

**Talidomid (Thalidomide Celgene®)
w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
w I linii leczenia szpiczaka mnogiego**

Analiza ekonomiczna



lipiec 2012

Autorzy raportu:

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

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie:

[REDACTED] Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Analiza ekonomiczna. [REDACTED], lipiec 2012.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania talidomidu (Thalidomide Celgene®, Celgene) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT) w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, w porównaniu ze stosowaniem melfalanu w skojarzeniu z prednizonem (MP) oraz dodatkowo w porównaniu z terapią skojarzoną bortezomibem, melfalanem i prednizonem (MPB).

Strategia analityczna

W analizie kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez producenta leku. Model został zaktualizowany i zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Zastosowany model pozwala na modelowanie długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności stosowanych terapii (talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w porównaniu z melfalanem w skojarzeniu z prednizonem) w I linii leczenia szpiczaka mnogiego.

Na podstawie wyników analizy klinicznej wskazującej na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu i bortezomibu (obydwa leki podawane w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem) porównanie tych leków przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów w odniesieniu do kosztu terapii.

Struktura i parametry analizy

W celu ekonomicznej oceny stosowania talidomidu w I linii leczenia szpiczaka mnogiego w Polsce zastosowano model Markowa. Parametry modelu Markowa były oparte na danych z badań klinicznych, opublikowanych danych literaturowych, wewnętrznych danych Zleceniodawcy oraz danych uzyskanych od ekspertów klinicznych [redacted]

[redacted] W analizie podstawowej wykorzystano [redacted]

Miarą kosztów były koszty opieki zdrowotnej specyficzne dla polskiego systemu ochrony zdrowia (aktualny na lipiec 2012), przy koszcie talidomidu na poziomie [redacted]

Miarą skuteczności były lata życia w pełnym zdrowiu (QALY) oraz lata życia (LYG).

Talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w ramach analizy kosztów-żyteczności porównywano z melfalanem w skojarzeniu z prednizonem (porównanie z bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem przeprowadzono w ramach analizy minimalizacji kosztów w odniesieniu do kosztu chemioterapii i jej podania w przypadku bortezomibu).

Horyzont czasowy odpowiadał czasowi trwania życia chorych (horyzont dożywotni).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i chorego.

Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w scenariuszu podstawowym przeprowadzono deterministyczne analizy wrażliwości.

Wyniki z perspektywy NFZ

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wnioski

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Słowa kluczowe

talidomid, I linia leczenia, szpiczak mnogi, analiza ekonomiczna



Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	7
Spis treści	8
Skróty i akronimy	10
1 Cel raportu	11
2 Strategia analityczna	13
3 Perspektywa	18
4 Horyzont czasowy	19
5 Technika analityczna	20
6 Model ekonomiczny	21
6.1 Opis modelu	21
6.2 Parametry	24
6.2.1 Skuteczność	25
6.2.2 Dawkowanie	27
6.2.3 Częstość występowania działań niepożądanych	31
6.2.4 Zużycie zasobów	33
6.2.5 Koszty	34
6.2.5.1 Koszty terapii	35
6.2.5.2 Koszt leczenia działań niepożądanych	37
6.2.5.3 Koszt standardowego monitorowania chorego	40
6.2.6 Użyteczność	41
6.2.7 Podsumowanie parametrów	46
6.3 Dyskontowanie	47
6.4 Walidacja modelu	47
6.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	48
6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia w docelowej populacji chorych	51
6.5 Analiza wrażliwości	62
7 Wyniki	66
7.1 MPT vs MP - perspektywa NFZ	66

7.1.1	Analiza wrażliwości	68
7.1.2	Analiza progowa.....	71
7.2	MPT vs MP - perspektywa łączna – NFZ i pacjenta.....	72
7.2.1	Analiza wrażliwości	73
7.2.2	Analiza progowa.....	76
7.3	MPT vs MPB – analiza minimalizacji kosztów	77
8	Ograniczenia.....	84
9	Dyskusja.....	87
10	Wyniki końcowe.....	90
11	Podsumowanie i wnioski.....	92
Aneks 1	94
Aneks 2	97
Aneks 3	109
Aneks 4	116
Aneks 5	122
Spis tabel	135
Spis ilustracji	138
Piśmiennictwo	139

