



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

**Velcade<sup>®</sup> (bortezomib)**  
**w leczeniu nawrotowego lub**  
**opornego na leczenie**  
**szpiczaka mnogiego**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0159

Warszawa, lipiec 2010

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych: [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad analizą weryfikacyjną nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów.

W analizie wykorzystano opinie uzyskane od następujących ekspertów klinicznych, którzy na podstawie deklaracji konfliktu interesów zostali przez Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych dopuszczeni do udziału w ocenie:

[REDACTED]

Otrzymano opinię Prezesa NFZ w zakresie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (zgodnie z art. 31c ust. 3 pkt. 2 Ustawy).

Zastosowane skróty:

**Ustawa** – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2008 r. nr 164 poz. 1027 z późn. zm.)

Zastosowane skróty:

BZB - bortezomib

DEX - deksametazon

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu .....	5
2.	Problem decyzyjny .....	6
2.1.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej.....	6
2.2.	Opis choroby, stanu zdrowia i wpływu na poprawę zdrowia .....	7
2.2.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	7
2.2.2.	Znaczenie dla zdrowia obywateli.....	8
2.2.3.	Zagadnienia rejestracyjne .....	8
2.2.4.	Wskazania zarejestrowane .....	8
2.2.5.	Wskazania, których dotyczy wniosek .....	8
2.2.6.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie.....	8
2.2.7.	Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
2.3.	Interwencja wnioskowana i komparatory.....	9
2.3.1.	Interwencja .....	9
2.3.2.	Komparatory .....	9
2.3.3.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach .....	9
2.3.4.	Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję .....	9
2.3.5.	Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce .....	9
2.3.6.	Najszybsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce .....	10
2.3.7.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce .....	10
2.4.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	10
3.	Opinie konsultantów krajowych i Prezesa NFZ.....	11
3.1.	Opinie konsultantów krajowych .....	11
3.2.	Opinia Prezesa NFZ .....	11
4.	Wskazanie dowodów naukowych.....	12
4.1.	Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo .....	12
4.1.1.	Metodologia oceny .....	12
4.1.2.	Skuteczność kliniczna .....	15
4.1.3.	Bezpieczeństwo.....	17
4.1.4.	Inne odnalezione informacje .....	18
4.1.4.1.	Skuteczność kliniczna.....	18
4.1.4.2.	Bezpieczeństwo .....	18
4.2.	Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.....	18
4.2.1.	Metodologia oceny .....	18
4.2.2.	Efektywność kosztowa .....	20
4.2.2.1.	Analiza podstawowa – populacja ogólna.....	20
4.2.2.2.	Analiza dodatkowa – subpopulacja pacjentów, którzy otrzymali wcześniej tylko jeden program leczenia .....	20
4.2.2.3.	Analiza scenariuszy skrajnych.....	21

---

4.2.2.4. Informacje z innych źródeł .....	21
4.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia .....	22
4.3.1. Metodologia oceny .....	22
4.3.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia .....	23
4.3.3. Inne odnalezione informacje .....	25
4.4. Skutki społeczne, prawne i etyczne.....	25
5. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej.....	26
5.1. Rekomendacje kliniczne .....	26
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	27
6. Podsumowanie .....	29
7. Załączniki.....	31

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

09-09-28, pismo znak MZ-PLE-460-8365-81/GB/09 [AW18], 09-10-21 modyfikacja zlecenia, pismo znak MZ-PLE-460-8365-92/GB/09 [AW12]

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bortezomib (Velcade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego [AW12]

Typ zlecenia:

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
  - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

## 2. Problem decyzyjny

Przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie **usunięcia** przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo **zmiany jego poziomu** lub **sposobu finansowania**, lub **warunków jego realizacji** w odniesieniu do świadczenia opieki zdrowotnej – nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bortezomib (Velcade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego – na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych zostało zlecone AOTM pismem znak MZ-PL-460-8365-92/GB/09 z dnia 21.10.2009 r. [AW12].

### 2.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Bortezomib jest finansowany w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia w leczeniu opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytopowego) [AW32].

- 1) Leczenie w ramach II rzutu obejmuje chorych, u których:
  - a) wystąpiła progresja w trakcie leczenia I rzutu, stwierdzana po co najmniej 2 cyklach leczenia I rzutu;
  - b) brak jest poprawy częściowej po 4 cyklach leczenia I rzutu bez wykorzystania bortezomib.
- 2) Leczenie w ramach III rzutu obejmuje chorych, u których:
  - a) wystąpił nawrót choroby powyżej roku po uzyskaniu remisji częściowej po zastosowaniu chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepieniu komórek krwiotwórczych;
  - b) wystąpiła progresja choroby po roku leczenia I i II rzutu;
  - c) wystąpił nawrót szpiczaka po chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepieniu własnych komórek krwiotwórczych bez remisji częściowej kwalifikowanych do przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych

Nieuzasadnione jest włączenie do leczenia bortezomibem w ramach III i następnych rzutów pacjentów, u których zastosowano ten lek w leczeniu II rzutu i nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w postaci remisji częściowej

- 3) Leczenie w ramach IV rzutu obejmuje chorych, u których:
  - a) wystąpił nawrót szpiczaka po uzyskaniu co najmniej bardzo dobrej remisji częściowej po leczeniu za pomocą chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, zastosowanych jako leczenie III rzutu u chorych, którzy uzyskali co najmniej remisję częściową po zastosowaniu bortezomibu w ramach leczenia II rzutu.

Chorzy kwalifikowani do programu muszą charakteryzować się poniższymi parametrami:

- a) stan ogólny wg Karnowskiego  $\geq 60\%$ ;
- b) liczba płytek krwi  $\geq 50$  G/l;
- c) stężenie Hb  $\geq 8,0$  g/dl (także uzyskane przez podanie transfuzji krwi);
- d) liczba neutrofilii (ANC)  $\geq 0,5$  G/l,
- e) całkowita liczba leukocytów  $\geq 1,5$  G/l;
- f) stężenie wapnia w surowicy  $< 14$  mg/dl;
- g) AspAT i AlAT  $\leq 2,5$  raza górny zakres normy;
- h) bilirubina całkowita  $\leq 1,5$  raza górny zakres normy;
- i) klirens kreatyniny  $\geq 30$  ml/min.

Dawkowanie:

Jeden cykl leczenia obejmuje 21 dni. Podanie leku w dawce  $1,3$  mg/m<sup>2</sup> przypada na dzień 1, 4, 8, 11 cyklu, natomiast w dniach od 12 do 21 włącznie następuje przerwa w podawaniu leku.

Leczenie bortezomibem trwa 18 tygodni i obejmuje 6 cykli. U pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie (remisja częściowa po 4 cyklach), ale u których nie stwierdzono całkowitej remisji można zastosować maksymalnie do 8 cykli leczenia w czasie 24 tygodni. W razie wystąpienia bardzo dobrej reakcji na leczenie umożliwiającą wcześniejsze wykonanie przeszczepienia komórek krwiotwórczych dopuszcza się przerwanie leczenia bortezomibem po mniej niż 6 cyklach. Dany chory może następnie otrzymać pozostałe cykle w ramach leczenia poprzyszczepowego. W razie wystąpienia przerwy w leczeniu spowodowanej umiarkowanymi działaniami niepożądanymi leczenie jest wydłużone o tę przerwę.

## 2.2. Opis choroby, stanu zdrowia i wpływu na poprawę zdrowia

### ICD-10 C 90.0 szpiczak mnogi

**Szpiczak mnogi** (syn. plazmocytowy) jest klonalną proliferacją atypowych plazmocytów, najczęściej w kościach długich, produkujących monoklonalną immunoglobulinę.

Szpiczak mnogi występuje w populacji z częstością ok. 3 - 4 przypadków na 100 000 osób rocznie. Jest chorobą pojawiającą się najczęściej u ludzi starszych - szczyt zachorowań notuje się pomiędzy 50 a 70 r.ż (średnia wieku 63 lata). Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. Szpiczak mnogi stanowi 1% wszystkich nowotworów oraz ok. 10% nowotworów układu krwiotwórczego. Choroba jest nieuleczalna, a odsetek 5-letnich przeżyć chorych leczonych wysokodawkową, wspomagającą chemioterapią wynosi 20%, nie zmieniając się istotnie od 40 lat.

Etiologia choroby nie jest znana. Prawdopodobnymi czynnikami etiologicznymi są:

- 1) Promieniowanie jonizujące,
- 2) Narażenie (np. zawodowe) na określone substancje chemiczne (benzen, azbest).

Objawy przedmiotowe i podmiotowe powodowane są przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielanie przez te komórki białek i cytokin:

- 1) Ból kostny (najczęstszy objaw) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, miednicy, żebrach, wywołany przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości,
- 2) Objawy neurologiczne – niedowłady i porażenia kończyn,
- 3) Objawy hiperkalcemii i jej następstwa
- 4) Nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego
- 5) Objawy niewydolności nerek (u ok. 30% w chwili rozpoznania szpiczaka)
- 6) Objawy neuropatii obwodowej zwykle o charakterze ruchowo-czuciowym,
- 7) Objawy zespołu nadmiernej lepkości (u 10%),
- 8) Powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziony.

