



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Velcade (bortezomib)**  
**we wskazaniu: szpiczak mnogi**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-12/2014

Data ukończenia: 29 maja 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Janssen - Cilag Polska 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) 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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Janssen - Cilag Polska 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. Nr 112, poz. 1198 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 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

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

## Wykaz skrótów

<b>Agencja/AOTM</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AKL</b> – analiza kliniczna
<b>APD</b> – analiza problemu decyzyjnego
<b>Auto-SCT</b> - (ang. <i>autologic stem cell transplantation</i> ) autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
<b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BIA</b> – analiza wpływu na budżet
<b>CADTH</b> - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b> – schemat cyklofosfamid, deksametazon
<b>CDD</b> - schemat cyklofosfamid, doksorubicyna, deksametazon
<b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b> – (ang. – <i>Confidence Interval</i> ) przedział ufności
<b>CR</b> – (ang. complete response) całkowita odpowiedź na leczenie
<b>CR/nCR</b> - wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie/prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie
<b>CTD</b> – schemat cyklofosfamid/talidomid/deksametazon
<b>CVAD</b> – schemat cyklofosfamid/winkrystyna/doksorubicyna/deksametazon
<b>DN</b> – czas trwania neutropenii
<b>DT</b> – czas trwania trombocytopenii
<b>EMA</b> - (ang. <i>European Medicines Agency</i> ) Europejska Agencja ds. Leków
<b>ESMO</b> - (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ) Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>FDA</b> - (ang. <i>Food and Drug Administration</i> ) Agencja ds. Żywności i Leków
<b>INAHTA</b> - International Network of Agencies for Health Technology Assessment
<b>ITT</b> - (ang. <i>intention-to-treat</i> ) analiza zgodna z intencją leczenia
<b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>MD</b> – (ang. – <i>Mean Difference</i> ) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
<b>MGUS</b> - (ang. <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i> ) gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu
<b>MP</b> – schemat melfalan/prednizon
<b>MPT</b> – schemat melfalan/prednizon/talidomid
<b>Msc.</b> - miesiąc
<b>NCCHTA</b> - The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
<b>NCCN</b> - National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI CTCAE</b> - National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>NFZ</b> – Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b> - National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNT</b> – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i> ) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
<b>ORR</b> – odpowiedź na leczenie ogółem
<b>OS</b> – (ang. <i>overall survival</i> ) czas przeżycia całkowitego
<b>PAD</b> – schemat bortezomib/doksorubicyna/deksametazon
<b>PFS</b> – (ang. <i>progression-free survival</i> ) przeżycie wolne od progresji choroby
<b>PGSz</b> - Polska Grupa Szpiczakowa
<b>PP/PPA</b> – ang. <i>per-protocol</i>
<b>PSUR</b> – (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> ) okresowy Raport dot. Bezpieczeństwa
<b>Pts</b> - pacjenci

**PUO** – Polska Unia Onkologii

**RCT** - (ang. *randomized controlled trial*) badanie z randomizacją i grupą kontrolną

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – 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, poz. 4)

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RSS** – (ang. *risk sharing scheme*) instrument podziału ryzyka

**RVD** – schemat lenalidomid/bortezomib/deksametazon

**SBU** - Statens beredning för medicinsk utvärdering

**TAD** – schemat talidomid/doksorubicyna/deksametazon

**TEAE** - (ang. *treatment-emergent adverse events*) działania niepożądane zaistniałe w okresie leczenia

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TTP** – (ang. *time to progression*) czas do wystąpienia progresji choroby

**URPL** - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**VAD** – schemat winkrystyna/doksorubicyna/deksametazon

**VCD** – schemat Velcade, cyklofosfamid, deksametazon

**VD** – schemat bortezomib/deksametazon

**VGPR** - bardzo dobra odpowiedź częściowa

**VTD** – schemat Velcade, talidomid, deksametazon

**WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**ZN** – zdarzenie niepożądane

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	12
2.5.2. Status rejestracyjny .....	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>15</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	20
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	20
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	25
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	31
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	38
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	42
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	43
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>45</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	45
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	45
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	51
[REDACTED] .....	52
[REDACTED] .....	52
[REDACTED] .....	54
[REDACTED] .....	54
[REDACTED] .....	55
[REDACTED] .....	57
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>59</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	59
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	61
.....	61
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	63
.....	63
<b>6.</b> .....	<b>64</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>64</b>
<b>8.</b> .....	<b>64</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>65</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	65
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	65
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	66
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>66</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>68</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>68</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>74</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>75</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

25.03.2014 r.  
MZ-PLR-460-20367-12/SM/14

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Velcade (bortezomib)

Wnioskowane wskazanie: w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) - 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

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

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

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

[redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[redacted]

[redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Janssen - Cilag International NV

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Dexamethasonum

1. PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA - Pabi-Dexamethason

Cyclophosphamidum

1. BAXTER POLSKA SP. Z O. O., POLSKA – Endoxan
2. INPHARM SP Z O.O., POLSKA – Endoxan
3. DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA – Endoxan
4. AVRENTIM SP. Z O.O., POLSKA – Endoxan

Vincristini sulfas

1. GEDEON RICHTER LTD., WĘGRY - Vincristin Richter
2. TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA – Vincristin Teva

Doxorubicinum

1. PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA – Adriblastina
2. INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., POLSKA – Biorubina
3. JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV, BELGIA – Caelyx
4. DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA – Caelyx
5. ACTAVIS GROUP PTC EHF., NORWEGIA - Doxorubicin Actavis
6. EBWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA – Doxorubicin Ebewe
7. MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY – Doxorubicin medac
8. ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA - Doxorubicinum Accord
9. ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA – Xorucin

Thalidomidum – Celgene

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych

- Velcade (bortezomibum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. kod EAN: 5909990646968;
- Velcade (bortezomibum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. kod EAN: 5909990000890

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie szpiczaka plazmatycznokomórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C90)”, został przekazany do AOTM dnia 25 marca 2014 r. pismem znak MZ-PLR-460-20367-12/SM/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- ██████████ i.in. Analiza problemu decyzyjnego dla bortezomibu (Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) 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, Instytut Arcana, Kraków 2013
- ██████████ i.in. Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub talidomidem i deksametazonem i deksametazonem (schemat VTD) 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, Instytut Arcana, Kraków 2013 r.,
- ██████████ i.in. Analiza kosztów-użyteczności bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w ramach programu lekowego w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek, Instytut Arcana, Kraków 2014 r.,
- ██████████ i.in. Analiza wpływu na budżet refundacji bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w ramach programu lekowego 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 Instytut Arcana, Kraków 2013 r.,
- ██████████ i.in., Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Velcade® (bortezomib), Instytut Arcana, Kraków, grudzień 2013 r.

Pismem z dnia 16 kwietnia 2014 r., znak AOTM-OT-4351-12(2)/MPa/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 16 kwietnia 2014 r., znak MZ-PLR-460-20367-22/SM/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności, tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

Dnia 6 maja 2014 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia znak: MZ-PLR-460-20367-28/SM/14, przekazujące uzupełnienia do analiz złożone przez wnioskodawcę, tj. „Załącznik 1. - Odpowiedzi na uwagi AOTM w sprawie niespełnienia minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej dla produktu leczniczego Velcade®.”

Wnioskodawca uzupełnił w nim wszystkie niespełnione wymagania minimalne poza uzupełnieniem danych osobowych ekspertów biorących udział w opracowaniu dokumentu: Instytut Arcana, Koszty leczenia

szpiczaka mnogiego w Polsce opracowanie na podstawie 15 wywiadów z polskimi ekspertami klinicznymi”, Kraków 2011.

