.12.2016)	
Rekomendacje kliniczne		
ESMO 2017	M. Dreyling, E. Campo, O. Hermine, M. Jerkeman, S. Le Gouill, S. Rule, O. Shpilberg, J. Walewski & M. Ladetto, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Volume 28, Supplement 4, sierpień 2017	
NCCN 2018	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): B-cell Lymphomas. Version 3.2018 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf (data dostępu: 02.05.2018)	
NICE 2018	NICE, Treating mantle cell lymphoma, 20.03.2018 https://pathways.nice.org.uk/pathways/non-hodgkins-lymphoma#path=view%3A/pathways/non-hodgkins-lymphoma/treating-mantle-cell-lymphoma.xml&content=view-index	
PTOK 2013	Walewski, J. Chłoniak z komórek płaszczka. W: Krzakowski, M., Warzocha, K. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom II. Gdańsk: Via Medica, 2013 http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_chloniak_z_kom_p_laszczka.pdf (data dostępu: 29.11.2016)	
Rekomendacje refundacyjne		
NICE 2015	Bortezomib for previously untreated mantle cell lymphoma. Technology appraisal guidance. Published: 16 December 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ta370	
SMC 2015	Bortezomib (Velcade) in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone for the treatment of adult patients with previously untreated mantle cell lymphoma who are unsuitable for haematopoietic stem cell transplantation. SMC ID: 1075/15. Date advice published: 07 September 2015. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bortezomib-velcade-fullsubmission-107515/	
AWMSG 2013	bortezomib (Velcade). In combination with dexamethasone, or with dexamethasone and thalidomide, for the induction treatment of adult patients with previously untreated multiple myeloma who are eligible for high dose chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation. Reference No. 1278. Excluded date: 15/08/2013	
HAS 2016	VELCADE (bortezomib), antineoplastic. Mantle Cell Lymphoma. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2589998/en/velcade-bortezomib-antineoplastic	
Analiza ekonomiczna		
Zarządzenia Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, Załącznik nr 2 („Katalog świadczeń podstawowych – leczenie szpitalne - chemioterapia”).	

	Zarządzenie Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 9 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
Warzocha 2011	Warzocha K. Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarniczych. Postępy Nauk Medycznych, t. XXIV, nr 7, 2011.
Doorduijn 2005	Doorduijn J, Buijt I, van der Holt B i wsp. Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy, Eur J Haematol 2005; 75: 116–123.
Keep 2016	Keep van M. Cost-effectiveness analysis of bortezomib in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (BR-CAP) in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. BMC Cancer (2016) 16:598.
Analiza wpływu na budżet	
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego Bortezom b Zentiva.
Keep 2016	Keep van M. Cost Effectiveness of Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone for the First-Line Treatment of Mantle Cell Lymphoma not Eligible for Stem Cell Transplantation: a Scottish Perspective. ISPOR 2015.
Obwieszczenie Ministra Zdrowia	Obwieszczenie z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.129).
Raport AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Raport Nr: AOTMiT-OT-434-6/2015, Warszawa, 3 czerwca 2015 r.
Szmit 2014	Szmit S, Jurczak W, Zaucha J, i wsp. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma, Journal of the American Society of Hypertension 8(11) (2014) 791–799.
DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia, Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN [komunikaty DGL dla lat 2016 oraz 2017].

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, [REDACTED], Instytut Arcana, Kraków, styczeń 2018;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, [REDACTED], Instytut Arcana, Kraków, styczeń 2018;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, [REDACTED], Instytut Arcana, Kraków, grudzień 2017;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, [REDACTED], Instytut Arcana, Kraków, grudzień 2017;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, [REDACTED], Instytut Arcana, Kraków, styczeń 2018;
- Zał. 6. Uzupełnienia analiz Instytutu Arcana do wniosków o objęcie refundacją produktu Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250829 oraz Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250812.