### Kryteria diagnostyczne szpiczaka plazmocyтового:

*Kryteria duże:*

- 1) Obecność plazmocytów w biopsji tkankowej
- 2) Plazmocyty w szpiku >30% komórek jądrzastych
- 3) Białko M
  - a. IgG w surowicy >35g/l
  - b. IgA w surowicy >20g/l
  - c. Łańcuchy lekkie w moczu >1g/24h

*Kryteria małe:*

- 1) Plazmocyty w szpiku 10-30%
- 2) Białko M w surowicy w mniejszym stężeniu
- 3) Ogniska osteolityczne w kościach
- 4) Stężenie prawidłowych immunoglobulin w osoczu IgG<6 g/l, IgA<1 g/l, IgM<0,5 g/l

Wg Myeloma Working Group do rozpoznania szpiczaka plazmocyтового konieczna jest obecność 1 kryterium dużego i 1 kryterium małego albo 3 kryteriów małych (w tym 1 i 2).

Do oceny stopnia zaawansowania klinicznego stosuje się klasyfikację Duriego i Salmona. Leczenie szpiczaka mnogiego zostanie omówione w późniejszej części analizy.

*Źródło: „Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM” pod redakcją prof. dr hab. Andrzeja Szczeklika. Kraków 2005*

### 2.2.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (art. 31a ust. 1 pkt. 2), w szczególności prowadzące do

- x przedwczesnego zgonu
- x niezdolności do samodzielnej egzystencji w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych
- x niezdolności do pracy w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych
- x przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby
- x obniżenia jakości życia

Uwagi: Określone zgodnie ze stanowiskami eksperckim

### 2.2.2. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Znaczenie dla zdrowia obywateli, przy uwzględnieniu konieczności:

- ratowania życia i uzyskania pełnego wyzdrowienia
- ratowania życia i uzyskania poprawy stanu zdrowia
- zapobiegania przedwczesnemu zgonowi
- poprawiania jakości życia bez istotnego wpływu na jego długość

Uwagi: Określone zgodnie ze stanowiskami eksperckim

### 2.2.3. Zagadnienia rejestracyjne

Centralna rejestracja w EMA, numer pozwolenia: EU/1/04/274/001 i EU/1/04/274/002

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 kwietnia 2004

Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse, Belgia

Bortezomib został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia warunkowego”. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni Charakterystykę Produktu Leczniczego, jeśli to będzie konieczne. [AW2]

### 2.2.4. Wskazania zarejestrowane

Produkt leczniczy VELCADE® w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu pacjentów z wcześniej nie leczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

VELCADE® w monoterapii, jest wskazany do leczenia pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden program leczenia oraz u których zastosowano już transplantację szpiku lub się do takiego leczenia nie kwalifikują. [AW2]

### 2.2.5. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego [AW12].

### 2.2.6. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

- Szpiczak plazmocytowy
- Chłoniak z komórek płaszczą
- Chłoniak rozlany z dużych komórek B

### 2.2.7. Liczebność populacji wnioskowanej

- Szpiczak plazmocytowy: zachorowania 1120, chorobowość (szacunkowo): 3500
- Chłoniak z komórek płaszczą: zachorowania 150, chorobowość (szacunkowo): 400
- Chłoniak rozlany z dużych komórek B: zachorowania 1400 [wyleczonych w pierwszej linii – 840(60%), niepowodzenia 560], chorobowość (szacunkowo): 1200



## 2.3. Interwencja wnioskowana i komparatory

### 2.3.1. Interwencja

**Velcade®** (bortezomib) – Janssen-Cilag

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX32

#### Mechanizm działania

Bortezomib jest wybiórczym odwracalnym inhibitorem proteasomu. Bortezomib hamuje czynność 26S proteasomu - dużego kompleksu białkowego degradującego białka z przyłączoną do nich ubikwityną. Hamowanie 26S proteasomu zapobiega proteolizie ubikwityna-proteasom, co wpływa na kaskady przekazywania informacji w obrębie komórki nowotworowej, prowadząc w ostateczności do jej apoptozy. Hamowanie proteasomu wpływa na komórki nowotworowe m.in. przez zmianę białek regulatorowych kontrolujących cykl komórkowy oraz przez aktywację czynnika jądrowego kappa B (NF-κB). NF-κB jest czynnikiem transkrypcyjnym, którego aktywacja jest niezbędna w rozwoju komórki nowotworowej. Wpływa on na wzrost i przeżycie komórki, na angiogenezę, wzajemne oddziaływanie między komórkami i występowanie przerzutów. Hamowanie 26S proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę komórek. W przypadku szpiczaka mnogiego bortezomib wpływa na zdolność komórek nowotworowych do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku kostnego. Bortezomib działa cytotoksycznie na komórki nowotworowe i uwrażliwia komórki na działania prowadzące do apoptozy.

#### Sposób podawania

Dożylnie

#### Dawkowanie

Zalecana początkowa dawka bortezomibu wynosi 1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu, przez dwa tygodnie (w dniach 1, 4, 8 i 11), a następnie 10 dniowy okres odpoczynku (od 12 do 21 dnia). [AW2]

### 2.3.2. Komparatory

#### 2.3.3. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach

- Kortykosteroidy
  - Wysokie dawki metyloprednisolonu
- Melfalan w małych dawkach doustnie +/- kortykosteroidy
- Chemioterapia wielolekowa
- Talidomid
- Lenalidomid
- Radioterapia (poła zajęte lub napromienianie połowy ciała)

#### 2.3.4. Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję

Bortezomib stanowi nową wartość w leczeniu, daje chorym nową szansę - w szczególności, ok 15% szansę uzyskania całkowitej remisji, która w zasadzie nie istnieje w przypadku terapii konwencjonalnych, wobec tego, nie można mówić o zastąpieniu, ale o postępie w leczeniu. Inne starsze metody leczenia, zachowują swoją ograniczoną wartość w leczeniu paliatywnym.

#### 2.3.5. Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

Kortykosteroidy doustnie

### 2.3.6. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

[REDAKTOWANE]

- Lenalidomid (teoretycznie nie ma zgody NFZ na finansowanie)
- Radioterapia

### 2.3.7. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce

[REDAKTOWANE]

Lenalidomid +/- małe dawki deksometazonu

- NCCN Practice Guidelines In Oncology v 3.2010 Multiple Myeloma
- Dmoszyńska A. i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Acta Haematol Pol 2009; 40: 753-782
- Palumbo A i wsp. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with analogs stem cell transplantation. Leukemia 2009; 23: 116-1730
- Harousseau JL, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol 2009 20 (S4) iv97-iv99

## 2.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Bortezomib jest obecnie finansowany w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ w leczeniu opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytoowego). [AW32]

### 3. Opinie konsultantów krajowych i Prezesa NFZ

#### 3.1. Opinie konsultantów krajowych

Trudno wyobrazić sobie inny sposób finansowania leczenia bortezomobem niż ze środków publicznych i powinno być ono zapewnione. Co do wskazania to optymalnym sposobem wykorzystania unikalnego mechanizmu działania i wysokiej aktywności przeciwszpiczakowej leku byłoby umożliwienie stosowania go w pierwszej linii leczenia, zwłaszcza w przypadkach obciążonych wysokim ryzykiem molekularnym (del 13, t (4; 14), del 17) i niewydolnością nerek. W chorobie nawrotowej i opornej, lek powinien być dostępny o ile nie był stosowany w pierwszej linii lub był stosowany, ale nie było oznak oporności. Natomiast bortezomib nie powinien być stosowany w leczeniu paliatywnym tzn. w przypadkach nie rokujących uzyskania znaczącego klinicznie przeżycia bezobjawowego.

#### 3.2. Opinia Prezesa NFZ


## 4. Wskazanie dowodów naukowych

### 4.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

#### 4.1.1. Metodologia oceny



Analiza opiera się ona na jednym badaniu RCT bezpośrednio porównującym bortezomib z deksametazonem (APEX); dodatkowo opisano uaktualnione wyniki z badania APEX oraz 2 prospektywne badania kliniczne 2 fazy (SUMMIT, CREST). Ponadto w analizie bezpieczeństwa opisano informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz Okresowym Raporcie o Bezpieczeństwie (PSUR).

PICO przyjęte w analizie efektywności klinicznej:

Populacja – osoby dorosłe obu płci z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii

Interwencja – bortezomib

Komparator – terapia z udziałem wysokich dawek deksametazonu

Efekty zdrowotne – przeżycie całkowite, czas do wystąpienia progresji choroby, odpowiedź na leczenie ogółem (CR+PR), całkowita (CR) oraz częściowa (PR) odpowiedź na leczenie, progresja choroby (DP), stabilna postać choroby, jakość życia, bezpieczeństwo.

Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [AW33].