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

Bortezomib był dotychczas dwukrotnie przedmiotem opinii RP/RK oraz Prezesa Agencji w latach 2010 i 2012. Opinia i rekomendacja były pozytywne lecz dotyczyły wskazań innych niż wnioskowane – w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego oraz w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego Velcade (bortezomib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP Nr 48/2012 i 49/2012 r. z dnia 22 sierpnia 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 40/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie Velcade (bortezomib) w leczeniu szpiczaka mnogiego w ramach zaproponowanego zmodyfikowanego programu lekowego we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dostępne analizy wskazują, że bortezom b przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego (MP – melfalan, prednison) u chorych ze szpiczakiem mnogim w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Velcade (bortezom b), 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Velcade (bortezom b), 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego: "Leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytoowego) (ICD-10 C 90)" we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Produkt leczniczy Velcade jest wysoce skuteczną i bezpieczną liniową terapią szpiczaka mnogiego. Dostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego, u chorych ze szpiczakiem mnogim w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego.</p>
<p>Stanowisko RK Nr 57/17/z dnia 30 sierpnia 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 30/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna nie uznaje za zasadne usunięcia ani zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego Velcade (bortezomib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Zdaniem Rady finansowanie bortezom bu w ramach przedmiotowego terapeutycznego programu zdrowotnego jest zasadne, gdyż jest to lek skuteczny, poprawiający przeżycie chorych na szpiczaka mnogiego. Jednakże Rada pragnie zauważyć, że koszty leczenia bortezomibem są zbyt wysokie w porównaniu do jego efektywności klinicznej i zaleca ich istotne zmniejszenie w dowolnym mechanizmie, np. porozumienia cenowego. Jednocześnie, Rada uznała, że treść programu wymaga korekty przy współpracy z odpowiednim Konsultantem Krajowym oraz ekspertami Polskiej Grupy Szpiczakowej w zakresie wskazań do stosowania bortezomibu.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego bortezomib (Velcade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Opinie ekspertów określają bortezomib jako nową wartość w leczeniu, dającą chorym nową szansę uzyskania całkowitej remisji na poziomie 15%, która w zasadzie nie istnieje w przypadku konwencjonalnych terapii. Z uwagi na wykazaną skuteczność terapii bortezomibem w leczeniu szpiczaka mnogiego, która wydłuża średni czas przeżycia całkowitego pacjentów, uważam za wskazane pozostawienie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego bortezomib (Velcade) w wykazie świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu zdrowotnego NFZ”</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 28.05.2014)

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Nie odnaleziono stanowisk, opinii i rekomendacji dotyczących komparatorów we wnioskowanym wskazaniu.

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

### Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. W Europie **roczna zapadalność** wynosi ok. **4,5-5,9/100 000**. Występuje on nieco częściej u mężczyzn, ze szczytem zachorowalności w 7. dekadzie życia (mediana wieku 65-70 lat), ale może mieć miejsce także we wcześniejszym okresie: ok. 15% chorych < 60 lat, <2% przed 40. r.ż.

Tabela 2. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów dla ICD-10 C 90 (szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych, data dostępu 28.05.2014 r.).

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2011 r.		2010 r.		2009 r.	
		Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
Zachorowania	Liczba	654	652	570	677	503	629
	Współczynnik standaryzowany*	2,2**	1,6**	2,0	1,7	1,8	1,6
Zgony	Liczba	546	600	512	611	532	637
	Współczynnik standaryzowany*	1,8**	1,3**	1,7	1,33	1,9	1,5

\*na 100 000 mieszkańców, \*\* Według danych z 30 VI

### Etiologia i patogenez

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

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

### Klasyfikacja

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

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

### Obraz kliniczny

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

<sup>1</sup> MGUS charakteryzuje się obecnością białka M i plazmocytołów w szpiku (<10%) oraz brakiem objawów związanych z chorobą kości.

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

### Diagnostyka

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

### Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia I linii jest uzyskanie całkowitej remisji choroby<sup>2</sup> lub przynajmniej częściowej<sup>3</sup> oraz redukcji białka monoklonalnego w surowicy krwi i w moczu o co najmniej 50%, przy jednoczesnym braku progresji zmian kostnych:

- leczenie w grupie chorych niekwalifikujących się do auto-SCT bazuje na dwóch schematach leczniczych MPT i VMP,
- leczenie w grupie chorych kwalifikujących się do auto-SCT: w grupie chorych standardowego ryzyka cytogenetycznego (75% chorych), którzy są kandydatami do melfalanu w dużych dawkach, zalecanym protokołem indukcyjnym w Polsce jest układ CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon). Większy odsetek odpowiedzi, w tym CR i VGPR, można uzyskać, stosując schematy skojarzone z bortezomibem, takie jak VCD (Velcade, cyklofosfamid, deksametazon) czy VTD (Velcade, talidomid, deksametazon).

### Przebieg naturalny i rokowanie

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

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

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

Źródła: Raport AOTM-OT-4351-8/2012, PGSz 2013, KRN 2014 <http://onkologia.org.pl/> (data dostępu 28.05.2014 r.)

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Velcade proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 ampułka, EAN: 5909990646968, Velcade proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 ampułka, EAN: 5909990000890.
<b>Substancja czynna</b>	bortezomib
<b>Droga podania</b>	infuzja dożylna (tylko dla dawki 1 mg) lub podskórna i dożylna (3,5 mg)
<b>Mechanizm działania</b>	selektywny, odwracalny inhibitor enzymów wchodzących w skład proteasomu (kompleksu białkowego), który prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy komórek nowotworowych. Zwiększa wrażliwość komórek szpiczakowych na leki cytostatyczne.

<sup>2</sup> wg IMWG remisja całkowita: niestwierdzenie białka M w surowicy i w moczu techniką immunofluorescencyjną,  $\leq 5\%$  plazmocytów w biopsji szpiku i brak zmian pozaszpikowych

<sup>3</sup> wg IMWG remisja częściowa: zmniejszenie  $\geq 50\%$  stężenia białka M w surowicy lub  $\geq 90\%$  białkomoczu dobowego, redukcja  $\geq 50\%$  plazmocytów w biopsji szpiku, rozmiarów guzów pozaszpikowych i stacjonarna faza choroby kostnej.

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	centralna (EMA)
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> <b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	26.04.2004 r. (data przedłużenia pozwolenia: 26.04.2009 r.) 27.06.2013 r.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Velcade w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) 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
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<u>Terapia skojarzona z deksametazonem</u> we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11., z 10-dniową przerwą od 12. do 21. dnia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Podaje się cztery cykle leczenia VELCADE. <u>Terapia skojarzona z deksametazonem i talidomidem</u> we wstrzyknięciu dożylnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11., z 17-dniową przerwą od 12. do 28. dnia. Opisany czterotygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Podaje się cztery cykle leczenia VELCADE. Zaleca się, aby pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią otrzymali 2 dodatkowe cykle.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	W monoterapii pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie szpiku lub nie kwalifikują się do niego;  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.
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na bortezomib, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>• ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia</li> </ul>
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	nie

Źródło: EMA

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000539/human\\_med\\_001130.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000539/human_med_001130.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (data dostępu: 26.05.2014 r.), ChPL Velcade

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

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

**Opis proponowanego programu lekowego**

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

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



**Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu terapii I rzutu szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych (na podstawie tabeli 12 APD wnioskodawcy)**