Badanie (ocena Jadad)	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Uwagi
<p><b>APEX (Richardson 2004 i 2005, Lee 208) (3 pkt) [AW23, AW28, AW11] APEX Update (Richardson 2007)[AW24]</b></p>	<p>R, O, MC, mITT, 273 dni (BZB) i 280 dni (DEX)</p>	<p><b>Liczebność populacji:</b> 333 w grupie bortezomibu 336 w grupie deksametazonu</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- osoby dorosłe obu płci;</li> <li>- progresja choroby po jednej do trzech wcześniejszych próbach terapii;</li> <li>- ocena w skali Karnofsky'ego: KPS <math>\geq</math> 60%;</li> <li>- ilość płytek krwi <math>\geq</math> 50 000/mm<sup>3</sup>;</li> <li>- poziom hemoglobiny <math>\geq</math> 7,5 g/dL;</li> <li>- poziom neutrofilii <math>\geq</math> 750/mm<sup>3</sup>;</li> <li>- klirens kreatyniny <math>\geq</math> 20 ml/min.</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu</li> </ul>	<p><b>Bortezomib (BZB):</b> podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cykle 1–8 (cykl = 21 dni) dwa razy w tygodniu (dni: 1, 4, 8, 11);</li> <li>- cykle 9–11 (cykl = 35 dni) raz w tygodniu (dni: 1, 8, 15, 22)</li> </ul> <p><b>Deksametazon (DEX):</b> podawany doustnie w dawce 40 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cykle 1-4 (cykl = 35 dni) lek podawany w dniach: 1–4, 9–12 i 17–20</li> <li>- cykle 5–9 (cykl = 28 dni) lek podawano w dniach 1–4.</li> </ul>	<p>- czas do wystąpienia progresji (TTP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite</li> <li>- odsetek ogólnych odpowiedzi (ORR)</li> <li>- odpowiedź na leczenie ogółem (CR+PR),</li> <li>- całkowita (CR) oraz częściowa (PR) odpowiedź na leczenie,</li> <li>- progresja choroby (DP),</li> <li>- stabilna postać choroby - ocena bezpieczeństwa;</li> </ul>	<p>Sponsor: Millenium Pharmaceuticals</p> <p>Pacjenci z grupy DEX z potwierdzona progresja choroby w trakcie leczenia mogli przejść do ramienia eksperymentalnego (BZB)</p>
<p><b>CREST (Jagannath 2004) [AW10]</b></p>	<p>O, ITT, MC,</p>	<p><b>Liczebność populacji:</b> 26 pacjentów w grupie BZB 1,3 mg/m<sup>2</sup> 28 pacjentów w grupie BZB 1,0 mg/m<sup>2</sup></p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- osoby dorosłe obu płci;</li> <li>- ocena w skali Karnofsky'ego: KPS <math>\geq</math> 60%;</li> <li>- ilość płytek krwi <math>\geq</math> 30 000/mm<sup>3</sup>;</li> <li>- poziom hemoglobiny <math>\geq</math> 8 g/dL;</li> <li>- poziom neutrofilii <math>\geq</math> 500/mm<sup>3</sup>;</li> <li>- negatywny wynik testu ciążyowego u kobiet</li> <li>- pisemna zgoda na udział w badaniu</li> </ul>	<p><b>Bortezomib (BZB):</b> podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cykle 1–8 (cykl = 21 dni) dwa razy w tygodniu (dni: 1, 4, 8, 11);</li> </ul> <p>LUB</p> <p>podawany dożylnie w dawce 1,0 mg/m<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cykle 1–8 (cykl = 21 dni) dwa razy w tygodniu (dni: 1, 4, 8, 11);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek ogólnych odpowiedzi (ORR)</li> <li>- całkowita (CR) odpowiedź na leczenie</li> <li>- częściowa (PR) odpowiedź na leczenie</li> <li>- minimalna odpowiedź na leczenie</li> </ul>	<p>Badania uwzględnione tylko w analizie bezpieczeństwa. Nieadekwatna interwencja – niezgodna z programem terapeutycznym przez możliwość skojarzenia terapii z deksametazolem, i brak ramienia porównawczego</p>

w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego

Badanie (ocena Jadad)	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe	Uwagi
<b>SUMMIT (Richrdson 2003, 2006)[AW25,AW26]</b>	O, mITT, MC, badanie jednoramienne	<b>Liczebność populacji:</b> 202 pacjentów w grupie bortezomibu	<b>Bortezomib (BZB):</b> podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> - cykle 1–8 (cykl = 21 dni) dwa razy w tygodniu (dni: 1, 4, 8, 11);	- odsetek ogólnych odpowiedzi (ORR) - odsetek kontroli choroby -ocena bezpieczeństwa;	

pierwszorzędowy punkt końcowy RCT – randomizowane badanie z grupą kontrolną; mITT – zmodyfikowana analiza wg *intention-to-treat*, do analizy włączono wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku; MC – badanie wieloośrodkowe; O – *open label* – badanie bez zaślepienia.

#### 4.1.2. Skuteczność kliniczna

Tabela 3. Główne punkty końcowe w badaniu APEX – analiza populacji mITT

Zmienna	Pomiar	Bortezomid (n=333)	Deksametazon (n=336)	Istotność statystyczna
Pierwszorzędowe punkty końcowe				
Czas do wystąpienia progresji	Mediana	6,22 miesiące (189 dni)	3,49 miesiące (106 dni)	<b>p&lt;0,001</b>
		<b>HR=0,55 (95%CI: 0,44-0,69)*</b>		
Drugorzędowe punkty końcowe				
Przeżycie całkowite	1 roczne przeżycie	80%	66%	p=0,001
		<b>HR=0,57 (95%CI: 0,40-0,81)</b>		
Odpowiedź na leczenie ogółem	Częstość	121 (38%)	56 (18%)	<0,001
		<b>OR=2,85 (95%CI: 1,95-4,20)</b>		
Całkowita odpowiedź	Częstość	20 (6%)	2 (1%)	<0,001
Częściowa odpowiedź	Częstość	101 (32%)	54 (17%)	<0,001
Stabilizacja choroby	Częstość	137 (43%)	149 (48%)	nie określono
Progresja choroby	Częstość	22 (7%)	41 (13%)	nie określono

\* Autorzy publikacji Richardson 2005 nie zamieścili informacji o uzyskanym przedziale ufności dla otrzymanego wyniku. Dane zostały zaczerpnięte z systematycznego przeglądu NICE appraisal guidance 129

Dla całej zrandomizowanej populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku, wykazano istotny wpływ bortezomibu na wydłużenie czasu do progresji choroby. Równocześnie bortezomib w porównaniu do deksometazonu istotnie wpływał na długość przeżycia całkowitego oraz na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ogółem (w tym odpowiedzi całkowitej i częściowej).

Tabela 4. Główne punkty końcowe w badaniu APEX Update– analiza populacji mITT

Zmienna	Pomiar	Bortezomid (n=333)	Deksametazon (n=336)	Istotność statystyczna
Przeżycie całkowite	1 roczne przeżycie	80%	67%	p=0,001
	Mediana	29,8	23,7	0,0272
		<b>HR=0,77</b>		
Odpowiedź na leczenie ogółem	Częstość	43%	18%	<0,001
Całkowita odpowiedź	Częstość	9%	1%	<0,001

Wyniki badania APEX Update opublikowane po 22 miesiącach obserwacji wskazują na istotne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego u pacjentów z grupy bortezomibu, pomimo faktu iż ponad 62% pacjentów z grupy deksometazonu przeszło do ramienia eksperymentalnego. Ponadto zaobserwowano zwiększony odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem oraz całkowitych odpowiedzi na leczenie.

Tabela 5. Główne punkty końcowe w badaniu APEX – analiza subpopulacji

Zmienna	Kategorie subpopulacji	Pomiar	Bortezomid	Deksametazon	HR (p value)
Czas do wystąpienia progresji	1 cykl chemioterapii	Mediana (mies.)	7,0	5,6	<b>0,56 (p=0,002)</b>
	> 1 cykl chemioterapii		4,9	2,9	<b>0,55 (p&lt;0,001)</b>
Przeżycie całkowite	1 cykl	Mediana	b.d	b.d	<b>0,42 (p=0,01)</b>

Zmienna	Kategorie subpopulacji	Pomiar	Bortezomid	Deksametazon	HR (p value)
	chemioterapii				
	> 1 cykl chemioterapii		b.d	b.d	<b>0,63 (p=0,02)</b>
Odpowiedź na leczenie ogółem (CR+PR)	1 cykl chemioterapii	Częstość	45%	26%	<b>p=0,004</b>
	> 1 cykl chemioterapii		34%	13%	<b>p&lt;0,001</b>

Analiza subpopulacji w zależności od linii leczenia (II linia leczenia = 1 cykl chemioterapii; III linia leczenia > 1 cykl chemioterapii) wskazuje na istotny wpływ bortezomibu na wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby zarówno w przypadku podawania bortezomibu w II jak i w III linii leczenia. Ponadto wykazano istotny wpływ terapii bortezomibem na długość przeżycia całkowitego.

Tabela 6. Wyniki badań CREST i SUMMIT

Parametry	Bortezomid		
	CREST (dawka 1,3)	SUMMIT	
Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR)	13(50)	67 (35)	
Całkowita odpowiedź	1 (4)		
Częściowa odpowiedź	9 (35)	34 (18)	
Przeżycie	Mediana	60 miesięcy	bd
	1 roczne	81%	bd
	2 letnie	69%	
	5 letnie	45%	

### Jakość życia.

W publikacji Lee 2008 [AW11] została oceniona jakość życia pacjentów uczestniczących w próbie klinicznej APEX. Nadrzędnym celem przeprowadzonej analizy było wykazanie różnic pomiędzy bortezomibem a deksametazonem w ocenie jakości życia w okresie obserwacji obejmującym 42 tygodnie.