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCCN 2014**	Rekomendowane schematy chemioterapii: bortezomib/deksametazon (rekomendacja kategorii 1), bortezom b/doksorubicyna/deksametazon (rekomendacja kategorii 1), bortezom b/talidomid/deksametazon (rekomendacja kategorii 1), cyklofosamid/bortezomib/deksametazon (rekomendacja kategorii 2A), bortezomib/lenalidomid/deksametazon (rekomendacja kategorii 2A), talidomid/deksametazon (rekomendacja kategorii 2B), deksametazon w monoterapii (rekomendacja kategorii 2B), liposomalna doksorubicyna/winkrystyna/deksametazon (rekomendacja kategorii 2B)
Polska	Polska Grupa Szpiczakowa 2012/2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecanym protokołem indukcyjnym w Polsce jest układ CTD (cyklofosamid, talidomid, deksametazon). Większy odsetek odpowiedzi, w tym CR i VGPR, można uzyskać, stosując schematy skojarzone z bortezomibem, takie jak VCD (bortezomib, cyklofosamid, deksametazon) czy VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon).</li> <li>• Zaleca się zastosowanie 4 cykli CTD, a w przypadku nie uzyskania odpowiedzi (co najmniej VGPR) kontynuację leczenia do 6 cykli;</li> <li>• Gdy obecne są przeciwwskazania do stosowania intensywnej terapii rekomendowany jest schemat CTD z mniejszymi dawkami leków lub protokoły dwulekowe;</li> <li>• Zaleca się stosowanie schematów z bortezomibem u pacjentów z niewydolnością nerek lub/i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi.</li> </ul>
Polska	PUO 2013	<p>Leczenie indukujące u chorych zakwalifikowanych do terapii HDMel i auto-HSCT</p> <p>Terapia indukująca w tej grupie chorych ma na celu zredukowanie masy nowotworu przed procedurą wysokodawkowanej chemioterapii. Stosuje się różne schematy chemioterapii, które powinny zawierać lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid) lub bortezomib, lub leki z obu tych grup, w skojarzeniu z gl kokortykosteroidem i ewentualnie innymi konwencjonalnymi chemioterapeutykami.</p> <p>Wydaje się, że najlepszy stosunek skuteczności do toksyczności uzyskuje się, stosując schematy trójlekowe, spośród których najczęściej zalecane są CTD, VCD, PAD i VTD. Standardowo podaje się 3–4 cykle indukujące. W przypadku pogłębiającej się odpowiedzi można kontynuować leczenie, nie należy jednak przekraczać liczby 6 cykli indukujących.</p>
Europa	ESMO 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardem postępowania, u chorych w dobrej kondycji klinicznej jest zastosowanie leczenia indukcyjnego w postaci wysoko dawkowanego leczenia połączonego z ASCT (rekomendacja kategorii 2B);</li> <li>• Rekomendowane są schematy trójlekowe takie jak: VTD, VCD, PAD, RVD</li> </ul>
Europa	Ludwig 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomendowane są schematy trójlekowe takie jak: zawierające bortezom b, deksametazon oraz leki modulujące odpowiedź immunologiczną lub leki alkilujące czy antracykliny; VTD*/RVD, VCD, PAD*, CTD*;</li> <li>• Rekomendowane są schematy dwulekowe, takie jak bortezom b i deksametazon*; lenalidomid +wysokodawkowy deksametazon/lenalidomid+niskodawkowy deksametazon</li> <li>• Wybór terapii jest uzależniony od dostępności poszczególnych leków dla pacjenta w danym kraju.</li> </ul>
Wielka Brytania	BCSH/UKMF 2012	<p>Wytyczne ogólne, siła zaleceń stopnia C, poziom dowodów IV</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schemat VAD oraz deksametazon w monoterapii nie powinny być więcej rutynowo stosowane jako terapia indukcyjna;</li> <li>• Schematy stosowane w terapii indukcyjnej powinny zawierać co najmniej jeden nowy lek. Przykładowymi schematami wykazującymi wyższość nad schematem VAD pod względem odpowiedzi na leczenie są: CTD, TAD, bortezom b/deksametazon oraz PAD;</li> <li>• Decyzja o wprowadzeniu właściwego schematu wymaga rozpoznania czynników rokowniczych takich jak funkcja nerek, ryzyko wystąpienia małopłytkowości, neuropatii;</li> <li>• Terapia indukcyjna z wykorzystaniem bortezomibu oraz HSCT powinna być rozważona dla odpowiedniej grupy pacjentów.</li> </ul>
Australia	MSAG 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, u których planowany jest zabieg HSCT powinni przyjąć 3-6 cykli chemioterapii indukcyjnej. Schemat VAD nie jest już rekomendowany jako terapia indukcyjna;</li> <li>• Zastosowanie schematów chemioterapii zawierających lenalidomid, talidomid lub inhibitory proteosomu zwiększa wskaźnik odpowiedzi na leczenie, jednakże wybór schematu powinien być uzależniony od dostępności danego leku dla pacjenta jak i brać pod uwagę schorzenia współistniejące, takie jak: <ul style="list-style-type: none"> <li>- W przypadku neuropatii w wywiadzie, talidomid oraz bortezom b powinny być używane z ostrożnością z odpowiednimi redukcjami dawek;</li> <li>- U pacjentów z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie lub z wysokim ryzykiem ich wystąpienia powinno się unikać stosowania schematów zawierających talidomid lub lenalidomid, gdy inne efektywne opcje leczenia są dostępne;</li> <li>- Schematy zawierające lenalidomid nie są terapią z wyboru u pacjentów z poważną niewydolnością nerek ze względu na klirens nerkowy lenalidomidu;</li> <li>- Pacjenci z szpiczakiem mnogim wysokiego ryzyka jak i ci z poważną niewydolnością nerek powinno być rozważone wprowadzenie terapii z wykorzystaniem bortezomibu we wczesnym okresie leczenia.</li> </ul> </li> </ul>



\*rekomendacja na podstawie badań III fazy,

\*\* Siła rekomendacji NCCN:

kategoria 1A - oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolita zgoda NCCN co do właściwości zastosowania danej interwencji,

Kategoria 2A - oparte na dowodach niższej jakości, jednolita, wspólna rekomendacja NCCN co do właściwości zastosowania danej interwencji, Kategoria 2B - oparte na dowodach niższej jakości, wspólna rekomendacja NCCN co do właściwości zastosowania danej interwencji,

Kategoria 3 - oparte na dowodach niskiej jakości, brak zgody NCCN co do właściwości zastosowania danej interwencji

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych w terapii I rzutu szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych**

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) – 85%</li> <li>- CDD (cyklofosfamid, doksorubicyna, deksametazon) – 5%</li> <li>- CTDD (cyklofosfamid, talidomid, doksorubicyna, deksametazon) – 5%</li> <li>- CD (cyklofosfamid, deksametazon) – 5%</li> </ul>	CTD, CDD	CD (cyklofosfamid, deksametazon)	Programy trójlekowe zawierające bortezomib (VTD – bortezomib, talidomid, deksametazon) lub VCD (bortezom b, cyklofosfamid, deksametazon)	VTD lub VD (bortezom b, talidomid, deksametazon) lub (bortezomib, deksametazon)
[REDACTED]	W grupie chorych, którzy są kandydatami do megachemioterapii obowiązującym protokołem indukującym remisję w Polsce jest układ CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon). Jest tak leczonych około 400 chorych rocznie, u których świeżo rozpoznano szpiczaka.	Schemat CTD: cyklofosfamid, talidomid, deksametazon	Schemat CTD: cyklofosfamid, talidomid, deksametazon	Schemat CTD: cyklofosfamid, talidomid, deksametazon	Indukcja remisji z zastosowaniem terapii skojarzonej z bortezomibem.

W poniższej tabeli przedstawiono przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, tj. w leczeniu I rzutu szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych, które w opinii ekspertów klinicznych, od których AOTM otrzymało stanowisko są obecnie najczęściej stosowane: deksametazon, cyklofosfamid, wintrylina, doksorubicyna i talidomid

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (PLN)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: A1: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę</b>										
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	5909990170418	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,53	12,15	12,15	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; premedykacja	ryczałt	3,85
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990170517	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	17,06	22,99	22,99	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; premedykacja	ryczałt	3,2
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: C – leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adr blastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Doxorubicinum	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,41	9,07	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	45,36	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg									
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	90,72	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	181,44	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,34	7,71	7,71	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,5	27,5	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,71	132	132	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	Szpiczak mnogi	bezpłatne	0

Talidomid jest finansowany w ramach Procedury 5.08.05.0000040: podanie leku zawierającego substancję czynną (Thalidomidum) – 100 mg (wartość punktowa: 0,1545, Koszt 8,034 zł)

źródło: Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r., Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r., [http://www.mz.gov.pl/data/assets/pdf\\_file/0004/17572/Obwieszczenie.pdf](http://www.mz.gov.pl/data/assets/pdf_file/0004/17572/Obwieszczenie.pdf) (data dostępu 27.05.2014 r.), Zarządzenie Nr 41/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 sierpnia 2013 r.

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

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

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę odnaleziono 7 publikacji oceniających efektywność kliniczną dla bortezomibu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem lub talidomidem i deksametazonem 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: Zeng 2013, Barosi 2012, Messori 2011, NHSC 2011, Nooka 2013, Wang 2012a oraz Wang 2012b. Agencja nie odnalazła innych niż wskazane przez wnioskodawcę opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia. W poniższej tabeli przedstawiono opisy odnalezionych opracowań wtórnych.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną bortezomibu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem 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 (na podstawie tabeli 1. w AKL wnioskodawcy)

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

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

<p>[redacted]</p>			
<p>[redacted]</p>			

	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>



### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

[Redacted text block]

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

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

<sup>4</sup> TD: talidomid podawany doustnie (p.o.) w dawce 100–200 mg/d w dniach 1-21 (à la longue); deksametazon podawany doustnie (p.o.) w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1. – 4., 9. – 12., 17. – 20;

<sup>5</sup> VAD: winkrystyna podawana dożylnie w dawce 0,5 mg (wlew ciągły 24-godzinny lub wlew 15-30 min.) w dniach 1. – 4.; dokсорubicyna dożylnie w dawce 9 mg/m<sup>2</sup> (wlew ciągły 24-godzinny lub wlew 15-30 min.) w dniach 1. – 4.; deksametazon podawany doustnie (p.o.) w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1. – 4., 9. – 12., 17. – 20;