Ocenę wykonano w oparciu o dwa kwestionariusze: kwestionariusz odpowiedni dla rozpatrywanej jednostki chorobowej EORTC-QLQ-C30 (*the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core*) oraz kwestionariusza działań niepożądanych FACT/GOG–NTX (*the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity*). Pacjentów poddano ocenie w okresie randomizacji (*baseline*) oraz w tygodniach 6, 12, 18, 24, 30, 36 oraz 42. Ocena jakości życia pacjentów została zakończona w momencie jego rezygnacji z leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (zgonu, progresji choroby czy decyzji pacjenta). Populacja pacjentów uwzględniona w analizach HRQL wg skali EORTC uwzględniła 642 pacjentów (296 z grupy bortezomibu oraz 302 z grupy deksametazonu, 45 pacjentów wykluczono z analizy), którzy przynajmniej raz przeprowadzili ocenę analizowanego kwestionariusza. Natomiast w przypadku kwestionariusza NTX, analizę wykonano dla populacji 606 pacjentów, po 303 chorych w każdej z analizowanych grup terapeutycznych.

W ocenie wpływu bortezomibu na jakość życia stosowano 4 metody: A, B, C i D. Dwie pierwsze metody (A i B) w miejsce danych brakujących wykorzystują wielokrotne wstawiania. Natomiast dwie ostatnie (C i D) korzystają tylko z danych dostępnych. Metody A i C pacjentom, którzy w trakcie leczenia umarli przypisują najgorszy z możliwych wyników w ocenie HRQL. W przypadku metody B i D zgon pacjenta traktowany jest jako rezygnacja lub zaginięcie pacjenta.

Po 42 tygodniach obserwacji pacjenci z grupy bortezomibu uzyskali statystycznie znamiennej poprawę jakości życia w przypadku ogólnej oceny stanu zdrowia (GHS) według 3 z 4 zastosowanych metod (p= 0,001 dla metody A oraz p=0,002 dla metod C i D). Na skutek zastosowanej terapii w grupie bortezomibem odnotowano również większą poprawę jakości życia pacjentów w ocenie 4 z 5 skal funkcjonalnych (zdrowie fizyczne, zdolności do wykonywania czynności codziennych, funkcje poznawcze, samopoczucie/stan



emocjonalny), a także subiektywnie odczuwanych objawach choroby takich jak: nudności/wymioty, duszności, zaburzenia snu oraz biegunka dla metod wykorzystujących wielokrotne wstawianie danych brakujących.

W przypadku oceny poziomu neurotoksyczności wg skali FACT/GOG-NTX wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść bortezomibu w przypadku metody A ( $p=0,02$ ) i C (0,032).

#### 4.1.3. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa obejmuje dane dotyczące działań niepożądanych pochodzące z badania APEX. Wyniki zostały przedstawione dla populacji mITT, czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Ponadto wnioskodawca przedstawił dodatkową analizę bezpieczeństwa na podstawie informacji zawartych na stronach Europejskiej Agencji Leków w formie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR).

Tabela 7. Zestawienie działań niepożądanych z badania APEX

Działanie niepożądane		Interwencja		OR (95%CI)	NNH (95%CI)
		BZB (%)	DEX (%)		
Zgony związane z zastosowanym leczeniem		4 (1)	4 (1)	1,003 (0,19; 5,43)	-
Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych		121 (37)	96 (29)	1,42 (1,01; 1,99)	14 (7; 204)
Incydenty sercowe		50 (15)	43 (13)	1,20 (0,75; 1,91)	-
Działania niepożądane	Ogółem	331 (100)	327 (98)	1,01 (0,73; 1,41)	-
	W stopniu 3	203 (61)	146 (44)	2,02 (1,46; 2,79)	6 (5;11)
	W stopniu 4	45 (14)	52 (16)	0,85 (0,54; 1,33)	-
Biegunka	W stopniu 3	24 (7)	6 (2)	4,25 (1,66; 12,86)	-
Nudności	W stopniu 3	8 (2)	0	7,75 (1,88; 30,50)	-
Zmęczenie	W stopniu 3	17 (5)	12 (4)	1,44 (0,64; 3,37)	-
	W stopniu 4				
Zaparcia	W stopniu 3	7 (5)	4 (1)	1,77 (0,45; 8,3)	-
Neuropatia obwodowa	W stopniu 3	24 (7)	1 (0)	<b>25,88 (4,16; 1067,24)</b>	15 (10; 23)
	W stopniu 4		<1		
Wymioty	W stopniu 3	11 (3)	4 (1)	2,82 (0,82; 12,25)	-
Gorączka	W stopniu 3	6 (2)	4 (1)	1,51 (0,36; 7,36)	-
Trombocytopenia	W stopniu 3	85 (26)	18 (5)	<b>6,03 (3,47; 10,92)</b>	5 (4; 7)
Anemia	W stopniu 3	31 (9)	32 (10)	0,97 (0,56; 1,69)	-
Bóle głowy	W stopniu 3	3 (1)	2 (1)	1,51 (0,17; 18,17)	-
Anoreksja	W stopniu 3	9 (3)	1 (<1)	9,25 (1,27; 406,70)	-
Kaszel	W stopniu 3	2 (1)	1 (<1)	2,01 (0,10; 119,06)	-
Zaburzenia czucia	W stopniu 3	5 (2)	0	7,50 (1,29; 43,53)	-
Duszność	W stopniu 3	16 (5)	9 (3)	1,82 (0,74; 4,75)	-
Neutropenia	W stopniu 3	40 (12)	4 (1)	<b>11,27 (3,99; 43,78)</b>	10 (7,14)
Wysypka	W stopniu 3	4 (1)	0	7,48 (1,05; 53,33)*	-
Bezsenna	W stopniu 3	1 (<1)	5 (2)	0,20 (0,004; 1,79)	-

		Interwencja			
Bóle brzucha	W stopniu 3	6 (2)	1 (<1)	6,11 (0,73; 281,91)	-
Bóle kości	W stopniu 3	12 (4)	9 (3)	1,35 (0,51; 3,68)	-
Bóle kończyn	W stopniu 3	5 (2)	2 (1)	2,53 (0,41; 26,72)	-
Kurcze mięśni	W stopniu 3	0 (0)	3 (1)	0,13 (0,01; 1,30)*	-
Półpasiec		43	17	<b>2,77 (1,5; 5,29)</b>	13 (9; 28)

\*Obliczone metodą PETO

W grupie stosującej bortezomib zaobserwowano istotnie większe prawdopodobieństwo rezygnacji z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz takich incydentów jak: neuropatia obwodowa, trombocytopenia, półpasiec oraz neutropenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia innych działań niepożądanych nie było istotne statystycznie.

Przeprowadzona przez autorów publikacji Richardson 2007 ocena bezpieczeństwa stosowania bortezomibu (APEX update) nie przedstawia nowych informacji dotyczących stosowania bortezomibu w porównaniu do *initial analysis* (APEX).

#### 4.1.4. Inne odnalezione informacje

##### 4.1.4.1. Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono nowych badań odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

##### 4.1.4.2. Bezpieczeństwo

Odnaleziono publikację z której wynika, iż terapia bortezomibem prowadzi do istotnego spadku komórek odpornościowych CD4, związanego z większą zapadalnością na infekcje w tym na wirus półpaśca. Spadek liczby CD4 zaobserwowano u 77% pacjentów. W większości pacjentów (40 z 53 pacjentów, 75%), liczba limfocytów CD4 + spadła do <400/μL w trakcie leczenia bortezomibem, u 18 z 53 pacjentów (33,9%) zanotowano spadek poniżej 200/μL.[AW9]

Dodatkowo odnaleziono opisy przypadków wystąpienia ciężkich powikłań płucnych u pacjentów przyjmujących bortezomib.[AW4]

#### 4.2. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

##### 4.2.1. Metodologia oceny

Do wniosku dołączono analizę ekonomiczną wykonaną w sierpniu 2009 r

Do analizy dołączono arkusz kalkulacyjny Excel.

Analiza jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych. [AW5]

Celem analizy wnioskodawcy jest ocena efektywności ekonomicznej bortezomibu (preparat Velcade®) stosowanego w monoterapii, w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden program leczenia – chemioterapię (u pacjentów z przeprowadzoną uprzednio transplantacją szpiku lub nie kwalifikujących się do tego zabiegu). Wykonano analizę kosztów użyteczności w której porównywano bortezomib z deksametazonem w wysokich dawkach. Schematy dawkowania porównywanych interwencji przyjęto na podstawie badania APEX.

Obliczenia zastosowane w analizie zostały przeprowadzone na podstawie modelu szwedzkiego dostarczonego przez producenta leku, który został dostosowany do warunków polskich. W modelu wyróżniono następujące stany zdrowotne: (1) stan bez progresji choroby (przed wystąpieniem nawrotu choroby), (2) progresja choroby (po nawrocie choroby), (3) zgon.

W analizie kosztów - użyteczności przyjęto dożywni horyzont czasowy (wynoszący 10 lat) przy założeniu cykli w modelu decyzyjnym o długości trzech tygodni (21 dni). Przyjęto 5% stopę dyskontową dla kosztów

i 3,5% stopę dla efektów zdrowotnych. Wyniki zdrowotne mierzone były za pomocą lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz dodatkowo za pomocą zyskanych lat życia (LYG).

W toku wyszukiwania przeprowadzonego przez AOTM nie odnaleziono nowych badań, które nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy. Odnaleziono natomiast ocenę raportu HTA dostarczonego przez producenta dla NICE w 2006 r. (ERG report) pt. „Bortezomib for the treatment of multiple myeloma patients” [AW6]; który został opisany w dalszej części opracowania.

### Dane kliniczne w modelu

Podstawowym źródłem danych klinicznych było randomizowane badanie kliniczne APEX. Ponieważ w badaniu tym dopuszczono możliwość przechodzenia pacjentów leczonych deksametazonem do grupy leczonej bortezomibem po wystąpieniu progresji choroby, uznano, że dane o długości przeżycia dla grupy leczonej deksametazonem mogą być zawyżone. Wobec tego przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań klinicznych z randomizacją, w których oceniano tylko skuteczność deksametazonu i odnaleziono dwa badania spełniające kryteria włączenia: Dimopoulos 2007 oraz Weber 2007. Wyniki tych badań stanowiły dodatkowe źródło informacji o przeżyciu pacjentów leczonych deksametazonem.

Użyteczności dla poszczególnych stanów dla obu rodzajów chemioterapii przyjęto na podstawie publikacji Agthoven 2004: 0,810 - stan bez progresji choroby; 0,644 – progresja choroby, 0 – śmierć.

Analizę przeprowadzono dla dwóch populacji wyodrębnionych w badaniu APEX, ze względu na różne wartości całkowitego przeżycia i czasu do wystąpienia progresji choroby w poszczególnych grupach:

- 1) populacja ogólna (analiza podstawowa) – wszyscy pacjenci, bez względu na liczbę wcześniejszych rzutów chemioterapii,
- 2) populacja pacjentów, którzy otrzymali wcześniej tylko jeden program leczenia (38% populacji ogólnej)

Na podstawie danych z badania APEX przyjęto, że pacjenci z grupy 2 stanowili 40% leczonych bortezomibem i 35% otrzymujących deksametazon.

### Koszty w modelu

Koszty porównywanych terapii oszacowano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Uwzględniono niżej wymienione rodzaje kosztów bezpośrednich:

- 1) koszty stosowania leków:

- bortezomib w monoterapii – na podstawie wyceny punktowej 1 mg leku oraz średniej dawki leku (wg badania APEX) oszacowano koszt średniej dawki – [redacted]; w oparciu o protokół badania APEX przyjęto, że średnia liczba podań leku wynosi 24,7; całkowity koszt leku wyniósł więc [redacted] uwzględniając koszt podania leku (koszty hospitalizacji onkologicznej w trybie jednodniowym - 459 PLN) [redacted], całkowity koszt chemioterapii bortezomibem oszacowano na [redacted]

- deksametazon w wysokich dawkach w monoterapii: koszty leczenia deksametazonem nie wpływają na wydatki NFZ (koszty w wysokości 6,4 PLN dziennie ponosi pacjent)

- 2) koszty leczenia działań niepożądanych oraz powikłań tj. koszty specjalistycznej opieki ambulatoryjnej (hematologicznej), koszty hospitalizacji, koszty leków dodatkowych:

- w grupie leczonej bortezomibem koszty te wyniosły [redacted]

- w grupie leczonej deksametazonem koszty te wyniosły [redacted]

- 3) pozostałe koszty terapii nie związane z chemioterapią (1) i leczeniem działań niepożądanych (2) tj. hospitalizacje, leczenie bisfosfonianami, koszty monitorowania choroby:

- w grupie leczonej bortezomibem koszty te wyniosły [redacted] (populacja ogólna) oraz [redacted] (subpopulacja pacjentów, którzy otrzymali wcześniej tylko jeden program leczenia)

- w grupie leczonej deksametazonem koszty te wyniosły odpowiednio: [redacted]

- 4) koszty terapii pacjentów, u których wystąpił drugi lub kolejny nawrot choroby – koszty schematów terapeutycznych oraz koszty dodatkowe poniesione po nawrocie choroby.

- w grupie leczonej bortezomibem koszty te wyniosły [redacted] (populacja ogólna) oraz [redacted] (subpopulacja pacjentów, którzy otrzymali wcześniej tylko jeden program leczenia)

- w grupie leczonej deksametazonem koszty te wyniosły odpowiednio: [redacted]

## 4.2.2. Efektywność kosztowa

## 4.2.2.1. Analiza podstawowa – populacja ogólna

Tabela 8. Wyniki analizy użyteczności kosztów oraz kosztów efektywności – populacja ogólna (wszyscy pacjenci, bez względu na liczbę wcześniejszych rzutów chemioterapii)

	Bortezomib	Deksametazon	Różnica
Całkowity koszt terapii (tyś. PLN)			
Efekt [QALY, w miesiącach]			
Efekt [LYG, w miesiącach]			
Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR, w tyś. PLN/QALY)			
Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER, w tyś. PLN/LYG)			

## Analiza wrażliwości

W ramach analizy kosztów użyteczności, w której porównywano bortezomib z deksametazonem (oba preparaty w monoterapii) dla populacji ogólnej przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości: badano wpływ zmian parametrów kosztowych i klinicznych, przyjętych wartości użyteczności, założeń odnośnie odsetków pacjentów leczonych poszczególnymi schematami chemioterapii po wystąpieniu drugiego lub kolejnych nawrotów choroby, skrócenia horyzontu czasowego oraz zmian stóp dyskontowych na wyniki analizy kosztów-użyteczności.

Analiza wrażliwości generalnie wykazała stabilność wyników analizy podstawowej. Współczynnik ICUR wykazuje na ogół niewielkie odchylenia w stosunku do stanu podstawowego. Znaczące odchylenia współczynnika ICUR odnotowano dla poniższych wariantów analizy wrażliwości (ponad 25% zmiana w stosunku do wyniku dla analizy podstawowej - [redacted])

- 1 roczny horyzont czasowy (+603%) - tak krótki horyzont czasowy nie uwzględnia całości efektów jakie wywiera wpływ stosowania bortezomibu na długość czasu bez progresji choroby i całkowite przeżycie pacjentów;
- maksymalna ilość podań preparatu Velcade® tj. 44 podania (+67%);
- alternatywna wartość hazardu względnego zgonu na podstawie badania APEX-Update (+55%) – lepszy efekt kliniczny deksametazonu ze względu na możliwość przechodzenia pacjentów z terapii deksametazonem do terapii bortezomibem;
- alternatywne odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi schematami po wystąpieniu drugiego lub kolejnych nawrotów choroby – wariant z zamianą stosowanych form terapii tj. pacjenci leczeni bortezomibem po nawrocie otrzymują deksametazon, a stosujący deksametazon – bortezomib (-77,6%), spadek ICUR wynikający ze wzrostu kosztów chemioterapii po nawrocie choroby w ramieniu komparatora;

## 4.2.2.2. Analiza dodatkowa – subpopulacja pacjentów, którzy otrzymali wcześniej tylko jeden program leczenia

Tabela 9. Wyniki analizy użyteczności kosztów – populacja pacjentów, którzy otrzymali wcześniej tylko jeden program leczenia

	Bortezomib	Deksametazon	Różnica
Całkowity koszt terapii (tyś. PLN)			
Efekt [QALY, w miesiącach]			
Efekt [LYG, w miesiącach]			
Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR, w tyś. PLN/QALY)			
Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER, w tyś. PLN/LYG)			

## Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości dla populacji pacjentów, którzy wcześniej otrzymali tylko jeden program leczenia, generalnie wykazała stabilność wyników analizy podstawowej. Podobnie jak dla populacji ogólnej, znaczące odchylenia współczynnika ICUR od wartości bazowej - [redacted] odnotowano dla krótszego

horyzontu czasowego (+801%), maksymalnej liczby podań preparatu (+53%) oraz wariantu z zamianą stosowanych form terapii (-75%).

#### 4.2.2.3. Analiza scenariuszy skrajnych

Dla dwóch wyodrębnionych w analizie ekonomicznej populacji pacjentów przeprowadzono także analizę scenariuszy skrajnych. W ramach analizy scenariuszy skrajnych rozważono wpływ jednoczesnej zmiany „niepewnych” kluczowych parametrów modelu wpływających na wartość inkrementalnego współczynnika kosztów–użyteczności ICUR. Przeanalizowano:

##### (1) Scenariusz optymistyczny:

- spadek miesięcznych kosztów terapii III rzutu i kolejnych, innych niż chemioterapia o 25%,
- alternatywne odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi schematami po wystąpieniu drugiego lub kolejnych nawrotów choroby: wariant z zamianą formy terapii,
- wartości przeżycia całkowitego w grupie leczonej deksametazonem na podstawie badania APEX,
- brak dyskontowania efektów zdrowotnych.

##### (2) Scenariusz pesymistyczny:

- maksymalna ilość podań preparatu Velcade® – 44,
  - alternatywne odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi schematami po wystąpieniu drugiego lub kolejnych nawrotów choroby: wariant konserwatywny,
  - alternatywna wartość hazardu względnego zgonu na podstawie badania APEX-Update (parametr rozpatrywany tylko dla wariantu podstawowego analizy – populacji ogólnej),
  - wartość użyteczności w stanie „bez progresji” równa 0,70 (w analizie podstawowej przyjęto - 0,810)
- Poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych.

Tabela 10. Wyniki analizy użyteczności kosztów – populacja ogólna. Analiza scenariuszy skrajnych.

Scenariusz	Różnica kosztów [tyś. PLN]	Różnica efektów [QALM], miesiące	ICUR [tyś. PLN/QALY]
Podstawowy			
Optymistyczny			
Pesymistyczny			

Tabela 11. Wyniki analizy użyteczności kosztów – populacja pacjentów, którzy otrzymali wcześniej tylko jeden program leczenia. Analiza scenariuszy skrajnych.