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

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>PETHEMA GEM Rosiñol 2012 (II A)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A).</li> <li>• Wieloośrodkowe, 66 ośrodków rozmieszczonych w Hiszpanii.</li> <li>• Randomizacja - losowy, generowany komputerowo przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono w stosunku 1:1:1, metoda stratyfikacji nie została podana.</li> <li>• Pacjenci zostali poddani randomizacji do jednej z trzech grup terapeutycznych: VTD, TD lub VBMCP/VBAD/B. Do każdej z grup miało należeć po 130 pacjentów.</li> <li>• Brak zaślepienia. Badanie typu ang. open-label.</li> <li>• Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości schematu VTD nad schematami TD oraz VBMCP/VBAD/B.</li> <li>• Badanie zaprojektowano tak, aby przy populacji wyjściowej równej 390 pts (pacjentów), przy założeniu utraty 10% pts. z mocą statystyczną testu równą 80% wykryć 15%-owe różnice w ocenie wskaźnika CR po zastosowanym leczeniu indukcyjnym oraz po transplantacji.</li> <li>• Ocena w skali Jadad: 3 pkt</li> </ul>	<p><b>Grupa badana:</b> 6 cykli (4-tygodniowych) <b>Bortezomib (V):</b> dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 4, 8, 11 każdego cyklu; <b>Talidomid (T):</b> doustnie w dawce rosnącej; w pierwszym cyklu w dniach 1-14 w dawce 50 mg/dzień, w dniach 15–28 w dawce 100 mg/dzień, w kolejnych cyklach dawka wynosiła 200 mg/dzień; <b>Deksametazon (D):</b> doustnie w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-4 i 9-12.</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> 6 cykli (4-tygodniowych) Talidomid (T): doustnie w dawce rosnącej; w pierwszym cyklu w dniach 1-14 w dawce 50 mg/dzień, w dniach 15–28 w dawce 100 mg/dzień, w kolejnych cyklach dawka wynosiła 200 mg/dzień; Deksametazon (D): doustnie w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-4 i 9-12.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Podano czas trwania terapii indukcyjnej (24 tygodnie =&gt; 6 cykli x 4 tygodnie). Podano, że mediana czasu pomiędzy 1 dniem 6. cyklu a auto-SCT wynosiła 12,1 tygodnia (w grupie VTD – 12,3 tygodnie, w grupie TD – 12,6 tygodnia). Mediana okresu obserwacji (ang. <i>follow-up</i>) 35,2 miesiąca.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku ≤ 65 r.ż.;</li> <li>• Nowozdiagnozowany, uprzednio nieleczonej, symptomatyczny szpiczak mnogi;</li> <li>• Stopień sprawności wg ECOG ≤ 2;</li> <li>• Stężenie hemoglobiny ≥ 8 g/dL;</li> <li>• Liczba neutrofilii ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/L;</li> <li>• Liczba płytek krwi ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L;</li> <li>• Enzymy wątrobowe &lt;100 IU/L;</li> <li>• Stężenie bilirubiny w osoczu &lt; 1,5 mg/dL;</li> <li>• Stężenie wapnia w osoczu &lt; 14 mg/dL;</li> <li>• Stężenie kreatyniny we krwi ≤ 2 mg/dL;</li> <li>• Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność neuropatii obwodowej w stopniu ≤ 2;</li> <li>• Amyloidoza układowa;</li> <li>• Pozytywny wynik badania serologicznego w kierunku wirusa HIV lub zapalenia wątroby typu B lub C.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> VTD: 130 pacjentów TD: 127 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Całkowita odpowiedź na leczenie po indukcji oraz po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-SCT)</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP);</li> <li>• Czas trwania neutropenii po przeprowadzeniu auto-SCT;</li> <li>• Czas trwania trombocytopenii po przeprowadzeniu auto-SCT;</li> <li>• Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR);</li> <li>• Prawie całkowita odpowiedź na leczenie (nCR);</li> <li>• Częściowa odpowiedź na leczenie (PR);</li> <li>• Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (VGPR);</li> <li>• Wskaźnik CR/nCR;</li> <li>• Minimalna odpowiedź na leczenie (MR);</li> <li>• Brak zmian;</li> <li>• Stabilizacja choroby (SD);</li> <li>• Progresja choroby (PD);</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony;</li> <li>• Rezygnacja z leczenia;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane: ogółem, AEs w 3. lub 4. stopniu nasilenia, ciężkie.</li> </ul>
<p><b>IFM 2005-01 (II A)</b></p> <p><u>Publikacje:</u> <i>Harousseau 2010, Moreau 2011, dane z badania</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloośrodkowe, 89 ośrodków rozmieszczonych we Francji, Belgii i Szwajcarii,</li> <li>• Randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi,</li> <li>• opis randomizacji: losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono</li> </ul>	<p><b>Grupa badana VD</b> A1: bortezomib + deksametazon (VD); A2: schemat VD z konsolidacją w postaci schematu DCEP Bortezomib (V): cztery 3-tygodniowe cykle bortezomibu podawanego w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 4, 8, 11;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w wieku ≤ 65 r.ż.;</li> <li>• Nowo zdiagnozowany według kryteriów SWOG (ang. <i>the Southwest Oncology Group</i>), uprzednio nieleczonej, symptomatyczny szpiczak mnogi potwierdzony obecnością białka monoklonalnego w surowicy (&gt;10 g/L) oraz moczu (&gt; 0,2 g/24h);</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);</li> <li>• Czas całkowitego przeżycia (OS);</li> <li>• Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP);</li> <li>• Całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Nantes University Hospital</p>	<p>centralnie, • brak zaślepienia – badanie typu open-label, • badanie w metodyce <i>superiority</i>, • ocena w skali Jadad: 3 pkt,</p>	<p>Deksametazon (D): podawany w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 2, 3, 4 (wszystkie cykle) i w dniach 9-12 (cykl 1 i 2); DCEP: dwa 4-tygodniowe cykle podawane w postaci wlewu ciągłego (i.v.) w dniach 1 – 4 złożone z: deksametazonu w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>; cyklofosfamid w dawce 400 mg/m<sup>2</sup>; etopozydu w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>; cisplatyny w dawce 15 mg<sup>2</sup>. Sposób podawania leku: bortezomib: dożylnie (i.v.)/ deksametazon: doustnie (p.o.)</p> <p><b>Grupa kontrolna VAD</b> B1: winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon (VAD); B2: schemat VAD z konsolidacją w postaci schematu DCEP; Winkrystyna (V): cztery 4-tygodniowe cykle winkrystyny w dawce 0,4 mg/d; Doksorubicyna (A): podawana w dawce 9 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-4; Deksametazon (D): podawany w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1, 2, 3, 4 (wszystkie cykle) i w dniach 9-12 (cykl 1 i 2); DCEP: dwa 4-tygodniowe cykle podawane w postaci wlewu ciągłego (i.v.) w dniach 1 – 4 złożone z: deksametazonu w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>; cyklofosfamid w dawce 400 mg/m<sup>2</sup>; etopozydu w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>; cisplatyny w dawce 15 mg<sup>2</sup>. Sposób podawania leku: winkrystyna: dożylnie (i.v.)/ doksorubicyna: dożylnie (i.v.)/ deksametazon: doustnie (p.o.)</p> <p>Mediana okresu obserwacji: 32,2 msc</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci kwalifikujący się do wysokodawkowej chemioterapii wraz z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-SCT);</li> <li>• ECOG (skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2;</li> <li>• Stopień II lub III według klasyfikacji Durie'go i Salmon'a lub I stadium choroby, gdy obecne są przerzuty do kości;</li> <li>• Oczekiwana długość życia ≥ 2 miesiące;</li> <li>• Następujące wyniki badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiednia czynność funkcji nerek (bez schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializy);</li> <li>▪ Hematologiczne: poziom płytek krwi ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L; liczba neutrofilii ≥ 0,75 x 10<sup>9</sup>/L;</li> <li>▪ Transferazy AST oraz ALT ≤ 4 x powyżej górnej granicy normy;</li> <li>▪ Bilirubina ≤ 3 x powyżej górnej granicy normy;</li> </ul> </li> <li>• Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> <li>• Brak czynnych infekcji;</li> <li>• Negatywny wynik testu ciążowego;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potwierdzona amyloidoza układowa;</li> <li>• Szpiczak mnogi wolnorozwijający się w stadium I (ang. <i>indolent myeloma</i>);</li> <li>• Stwierdzona nadwrażliwość na bortezomib, kwas borowy, mannitol lub talidomid</li> <li>• Dodatni wyniki testu na HIV;</li> <li>• Przebyty nowotwór złośliwy (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego oraz rak szyjki in situ);</li> <li>• Niekontrolowana cukrzyca, gdy są przeciwwskazania do stosowania kortykosteroidów;</li> <li>• Obecność neuropatii obwodowej w stopniu ≥ 2 według skali NCI–CTC.</li> <li>• ECOG (skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group) &gt; 2;</li> <li>• Oczekiwana długość życia &lt; 2 miesiące;</li> <li>• Poważne epizody psychiatryczne w przeszłości;</li> <li>• Niewydolność nerek wymagająca dializy;</li> <li>• Objawy kliniczne niewydolności serca lub</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowita odpowiedź na leczenie (CR);</li> <li>• Prawie całkowita odpowiedź na leczenie (nCR);</li> <li>• Wskaźnik CR/nCR;</li> <li>• Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR);</li> <li>• Wskaźnik CR/nCR/VGPR;</li> <li>• Częściowa odpowiedź na leczenie (PR);</li> <li>• Minimalna odpowiedź na leczenie (MR);</li> <li>• Stabilizacja choroby (SD);</li> <li>• Progresa choroby (PD);</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, występujące w 3. lub 4. stopniu nasilenia według NCI–CTC i inne).</li> <li>• Rezygnacje z badania;</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>choroby niedokrwiennej serca;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Następujące wyniki badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> <li>Hematologiczne na 15 dni przed włączeniem: poziom płytek krwi &lt; 50 x 109/L; liczba neutrofilii &lt; 0,75 x 109/L;</li> <li>Transferazy lub GGT &gt; 4 x powyżej górnej granicy normy;</li> <li>Bilirubina &gt; 3 x powyżej górnej granicy normy;</li> </ul> </li> <li>Przyjmowanie ocenianych leków w ciągu ostatnich 30 dni przed randomizacją.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> VD: 121 pacjentów VAD: 121 pacjentów</p>	
<p><b>MRC MYELOMA IX Morgan 2012 (IIA)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Experimental Cancer Medicine Centre (ECMC), Medical Research Council (MRC), National Institute for Health Research Cancer Research Network (NCRN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe, 121 ośrodków (brak informacji o ich lokalizacji),</li> <li>randomizowane badanie kliniczne z grupami równoległymi,</li> <li>randomizacja - losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych za pomocą minimalizacji ze stratyfikacją na: ośrodek prowadzący leczenie, poziom hemoglobiny, poziom kreatyniny w surowicy, poziom płytek,</li> <li>brak zaślepienia, badanie typu <i>open-label</i>,</li> <li>badanie zaprojektowano w metodyce <i>non-inferiority</i></li> <li>ocena w skali Jadad 3 pkt</li> </ul>	<p><b>Grupa badana CTD</b></p> <p>Cyklofosfamid (C): podawany w dawce 500 mg/tydzień;</p> <p>Talidomid (T): podawany w dawce 100 mg/dzień, a gdy był dobrze tolerowany jego dawka była podnoszona do 200 mg/dzień;</p> <p>Deksametazon (D): podawany w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1-4 i 12-15;</p> <p>Cykle 21-dniowe; podawano do 6 cykli.</p> <p>Sposób podawania leku: cyklofosfamid: doustnie (p.o.)/ talidomid: doustnie (p.o.)/ deksametazon: doustnie (p.o.)</p> <p><b>Grupa kontrolna CVAD</b></p> <p>Cyklofosfamid (C): podawany w dawce 500 mg/tydzień;</p> <p>Winkrystyna (V): podawana w dawce 0,4 mg/dzień;</p> <p>Doksorubicyna (A): podawana w dawce 9 mg/m<sup>2</sup>/dzień przez 4 dni;</p> <p>Deksametazon (D): podawany w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach: 1-4 i 12-15;</p> <p>Sposób podawania leku: cyklofosfamid: doustnie (p.o.)/ winkrystyna: doustnie (p.o.)/ deksametazon: doustnie (p.o.)/ doksorubicyna: ciągły wlew dożylny (i.v.)</p> <p>Mediana okresu obserwacji: 47,0 msc</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż.;</li> <li>Nowo zdiagnozowany, uprzednio nieleczony, symptomatyczny szpiczak mnogi;</li> <li>Pacjenci kwalifikujący się do wysokodawkowej chemioterapii wraz z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-SCT);</li> <li>Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciąża;</li> <li>Bezobjawowy szpiczak mnogi;</li> <li>Pojedynczy szpiczak mnogi kości lub pozaszpiczakowa postać szpiczaka,</li> <li>Wcześniejszy lub współistniejący, aktywny nowotwór;</li> <li>Ostra niewydolność nerek.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u> CTD: 555 pacjentów CVAD: 540 pacjentów</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);</li> <li>Przeżycie całkowite (OS);</li> <li>Odpowiedzi na leczenie ogółem (ORR);</li> <li>Całkowita odpowiedź na leczenie (CR);</li> <li>Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR);</li> <li>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR);</li> <li>Minimalna odpowiedź na leczenie (MR);</li> <li>Progresja choroby (PD);</li> <li>Brak zmian;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony;</li> <li>Działania niepożądane występujące w 3 lub 4 stopniu nasilenia;</li> <li>Niewydolność lub uszkodzenie nerek;</li> <li>Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe;</li> <li>Wzrost poziomu fosfatazy a kalicznej.</li> </ul>

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badania włączone do przeglądu zostały ocenione w skali Jadad. Wśród badań włączonych do analizy wszystkie zostały ocenione na 3 pkt z 5 możliwych w skali Jadad. Obniżona punktacja wynikała z braku zaślepienia oraz/lub braku opisu metody randomizacji.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted text]

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






[Redacted text block]

			+			+

[Redacted text block]



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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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







[Redacted content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### ChPL Velcade

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: zaburzenia krwi i układu chłonnego (małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zmniejszenie apetytu), zaburzenia układu nerwowego (neuropatie, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja, nerwoból), zaburzenia żołądka i jelit (nudności i wymioty, biegunka, zaparcia), wysypka, ból mięśniowo-kostny, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (gorączka, zmęczenie, astenia).