Scenariusz	Różnica kosztów [tyś. PLN]	Różnica efektów [QALM], miesiące	ICUR [tyś. PLN/QALY]
Podstawowy			
Optymistyczny			
Pesymistyczny			

#### 4.2.2.4. Informacje z innych źródeł

W raporcie ERG dla NICE [AW6] oceniano raport HTA przedstawiony przez producenta, w ramach którego przeprowadzono analizę kosztów-efektywności stosowania bortezomibu w porównaniu z BSC w nawrotowym szpiczaku mnogim. W celu porównania efektów leczenia bortezomibem i deksametazonem (mierzonych zyskanymi latami życia) zastosowano model decyzyjno-analityczny (quasi-Markova), w którym horyzont czasowy wyniósł 15 lat (ze zmienną długością cyklu: pierwsze dwa cykle - 3 miesięczne, trzeci - 6 miesięczny i następne - roczne). Przyjęto stopę dyskontową 3,5%. Dane o skuteczności terapii pochodziły z badania APEX oraz z badania obserwacyjnego Kumar 2004<sup>1</sup> (dane dot. deksametazonu). W analizie w scenariuszu podstawowym uzyskano ICER [redacted] w analizach wrażliwości uzyskano wyniki w zakresie od [redacted]. W krytycznej ocenie raportu HTA analitycy ERG uznali model

<sup>1</sup>Kumar S, Therneau T, Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A, Rajkumar S et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2004; 79(7):867-874.



zastosowany przez producenta za rozsądny i zgodny ze standardami modelowania ekonomicznego w HTA. Uwagi dotyczyły m.in. zastrzeżeń co do adekwatności danych źródłowych dot. skuteczności deksametazonu z badania Kumar 2004, przyjęcia jednorocznych cykli w modelu (od 4 cyklu). Biorąc pod uwagę zastrzeżenia analityków, w opinii autorów raportu ERG szacunki kosztów/LYG uzyskane w modelu producenta mogą być zaniżone.

### 4.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

#### 4.3.1. Metodologia oceny

Do wniosku dołączono analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonaną na zlecenie Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. w 2009 r. [REDACTED]

Do analizy dołączono arkusz kalkulacyjny.

Analiza jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych.[AW5]

Celem analizy jest oszacowanie konsekwencji dla systemu opieki zdrowotnej w Polsce związanych z refundacją bortezomibu (Velcade®) w ramach programu terapeutycznego „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytoowego)”

Rozpatrywana w analizie wpływu na budżet populacja była zgodna z założeniami programu terapeutycznego.

Analizę wykonano z perspektyw płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo wykonano analizę z perspektywy pacjenta. Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty związane z programem terapeutycznym (leki, podanie, diagnostyka),
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty występujące przed nawrotem choroby oraz po nawrocie,
- koszty chemioterapii po nawrocie choroby.

Horyzont analizy obejmuje dwa lata.

Wielkość populacji została oszacowana na podstawie dotychczasowych danych dotyczących pacjentów biorących udział w programie terapeutycznym pochodzących od producenta leku. Dysponując niepełnymi danymi za rok 2009 w analizie wpływu na budżet autorzy zdecydowali się powołać na dane z 2008 roku i na ich podstawie ustalili wejściową liczbę pacjentów leczonych w ramach omawianego programu. Zdecydowano, że co roku będzie następował wzrost liczby pacjentów włączanych do programu, a wzrost ten będzie proporcjonalny do średniego procentowego wzrostu diagnozowanej liczby zachorowań, który wynosił ok. 4,6%. Wyniki oszacowania populacji docelowej przedstawiono w poniżej tabeli.:

Tabela 12. Oszacowanie populacji docelowej – liczba pacjentów włączonych do programu

Rok	2008	2009	2010	2011
Populacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W podstawowych założeniach analizy wszyscy pacjenci zakwalifikowani do programu stosują bortezomib w scenariuszu zakładającym jego refundację, natomiast w przypadku, scenariusza bez refundacji wszyscy pacjenci stosują wysokie dawki deksametazonu.

W analizie porównywano scenariusz aktualny (w którym bortezomib jest finansowany w ramach programu terapeutycznego) ze scenariuszem przyszłym (bortezomib nie jest finansowany). W scenariuszu aktualnym do programu włączani są pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby po co najmniej dwóch cyklach leczenia I rzutu lub brak poprawy częściowej po czterech cyklach leczenia pierwszego rzutu bez wykorzystania bortezomibu (II rzut), a także pacjenci u których wystąpił nawrót choroby powyżej roku po uzyskaniu remisji częściowej po zastosowaniu chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepu szpiku, bądź po więcej niż 2 latach leczenia I i II rzutu oraz u chorych z nawrotem szpiczaka po chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepie autogelologicznym szpiku, zakwalifikowanych do przeszczepu alogenicznego (III rzut leczenia). W scenariuszu aktualnym średnia jednorazowa dawka bortezomibu wynosi 3 fiołki po 1 mg.

Dodatkowo przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych (minimalnego i maksymalnego). Scenariusz maksymalny (pesymistyczny) zakładał: zużycie jednej fiołki 3,5 mg w czasie jednego podania leku; są terapii bortezomibem poddani są pacjenci, którzy wcześniej otrzymali tylko jeden program chemioterapii; koszty po nawrocie choroby są równe kosztom schematu idarubicyna + deksametazon. Scenariusz minimalny (optymistyczny) zakładał: brak wzrostu liczby pacjentów [REDACTED] we wszystkich kolejnych latach; w ramach programu leczenia są pacjenci, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze programy chemioterapii; brak chemioterapii po nawrocie choroby.

Z informacji od ekspertów klinicznych wynika, że w leczeniu szpiczaka mnogiego wykorzystywane są również inne schematy chemioterapii, dlatego też dodatkowo analizowano wariant, w którym w II i kolejnych rzutach leczenia stosowane mogą być inne schematy leczenia. Ze względu na brak danych o skuteczności pochodzących z badań ten wariant analizy był uproszczony (brak danych o przeżyciu pacjentów, uśrednione koszty leczenia działań niepożądanych). Ze względu na brak danych o rozpowszechnieniu poniższych schematów zdecydowano, że każdy z poniżej wymienionych będzie stosowany przez 16,7% pacjentów.

- deksametazon w wysokich dawkach,
- talidomid + deksametazon,
- cyklofosfamid + talidomid + deksametazon,
- idarubicyna + deksametazon,
- melfalan + prednizolon + talidomid,
- melfalan + talidomid + deksametazon.

#### 4.3.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz podstawowy z perspektywy NFZ (koszty w PLN)

Rok	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszt inkrementalny
2009	[REDACTED]		
1 rok [2010]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2 rok [2011]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Oszczędności dla budżetu NFZ związane z zaprzestaniem finansowania programu zdrowotnego „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytowego)” zostały oszacowane na [REDACTED]

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz podstawowy z perspektywy pacjenta (koszty w PLN)

Rok	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszt inkrementalny
2009	[REDACTED]		
1 rok [2010]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2 rok [2011]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wzrost wydatków pacjentów związany z zaprzestaniem finansowania programu zdrowotnego „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytowego)” został oszacowany na [REDACTED]

Tabela 15. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości - perspektywa NFZ – przedstawiono czynniki, dla których różnice w stosunku do analizy podstawowej wynosiły powyżej 10% (koszty w PLN)

Parametr	Koszt inkrementalny			
	1 rok [2010]	2 rok [2011]	1 rok	2 rok
Brak wzrostu liczby pacjentów leczonych w programie	████████	████████	████	████
Do programu włączeni wyłącznie pacjenci, którzy otrzymali wcześniej tylko jeden program leczenia	████████	████████	████	████
Do programu włączeni wyłącznie pacjenci, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej programy leczenia	████████	████████	████	████
Ilość zużytych fiolek preparatu Velcade® / wlew 1*3,5 mg	████████	████████	████████	████████

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na zmianę wyników oszacowania (powyżej 10%) mają założenia: brak wzrostu liczby pacjentów; włączenie do programu tylko pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej tylko jeden program leczenia; włączenie do programu tylko pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej dwa programy leczenia; zużycie 1 fiołki leku po 3,5 mg na kurs.

Tabela 16. Wyniki dla scenariuszy skrajnych - perspektywa NFZ (PLN)

Rok	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszt inkrementalny
Scenariusz minimalny			
1 rok [2010]	████████	████████	████████
2 rok [2011]	████████	████████	████████
Scenariusz maksymalny			
1 rok [2010]	████████	████████	████████
2 rok [2011]	████████	████████	████████

Dla scenariusza minimalnego oszczędności dla budżetu NFZ związane z zaprzestaniem finansowania programu zdrowotnego „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytowego)” zostały oszacowane na ██████████. Dla scenariusza maksymalnego oszczędności wynosiły odpowiednio ██████████.



#### 4.3.3. Inne odnalezione informacje

Brak informacji.