Do często ( $> 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: półpasiec (włącznie z postacią rozsianą i oczną), zapalenie płuc, zakażenie, opryszczka zwykła, zakażenie grzybicze, limfopenia, odwodnienie, hipokaliemia, hiponatremia, nieprawidłowa glikemia, hipokalcemia, nieprawidłowe wyniki badań enzymów, zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe, zaburzenia snu, neuropatia ruchowa, utrata świadomości (w tym omdlenie), zawroty głowy, zaburzenia smaku, letarg, ból głowy, obrzęk oka, nieprawidłowe widzenie, zapalenie spojówek, zawroty głowy, tachykardia, niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie, duszność, krwawienie z nosa, zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, kaszel, krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy), niestrawność, zapalenie jamy ustnej, rozdęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła, niedrożność żołądka i jelit (w tym ileus), ból brzucha (w tym ból żołądka i jelit), zaburzenia w jamie ustnej, wzdęcia, nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych, świąd, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, kurcze mięśni, ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia nerek, obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia błon śluzowych, złe samopoczucie, zmniejszenie masy ciała.

#### URPL

Odnaleziono list od podmiotu odpowiedzialnego skierowany do osób świadczących usługi medyczne dotyczący przeciwwskazań dotyczących stosowania produktu leczniczego Velcade (bortezomib) u pacjentów z ostrą rozlaną naciekową chorobą płuc i osierdzia.

źródło: [http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/Velcade\\_istotne%20informacje%20na%20temat%20bezpieczenstwa.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/Velcade_istotne%20informacje%20na%20temat%20bezpieczenstwa.pdf) (data dostępu 27.05.2014 r.)

#### EMA

W dokumencie EPAR wymieniono najczęściej występujące działania niepożądane, które pokrywają się z informacjami zamieszczonymi w ChPL Velcade.

źródło: EPAR Velcade, [http://www.eespor.gr/sites/default/files/EPAR\\_VELCAD\\_E\\_G.pdf](http://www.eespor.gr/sites/default/files/EPAR_VELCAD_E_G.pdf) (data dostępu 27.05.2014 r.)

#### FDA

Odnaleziono dokument, w którym wymieniono działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

- październik 2012 r. - dwustronne, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, zapalenie wątroby, ostre zapalenie trzustki, postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (PML), ostra rozlaną naciekową chorobą płuc, PRES (dawniej RPLS), toksyczna martwica naskórka, ostra dermataza neutrofilowa (zespół Sweeta), zapalenie opon mózgowych, neuropatia nerwu wzrokowego, ślepotą i opryszczka oczna;
- listopad 2011 r. - neuropatia nerwu wzrokowego, ślepotą,
- grudzień 2010 r. – ostre dermatazy neutrofilowe, zespół odwracalnej leukoencefalopatii,
- czerwiec 2008 r. – wirus opryszczki.

źródło: FDA, <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm123444.htm> (data dostępu 27.05.2014 r.)

Dodatkowo, odnaleziono dokument z 2009 r. wymieniający najczęściej występujące działania niepożądane towarzyszące bortezomibowi, tj. astenia, biegunka, nudności, zaparcia, neuropatia obwodowa, wymioty, gorączka, małopłytkowość, zaburzenia psychiczne, anoreksja i spadek apetytu, neutropenia, nerwobóle, leukopenia i niedokrwistość.

źródło: FDA, [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/021602s031s032lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021602s031s032lbl.pdf) (data dostępu 27.05.2014 r.)

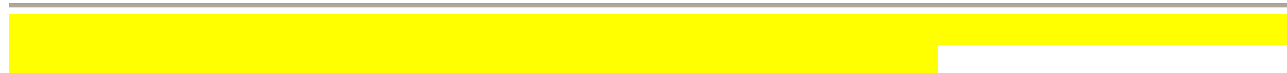
[Redacted text block]

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

#### Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted content]



Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych wymienionych w ChPL należą: zaburzenia krwi i układu chłonnego (małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zmniejszenie apetytu), zaburzenia układu nerwowego (neuropatie, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja, nerwoból), zaburzenia żołądka i jelit (nudności i wymioty, biegunka, zaparcia), wysypka, ból mięśniowo-kostny, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (gorączka, zmęczenie, astenia).

#### 4. Ocena analizy ekonomicznej

##### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono innych, opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania bortezomibu we wnioskowanym wskazaniu, tj. 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.

##### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

###### **Cel analizy według wnioskodawcy**

Celem analizy według wnioskodawcy było przeprowadzenie analizy opłacalności bortezomibu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem lub deksametazonem i talidomidem w ramach programu lekowego 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.

###### **Technika analityczna**

Analiza kosztów-użyteczności;

Deterministyczna jednokierunkowa analiza wrażliwości;

Probabilistyczna wielokierunkowa analiza wrażliwości;

###### **Porównywane interwencje**

Bortezomib we wnioskowanym wskazaniu podawany jest w schemacie z deksametazonem VD, deksametazonem i talidomidem VTD.



[Redacted]

**Perspektywa**

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ + pacjent)

**Horyzont czasowy**

Dożywotni – [Redacted]

**Dyskontowanie**

5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych

**Koszty**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



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

[REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

[REDACTED]

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	Zgodne z przyjętymi w pozostałych częściach analiz
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	?	[Redacted]
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	NFZ i wspólna
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	Brak uwag
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	?	[Redacted]
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	?	[Redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Tak	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	Nie	Szczegółowe uwagi opisano w rozdziale poniżej.

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

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

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.

4.5.1.

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text block]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text block]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text block]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text block]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text block]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text block]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.2. [Redacted text]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.3. [Redacted text]

[Redacted text line]

- [Redacted list item 1]
- [Redacted list item 2]
- [Redacted list item 3]
- [Redacted list item 4]
- [Redacted list item 5]
- [Redacted list item 6]
- [Redacted list item 7]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.4.

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]



---

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

4.6. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie skutków finansowych dla płatnika rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Velcade (bortezomib), stosowanego w ramach programu lekowego w leczeniu indukcyjnym dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków (HDT, ang. *High Dose Therapy*) w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych (autoSCT).

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Uwzględniono wnioskowaną populację docelową dla leku bortezomib, która jest zgodna z zapisami uzgodnionego programu lekowego oraz wskazaniami rejestracyjnymi produktu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ), dodatkowo przedstawiono wyniki w perspektywie pacjenta.

#### Horyzont czasowy

2 lata (2015 – 2016)

#### Kluczowe założenia

W analizie porównywano 2 scenariusze: istniejący i nowy, zakładające odpowiednio: brak refundacji bortezomibu we wnioskowanym wskazaniu oraz objęcie refundacją bortezomibu zgodnie z proponowanymi zmianami w programie lekowym. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

Nie wyszczególniono.

**5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	Tak	Brak uwag
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	Tak	Brak uwag
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Tak	Brak uwag
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	[Redacted comment]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Tak	Brak uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak danych NFZ

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	Program lekowy – poziom odpłatności bezpłatnie
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Tak	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	Tak	Brak uwag
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	■	■
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	Tak	Brak uwag
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	Tak	Brak uwag

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1.