#### 4.4. Skutki społeczne, prawne i etyczne

Wnioskodawca stwierdza, że „bortezomib posiada taką samą skuteczność jak talidomid i lenalomid, aczkolwiek posiada w stosunku do nich istotne przewagi: może być stosowany przez pacjentów z niewydolnością nerek; stosowanie talidomidu jest wysoce teratogenne i wymaga ścisłej kontroli, natomiast stosowanie bortezomibu wymaga jedynie standardowej dla chemioterapii kontroli; neuropatia obwodowa towarzysząca leczeniu bortezomibem jest odwracalna i może być kontrolowana; w przeciwieństwie do talidomidu stosowanie bortezomibu nie wywołuje ryzyka zakrzepicy.”

Podjęcie decyzji o zaprzestaniu finansowania programu terapeutycznego „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytowego)” może według wnioskodawcy wywołać niepokoje wśród pacjentów biorących udział w programie.

W analizie wnioskodawcy nie zidentyfikowano powiązań między decyzją dotyczącą zaprzestania lub zmiany finansowania programu a obowiązującymi przepisami prawa, prawami człowieka i pacjenta, ani innego wpływu na aspekty społeczne i etyczne. [AW30]

## 5. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej

### 5.1. Rekomendacje kliniczne

#### **Polska Unia Onkologii, 2010 [AW3]**

Miejsce bortezomibu w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego nadal jest nieustalone. Lek stosowano zarówno w terapii II, III linii, jak i w leczeniu pierwszoliniowym. I mimo że odsetek uzyskanych odpowiedzi u chorych nowo zdiagnozowanych był znacząco większy (83% vs. 35%), to czas wolny od objawów choroby nie był dłuższy. W Polsce bortezomib jest dostępny w ramach programu terapeutycznego NFZ dla chorych, którzy nie zareagowali na leczenie przedprzeszczepowe z wykorzystaniem schematów, które go nie zawierają oraz dla chorych z nawrotem po przeszczepieniu. Tutaj bortezomib jest wskazany u chorych, którzy na niego dobrze zareagowali w leczeniu przedprzeszczepowym, oraz u chorych, którzy go wcześniej nie otrzymywali.

Zalecany w skojarzeniu z talidomidem, deksametazonem oraz w terapii 3-lekowej bortezomid+doksorubicyna+deksametazon.

#### **Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej, 2009 [AW34]**

Jeśli chory otrzymał talidomid w leczeniu perwszoliniowym, to w leczeniu opornej postaci należy rozważyć zastosowanie leczenia skojarzonego z bortezomibem, ewentualnie także z lenalidomidem, prowadzonego w ramach prób klinicznych.

Zalecane postępowanie:

- włączenie do badania klinicznego
- układy zawierające nie stosowane wcześniej u chorego leki o nowym mechanizmie działania:
  - bortezomib
  - lenalidomid
  - talidomid
  - doksorubicyna pegylowana liposomalna – zalecana dla chorych o podwyższonym ryzyku kardiotoxyczności; możliwa mniejsza skuteczność w porównaniu do standardowej doksorubicyny
  - bendamustyna (zarejestrowana do leczenia MM w RFN; w badaniach klinicznych).

#### **European Society for Medical Oncology, ESMO, 2010 [AW7]**

Wśród schematów stosowanych w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego wymienia się:

- Talidomid stosowany najczęściej w połączeniu z deksametazonem i/lub chemioterapią;
- Bortezomib stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem lub z chemioterapią;
- Lenalidomid (w połączeniu z deksametazonem).

#### **Kanada, Cancer Care Ontario, CCO, 2008 [AW21]**

CCO zaleca połączenie bortezomibu i pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD) w leczeniu pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których nasąpił nawrót choroby w ciągu roku po zakończeniu leczenia (w tym autologicznej transplantacji komórek macierzystych), którzy kwalifikują się do dalszej chemioterapii, otrzymali mniej niż 240 mg / m<sup>2</sup> skumulowanej dawki doksorubicyny, z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory serca oraz będą w stanie tolerować mielosupresję leczenia skojarzonego.

Bortezomib w monoterapii jest zalecany jako preferowana opcja leczenia pacjentów z oporną na terapię lub nawrotową postacią szpiczaka, wśród pacjentów kwalifikujących się tylko do chemioterapii, ale bez możliwości zastosowanie terapii łączonej bortezomib+PLD.

**International Myeloma Working Group (IMWG) [AW14]**

- Bortezomib z lub bez deksametazonu lub w skojarzeniu z doksorubicyną liposomalną (Doxil) jest zalecany u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim
- Lenalidomid w połączeniu z deksametazonem jest zalecany u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim
- Zarówno talidomid+deksametazon oraz bortezomib+deksametazon pozostają dogodnymi schematami w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim
- Inne metody, w tym kombinacje chemioterapii lub nowe leki, należy rozważyć, gdy ustalone schematy leczenia zostały już wykorzystane.

**Prescrire International, 2005 [AW1]**

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim opornym na wcześniejsze leczenie bortezomib wydaje się opóźniać progresję choroby o ok. 3 miesiące oraz wpływać na przeżycie u jednej czwartej pacjentów odpowiadających na terapię. Jednak korzyści płynące ze stosowania bortezomibu mogą być równoważone powszechnymi i często poważnymi działaniami niepożądanymi. Decyzja o stosowaniu bortezomibu powinna być indywidualnie ustalana z pacjentem.

**National Guideline Clearinghouse, 2008 [AW21]**

Połączenie bortezomibu i pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD) jest zalecanym sposobem leczenia pacjentów z nawrotowym (nawrót nastąpił w ciągu roku od inicjacji leczenia w tym autologicznego przeszczepu komórek macierzystych szpiku) lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy są kandydatami do dalszej chemioterapii, otrzymali mniej niż 240 mg/m<sup>2</sup> skumulowanej dawki doksorubicyny, z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory oraz tacy u których można spodziewać się tolerancji mielosupresji spowodowanej leczeniem skojarzonym.

Bortezomib w monoterapii jest zalecaną opcją terapeutyczną u pacjentów z oporną na leczenie lub nawrotową postacią szpiczaka mnogiego (nawrót nastąpił w okresie roku od rozpoczęcia leczenia w tym autologicznej transplantacji komórek macierzystych), którzy są kandydatami do chemioterapii ale z przeciwwskazaniami do leczenia łączonego bortezomibu i PLD.

W opinii autorów, bortezomib w monoterapii lub w połączeniu z PLD, jest również uzasadnioną opcją u pacjentów z nawracającym (co najmniej roku od rozpoczęcia leczenia) z lub bez możliwości przeszczepu autologicznego komórek macierzystych.

## 5.2. *Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych*

**Wielka Brytania, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007 [AW13]**

Bortezomib w monoterapii jest zalecaną opcją terapeutyczną w leczeniu progresywnego szpiczaka mnogiego u pacjentów po pierwszym nawrocie choroby, którzy otrzymali jeden program leczenia oraz są po transplantacji szpiku kostnego lub nie można wykonać u nich takiego zabiegu

- odpowiedź na leczenie bortezomibem mierzona jest za pomocą stężenia białka M w surowicy po maksimum czterech cyklach leczenia, a leczenie kontynuowane jest tylko u osób z całkowitą lub częściową odpowiedzią (tzn. zmniejszeniem stężenia białka M o 50% lub więcej, a jeśli nie można oznaczyć tego punktu końcowego zastosowanie alternatywnego biochemicznych wskaźnika odpowiedzi) i
- producent pokrywa pełne koszty leczenia bortezomibem pacjentów, u których po maksimum czterech cyklach leczenia zaobserwowano mniej niż częściową odpowiedź na leczenie

**Szkocja, Scottish Medicines Consortium, SMC, 2009 [AW29]**

Bortezomib jest rekomendowany przez NHS Scotland w monoterapii postępującego szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden rzut leczenia oraz które już przeszły lub nie kwalifikują się do przeszczepu szpiku kostnego.

**Regional Drug And Therapeutics Centre (Newcastle), 2006 [AW22]**

Bortezomib może być rozważany w leczeniu drugiego rzutu w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego w pacjentów, u których monoterapia z zastosowaniem wysokich dawek doustnych steroidów jest jedyną alternatywą leczniczą. Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu terapii bortezomibem, należy zwrócić uwagę na działania niepożądane leku oraz spodziewane korzyści wynikające z leczenia.

**Francja, Haute Autorite de Sante (HAS), 2006 [AW8]**

HAS rekomenduje wpisanie bortezomibu na listę leków dopuszczonych do stosowania w szpitalnictwie w leczeniu II rzutu szpiczaka mnogiego.

**Australia, The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC, 2007 [AW20]**

PBAC rekomenduje finansowanie bortezomib w leczeniu szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy spełniają określone kryteria kosztów efektywności.

Bortezomib jest finansowany w monoterapii lub w połączeniu z kortykosteroidami i/lub cyklofosfamidem, u pacjentów z histologicznie zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, u których postępuje choroba, pomimo leczenia oraz które już przeszły lub nie nadają się do przeszczepu szpiku kostnego. Pacjenci kwalifikujący się do terapii bortezomibem muszą doświadczyć niepowodzenia terapii talidomidem przyjmowanym w dawce co najmniej 100 mg na dobę przez co najmniej cztery tygodnie lub nie osiągnąć co najmniej minimalnej odpowiedzi na leczenie po ośmiu lub tygodniach terapii talidomidem.

**Nowa Zelandia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, PTAC, 2009 [AW15]**

Komitet rekomenduje bortezomib w drugoliniowym leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Komitet zalecił, iż terapia inicjująca powinna być prowadzona przez 3 miesiące, a wskazaniem do jej kontynuacji powinno być uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie uzyskane po czterech cyklach leczenia. Komitet nadał rekomendacji niski priorytet.