■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

■

■

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■



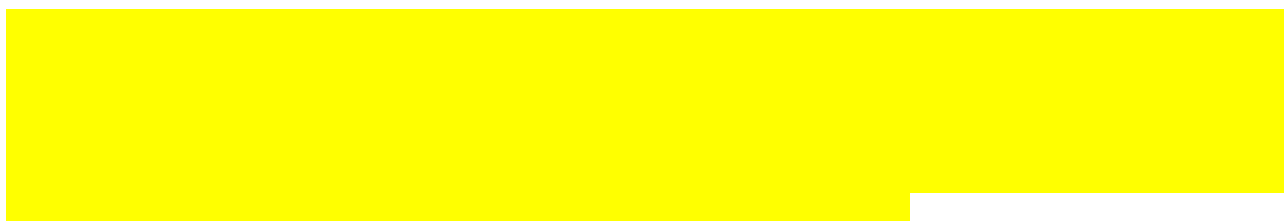




### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

### 5.4. [Redacted]



[Redacted text block]

6. [Redacted text]

[Redacted text block]

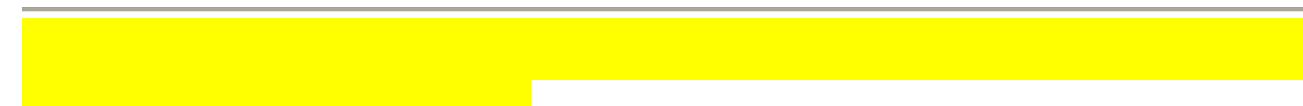
7. *Uwagi do zapisów programu lekowego*

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

8. [Redacted text]

[Redacted text block]






## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

We wszystkich odnalezionych rekomendacjach klinicznych dla terapii I rzutu szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych bortezomib jest rekomendowany. Szczegóły rekomendacji w Rozdziale 3.1.1.

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania bortezomibu we wnioskowanym wskazaniu, w tym 1 pozytywną rekomendację finansową NICE 2014 oraz dwie rekomendacje pozytywne z ograniczeniami PBAC 2012 oraz PTAC 2010.

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence NICE 2014	Bortezomib w terapii indukcyjnej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim przed wysokodawkową chemioterapią oraz auto-SCT	<b>Zalecenia:</b> Bortezom b <b>jest rekomendowany</b> w skojarzeniu z deksametazonem lub deksametazonem i talidomidem w terapii indukcyjnej u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do wysokodawkowej chemioterapii z auto-SCT. <b>Uzasadnienie:</b> Schematy z bortezom bem mają wyraźny korzystny wpływ na odpowiedź na leczenie indukcyjne oraz związek z poprawą odpowiedzi i przeżycia. oszacowany ICER był niższy niż próg 30 000£/QALY.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)  Australia 2012	Leczenie indukcyjne pacjentów z nowo rozpoznany objawowym szpiczakiem mnogim (MM), bez przeciwwskazań do wysokodawkowanej chemioterapii w ramach leczenia skojarzonego z HSCT	<b>Zalecenia:</b> <b>PBAC rekomenduje</b> finansowanie bortezom bu w ramach listy leków stosowanych w ramach chemioterapii w leczeniu skojarzonym z chemioterapią u pacjentów z nowo zdiagnozowanym objawowym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do auto-SCT. Rekomendacja dotyczy maksymalnie 4 cykli chemioterapii w schematach zawierających bortezomib. Rekomendacja nie dotyczy schematów z lenalidomidem lub talidomidem <b>Uzasadnienie:</b> na podstawie danych bortezomib wydaje się być nie gorszy od talidomidu.
Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) Nowa Zelandia 2010	Pacjenci z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim t(4;14), u których planowany jest zabieg HSCT	<b>Zalecenia:</b> <b>PTAC rekomenduje</b> finansowanie bortezomibu u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim t(4;14), którzy kwalifikują się do auto-SCT. <b>Uzasadnienie:</b> wzięto pod uwagę znaczenie choroby oraz możliwość dostępu pacjentów do leczenia. Zwrócono uwagę na skuteczność leczenia.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 49. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące bortezomibu w terapii I rzutu szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	Polska	Polska Grupa Szpiczakowa 2012/2013	+			-
	Polska	PUO 2011	+			-
	USA	NCCN 2013**	+			-
	Europa	ESMO 2013	+			-
	Europa	Ludwig 2012	+			-
	Wielka Brytania	BCSH/UKMF 2012	+			-
	Australia	MSAG 2011	+			-
Rekomendacje refundacyjne	Anglia	NICE 2014	+			-
	Australia	PBAC 2012		+		Rekomendacja dotyczy maksymalnie 4 cykli chemioterapii w schematach zawierających bortezomib. Rekomendacja nie dotyczy schematów z lenalidomidem lub talidomidem
	Nowa Zelandia	PTAC 2010		+		Tylko dla pacjentów z ryzykiem cytologicznym t (4:14)



### 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

<sup>7</sup> W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012 informujemy, że za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2014 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 51. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania bortezomibu w terapii I rzutu szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>„- zastosowanie bortezomibu w indukcji remisji przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (auto-HCT) powoduje zwiększenie częstości odpowiedzi obiektywnych i poprawia jakość odpowiedzi (więcej całkowitych remisji) w porównaniu z leczeniem indukcyjnym bez bortezomibu i pośrednio prowadzi do poprawy wyników leczenia konsolidującego z zastosowaniem auto-HCT, w tym czasu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego.</p> <p>- 4 cykle leczenia indukcyjnego z zastosowaniem jednego z programów trójlekowych zawierających bortezomib przed auto-HCT są uważane za standard postępowania,</p> <p>- tolerancja leczenia bortezomibem jest zazwyczaj dobra, neuropatia obwodowa, występująca dość często, ma charakter odwracalny.</p> <p>- bortezomib nie powoduje upośledzenia czynności komórek macierzystych krwiotworzenia</p> <p>- możliwość stosowania drogi podskórnej podawania bortezomibu umożliwia leczenie indukcyjne w warunkach ambulatoryjnych i wiąże się z lepszą tolerancją leczenia (rzadziej występuje neuropatia obwodowa). „</p>	<p>„nie znam takich argumentów”</p>	<p>„Bortezomib w leczeniu indukcyjnym przed auto-HCT, jako leczenie optymalne i standardowe, powinien być finansowany ze środków publicznych w tym wskazaniu”</p>
	<p>„Jak wykazały przeprowadzone badania leczenie skojarzone bortezomibem z deksametazonem, i/lub cyklofosfamidem a zwłaszcza z lenalidomidem, ze względu na bardzo wysoką skuteczność w tym istotne wydłużenie OS, dobrą tolerancję winno być uznawane za standard leczenia chorych kwalifikujących do ASCT. Zastosowanie bortezomibu w pierwszej linii leczenia w tej grupie pacjentów nie upośledza mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych i pozwala na skuteczne wykonanie ASCT. Badania wykazały ponadto, że zastosowanie bortezomibu w pierwszej linii leczenia może poprawić rokowanie chorych z obecnością zmian cytogenetycznych związanych z wysokim ryzykiem.”</p>	<p>„W opinii recenzenta brak argumentów”</p>	<p>„Uważam, że finansowanie leczenia bortezomibem w pierwszej linii, chorych kwalifikujących się do megachemioterapii jest obecnie pilną koniecznością”</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Velcade (bortezomibum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. kod EAN: 5909990646968;
- Velcade (bortezomibum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. kod EAN: 5909990000890

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie szpiczaka plazmatycznokomórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C90)”, został przekazany do AOTM dnia 25 marca 2014 r. pismem znak MZ-PLR-460-20367-12/SM/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

### Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) to złośliwy nowotwór hematologiczny. Szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. W Europie roczna zapadalność wynosi ok. 4,5-5,9/100 000.

### Alternatywne technologie medyczne

W odnalezionych wytycznych w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, kwalifikujących się do chemioterapii dużymi dawkami z przeszczepem komórek macierzystych rekomendowane jest:

- stosowanie schematów indukcyjnych skojarzonych z bortezomibem, takich jak VCD (bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon), VTD (bortezomib/talidomid/deksametazon), VD (bortezomib/deksametazon), PAD (bortezomib/dokсорubicyna/deksametazon), RVD (lenalidomid/bortezomib/deksametazon)
- stosowanie innych schematów, takich jak CTD (cyklofosfamid/talidomid/deksametazon), TAD (talidomid/dokсорubicyna/deksametazon).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych wymienionych w ChPL należą: zaburzenia krwi i układu chłonnego (małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, leukopenia), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zmniejszenie apetytu), zaburzenia układu nerwowego (neuropatie, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja, nerwoból), zaburzenia żołądka i jelit (nudności i wymioty, biegunka, zaparcia), wysypka, ból mięśniowo-kostny, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (gorączka, zmęczenie, astenia).

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**



[Redacted content]





**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag do zapisów programu lekowego

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

We wszystkich odnalezionych rekomendacjach klinicznych dla terapii I rzutu szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych bortezomib jest rekomendowany.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania bortezomibu we wnioskowanym wskazaniu, w tym 1 pozytywną rekomendację finansową NICE 2014 oraz dwie rekomendacje pozytywne z ograniczeniami PBAC 2012 oraz PTAC 2010.

**Uwagi dodatkowe**

Brak.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

<b>Barosi 2012</b>	Barosi G, Merlini G, Billio A, Boccadoro M, Corradini P, Marchetti M, Massaia M, Tosi P, Palumbo A, Cavo M, Tura S. SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. <i>Ann Hematol.</i> 2012 Jun;91(6):875-88. doi: 10.1007/s00277-012-1445-y. Epub 2012 Apr 4
<b>BCSH 2012/ UKMF 2012</b>	Bird Jenny, Roger Owen, Shirley d'Sa, John Snowden, Guy Pratt, Tim Littlewood, John Ashcroft, Kwee Yong, Gordon Cook, Sylvia Feyler, Faith Davies, Gareth Morgan, Jamie Cavenagh, Eric Low, Judith Behrens. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma British Committee for Standards in Haematology in conjunction with the UK Myeloma Forum (UKMF). January 2012. <a href="http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_Mngmt_GUIDELINE_REVISION_Sept_2010.pdf">http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_Mngmt_GUIDELINE_REVISION_Sept_2010.pdf</a>
<b>Cavo 2010</b>	Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. <i>Lancet.</i> 2010 Dec 18;376(9758):2075-85
<b>Cavo 2012</b>	Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, Crippa C, Boccadoro M, Perrone G, Falcone A, Nozzoli C, Zambello R, Masini L, Furlan A, Brioli A, Derudas D, Ballanti S, Dessanti ML, De Stefano V, Carella AM, Marcatti M, Nozza A, Ferrara F, Callea V, Califano C, Pezzi A, Baraldi A, Grasso M, Musto P, Palumbo A; GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Italian Myeloma Network. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. <i>Blood.</i> 2012 Jul 5;120(1):9-19. doi: 10.1182/blood-2012-02-408898. Epub 2012 Apr 12
<b>ChPL Velcade</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Velcade
<b>ESMO 2013</b>	Moreau P, San Miguel J, Ludwig H et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> 2013; 00:1-3
<b>Harousseau 2010</b>	Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2010 Oct 20;28(30):4621-9
<b>Ludwig 2012</b>	Heinz Ludwig, Meral Beksac, Joan Bladé, Mario Boccadoro, Jamie Cavenagh, Michele Cavo, Meletios Dimopoulos, Johannes Drach, Hermann Einsele, Thierry Facon, Hartmut Goldschmidt, Jean-Luc Harousseau, Urs Hess, Nicolas Ketterer, Martin Kropff, Larisa Mendeleeva, Gareth Morgan, Antonio Palumbo, Torben Plesner, Jesús San Miguel, Ofer Shpilberg, Pia Sondergeld, Pieter Sonneveld, Sonja Zweegman. European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies: Update Following Recent Congresses. <i>The Oncologist</i> 2012;17:592–606
<b>Messori 2011</b>	Messori A, Maratea D, Nozzoli C, Bosi A. The role of bortezomib, thalidomide and lenalidomide in the management of multiple myeloma: an overview of clinical and economic information. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2011 Apr;29(4):269-85. doi: 10.2165/11585930-000000000-00000
<b>Moreau 2011</b>	Moreau P, Attal M, Pégourié B, Planche L, Hulin C, Facon T, et al. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01 trial. <i>Blood</i> 2011;117:3041-4
<b>Morgan 2012</b>	Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. <i>Haematologica.</i> 2012 Mar;97(3):442-50
<b>MSAG 2011</b>	Bradley Augustson et. al MEDICAL SCIENTIFIC ADVISORY GROUP (MSAG) PANEL MEMBERS. Clinical Practice Guideline MULTIPLE MYELOMA. Coordinated on behalf of the MSAG, Dr Hang Quach and Professor Miles Prince.
<b>NCCN 2014</b>	National Comprehensive Cancer Network, Multiple Myeloma, v. 2.2014
<b>NHSC 2011</b>	National Horizon Scanning Centre. Bortezomib (Velcade) for multiple myeloma within a transplant setting Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Review. 2011
<b>NICE 2013</b>	NICE TGA 311, Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation, April 2014
<b>Nooka 2013</b>	Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, Langston A, Waller EK, Flowers CR, Gleason C, Boise LH, Lonial S. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: A meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. <i>Cancer.</i> 2013 Sep 4. doi: 10.1002/cncr.28325
<b>PBAC 2012</b>	Public Summary Document, March 2012 PBAC Meeting
<b>PGSZ 2012/2013</b>	Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Usnarska-Zubkiewicz L i wsp. (PGSz 2013) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2013, <i>Acta Haematologica Polonica</i> , 44 (2013); 3–47

<b>PTAC 2010</b>	Cancer Treatments Subcommittee of PTAC meeting held 19, November 2010
<b>PUO 2013</b>	Jamroziak K, Nowotwory z komórek plazmatycznych, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013
<b>Rosiñol 2012</b>	Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood. 2012 Aug 23;120(8):1589-96
<b>Van Agthoven 2004</b>	Agthoven M van, Segeren CM, Buijt I, et al. A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase. European journal of cancer (Oxford, England: 1990). 2004;40(8):1159-69
<b>Wang 2012a</b>	Wang A, Duan Q, Liu X, Ding K, Han Y, Zhu W, Cai X, Wu J, Sun Z. (Bortezomib plus lenalidomide/thalidomide)- vs. (bortezomib or lenalidomide/thalidomide)-containing regimens as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Hematol. 2012 Nov;91(11):1779-84
<b>Wang 2012b</b>	Wang L, Ran X, Wang B, Sheng Z, Liu L. Novel agents-based regimens as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hematol Oncol. 2012 Jun;30(2):57-61. doi: 10.1002/hon.1007
<b>Zeng 2013</b>	Zeng Z, Lin J, Chen J. Bortezomib for patients with previously untreated multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Annals of Hematology 2013; 92(7): 935-943

## 14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ i.in. Analiza problemu decyzyjnego dla bortezomibu (Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) 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, Instytut Arcana, Kraków 2013
- Zal. 2. ██████████ i.in. Analiza efektywności klinicznej dla bortezomibu (Velcade®) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub talidomidem i deksametazonem (schemat VTD) 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, Instytut Arcana, Kraków 2013 r.,
- Zal. 3. ██████████ i.in. Analiza kosztów-użyteczności bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w ramach programu lekowego w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek, Instytut Arcana, Kraków 2014 r.,
- Zal. 4. ██████████ i.in. Analiza wpływu na budżet refundacji bortezomibu (produkt leczniczy Velcade®) stosowanego w ramach programu lekowego 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 Instytut Arcana, Kraków 2013 r.,
- Zal. 5. ██████████ i.in., Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Velcade® (bortezomib), Instytut Arcana, Kraków, grudzień 2013 r.
- Zal. 6. „Załącznik 1. Odpowiedzi na uwagi AOTM w sprawie niespełnienia minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej dla produktu leczniczego Velcade®.”