## 6. Podsumowanie

### Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej opiera się ona na jednym badaniu RCT bezpośrednio porównującym bortezomib z deksametazonem (APEX); dodatkowo opisano uaktualnione wyniki z badania APEX oraz 2 prospektywne badania kliniczne 2 fazy (SUMMIT, CREST). Ponadto w analizie bezpieczeństwa opisano informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz Okresowym Raporcie o Bezpieczeństwie (PSUR).

#### Skuteczność kliniczna

Dla całej zrandomizowanej populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku w badaniu APEX, wykazano istotny wpływ bortezomibu na wydłużenie czasu do progresji choroby. Równocześnie bortezomib w porównaniu do deksametazonu istotnie wpływał na długość przeżycia całkowitego oraz na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ogółem (w tym odpowiedzi całkowitej i częściowej).

Wyniki badania APEX Update opublikowane po 22 miesiącach obserwacji wskazują na istotne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego u pacjentów z grupy bortezomibu, pomimo faktu iż ponad 62% pacjentów z grupy deksametazonu przeszło do ramienia eksperymentalnego. Ponadto zaobserwowano zwiększony odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem oraz całkowitych odpowiedzi na leczenie

Analiza subpopulacji w zależności od linii leczenia (II linia leczenia = 1 cykl chemioterapii; III linia leczenia > 1 cykl chemioterapii) wskazuje na istotny wpływ bortezomibu na wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby zarówno w przypadku podawania bortezomibu w II jak i w III linii leczenia. Ponadto wykazano istotny wpływ terapii bortezomibem na długość przeżycia całkowitego.

#### Bezpieczeństwo

W grupie stosującej bortezomib zaobserwowano istotnie większe prawdopodobieństwo rezygnacji z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz takich incydentów jak: neuropatia obwodowa, trombocytopenia, półpasiec oraz neutropenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia innych działań niepożądanych nie różniło się istotnie statystycznie.

#### Jakość życia

Ocenę jakości życia wykonano w oparciu o dwa kwestionariusze: EORTC-QLQ-C30 oraz kwestionariusza działań niepożądanych FACT/GOG-NTX

W ocenie wpływu bortezomibu na jakość życia stosowano 4 metody: A, B, C i D. Dwie pierwsze metody (A i B) w miejsce danych brakujących wykorzystują wielokrotne wstawiania.

Po 42 tygodniach obserwacji pacjenci z grupy bortezomibu uzyskali statystycznie znamienne poprawę jakości życia w przypadku ogólnej oceny stanu zdrowia według 3 z 4 zastosowanych metod. Na skutek zastosowanej terapii w grupie bortezomibem odnotowano również większą poprawę jakości życia pacjentów w ocenie 4 z 5 skal funkcjonalnych (zdrowie fizyczne, zdolności do wykonywania czynności codziennych, funkcje poznawcze, samopoczucie/stan emocjonalny), a także subiektywnie odczuwanych objawach choroby takich jak: nudności/wymioty, duszności, zaburzenia snu oraz biegunki (metod wykorzystujących wielokrotne wstawianie danych brakujących).

### Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności oraz dodatkowo kosztów efektywności stosowania bortezomibu w horyzoncie 10 lat, z perspektywy płatnika publicznego. Populację stanowili pacjenci z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden program leczenia. Porównane zostały dwa schematy: bortezomib (preparat Velcade) w monoterapii oraz deksametazon w wysokich dawkach. Wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej (wszyscy pacjenci bez względu na liczbę wcześniejszych kursów chemioterapii) oraz dla populacji pacjentów, którzy otrzymali wcześniej tylko jeden program leczenia.

Dla populacji ogólnej

Dla populacji pacjentów, którzy otrzymali wcześniej tylko jeden program leczenia [REDACTED]

Jednokierunkowe analizy wrażliwości generalnie wykazały stabilność wyników uzyskanych w scenariuszu podstawowym.

### **Analiza wpływu na budżet**

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została przeprowadzona z perspektywy NFZ w horyzoncie 2 lat przy założeniu o zaprzestaniu lub zmianie sposobu finansowania bortezomibu w ramach programu terapeutycznego „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytopowego)”. Populacja docelowa została określona na podstawie danych z programu terapeutycznego.

W przypadku decyzji dotyczącej zaprzestania finansowania programu „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytopowego)” ze środków publicznych oszacowane oszczędności dla budżetu NFZ wyniosą [REDACTED]

Dodatkowo przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, wynika z niej, że w scenariuszu minimalnym oszacowana oszczędność związana z ewentualnym zaprzestaniem finansowania programu „Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytopowego)” ze środków publicznych wynosi [REDACTED]

### **Rekomendacje kliniczne i finansowe**

Odnaleziono sześć rekomendacji klinicznych oraz sześć odnoszących się do finansowania. Wszystkie rekomendacje finansowe rekomendują stosowanie bortezomibu, w monoterapii postępującego szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden rzut leczenia oraz które już przeszły lub nie nadają się do przeszczepu szpiku kostnego.

## 7. Załączniki

- AW1. Bortezomib a last resort in myeloma: modest efficacy, major risks. Translated from Rev Prescrire January 2005; 25 (257): 11-13
- AW2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Velcade
- AW3. Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytowy i inne dyskrazje plazmocytowe. w Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2009 (dostępna na stronie internetowej Polskiej Unii Onkologii: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>)
- AW4. Dun X., Yuan Z. Severe pulmonary complications after bortezomib treatment in multiple myeloma. Hematological Oncology. Hematol Oncol 2010; 28: 49–52
- AW5. Formularz zgodności z wytycznymi AOTM
- AW6. Green C. et al., "Bortezomib for the treatment of multiple myeloma patients", Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE, 2006.
- AW7. Harousseau JL, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v155–v157, 2010
- AW8. Haute Autorite de Sante (HAS). Commission De La Transparence Haute Autorite De Sante 12 Avril 2006 Velcade 3,5 Mg, poudre pour solution injectable
- AW9. Heider U. et al. Decrease in CD4+ T-Cell Counts in Patients With Multiple Myeloma Treated With Bortezomib. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, Vol. 10, No. 2, 134-137, 2010;
- AW10. Jagannath S et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol. 2004 Oct;127(2):165-72.
- AW11. Lee SJ et al. Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high-dose dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the APEX study. Br J Haematol. 2008 Nov; 143(4): 511-9.
- AW12. Modyfikacja zlecenia pismo znak MZ-PLE-460-8365-92/GB/09
- AW13. NICE technology appraisal guidance 129 Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma. 2007
- AW14. Palumbo A. et al. IMWG Guidelines for the Management of Multiple Myeloma Patients Ineligible for Standard High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation Leukemia (2009), 1-15.
- AW15. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC). Bortezomib for Multiple Myeloma. PTAC meeting held 13 & 14 August 2009.
- AW16. Pismo NFZ dotyczące kontroli Programu Terapeutycznego leczenia szpiczaka mnogiego
- AW17. Pismo NFZ dotyczące kosztów oraz liczby pacjentów związanych w wykonaniem programu terapeutycznego szpiczak mnogi
- AW18. Pismo zlecające znak MZ-PLE-460-8365-81/GB/09
- AW19. ██████████ Stanowisko eksperckie w sprawie zasadności finansowania bortezomibu (Velcade) ze środków publicznych
- AW20. Public Summary Document Bortezomib, powder for injection, 3.5 mg, Velcade®, July 2007 PBAC Meeting
- AW21. Reece D, Kouroukis T, Haynes AE, Imrie K. Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2008 Nov 24. 41 p. (CED-CCO special advice report; no. 11).
- AW22. Regional Drug And Therapeutics Centre (Newcastle). The Use Of Bortezomib Second-Line In The Management Of Multiple Myeloma. Wolfson Unit. Claremont Place Newcastle upon Tyne NE2 4HH. March 2006
- AW23. Richardson et al. Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. The New England journal of medicine 2005; 352: 24, 2487-98.
- AW24. Richardson et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. Blood. 2007 Nov 15; 110(10):3557-60. Epub 2007 Aug 9. (upadet do APEX)
- AW25. Richardson et al.. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med. 2003 Jun 26; 348(26): 2609-17.
- AW26. Richardson PG et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to event results from the SUMMIT trial. Cancer. 2006 Mar 15; 106(6): 1316-9.



- 
- AW27. Richardson, American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts 2004. Blood 2004 104: Abstrakt 1479.
- AW28. Richardson, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med 2005;352:2487-98.
- AW29. Scottish Medicines Consortium, bortezomib, 3.5mg vial of powder for solution for intravenous injection (Velcade®) No. (302/06), 2<sup>nd</sup> resubmission, 2009  
[redacted] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Velcade w ramach programu terapeutycznego [redacted]
- AW31. [redacted] Analiza koszty– użyteczność Bortezomib w porównaniu z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. [redacted]
- AW32. Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2010 Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytopowego). Załącznik nr 8 do Zarządzenia Nr 23/2010 Prezesa NFZ z dnia 29 kwietnia 2010 roku
- AW33. [redacted] Analiza porównawcza efektywności klinicznej bortezomibu (VELCADE®) z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. [redacted]
- AW34. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytopowego (dostępne na stronie <http://hematoonkologia.pl/pgsz/zalecenia/arttykul/3/>)