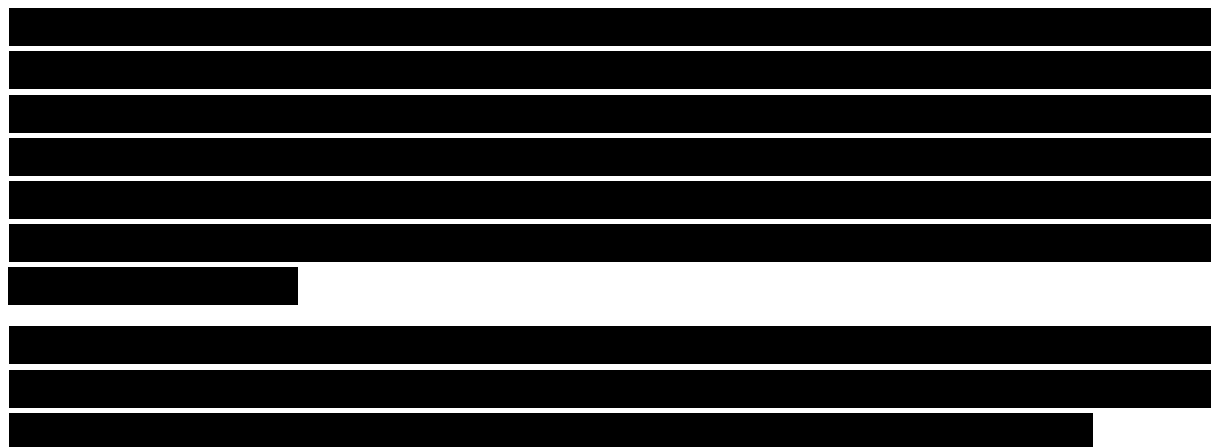
Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CSR	raport z badania klinicznego (ang. <i>Clinical Study Results</i> ; dotyczy badania IFM 99-06)
DN	działanie niepożądane
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i>)
IHiT	Instytut Hematologii i Tranfuzjologii
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MEL	melfalan
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MP	melfalan w skojarzeniu z prednizonem
MPB	bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
MPT	talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PPS	przeżycie po progresji (ang. <i>post progression survival</i>)
PRE	prednizon
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
TAL	talidomid
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
VTE	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. <i>Venous Thromboembolism</i>)

1 Cel raportu

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania talidomidu (Thalidomide Celgene®, Celgene) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT) w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, w porównaniu ze stosowaniem melfalanu w skojarzeniu z prednizonem (MP) oraz dodatkowo z terapią skojarzoną bortezomibem, melfalanem i prednizonem (MPB).

Talidomid w leczeniu szpiczaka mnogiego obecnie finansowany jest zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczącym leczenia szpitalnego w zakresie chemioterapia (Zarządzenie Nr 68/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2011 r.) i sprowadzany w ramach importu docelowego.



Problem decyzyjny, zdefiniowany według schematu PICO* przedstawiono w poniższej tabeli.

* PICO – populacja, interwencja, komparator, wynik (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	chorzy ≥ 65 lat z nieleczonym szpiczakiem mnogim chorzy z nieleczonym szpiczakiem mnogim niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej
interwencja (I)	talidomid (Thalidomide Celgene®, Celgene) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
komparator (C)	melfalan w skojarzeniu z prednizonem
komparator dodatkowy (C1)	bortezomib (Velcade®, Janssen-Cilag) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem
perspektywa	<ul style="list-style-type: none">• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia;• połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego
horyzont czasowy	dożywotni horyzont analizy
parametry	<ul style="list-style-type: none">• skuteczność i bezpieczeństwo: przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie po progresji choroby i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych• użyteczność stanów zdrowia• koszty: bezpośrednie koszty medyczne [redacted]
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)• koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life years*).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z przeprowadzonym przeglądem systematycznym w ramach analizy klinicznej (patrz [REDACTED] Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Analiza kliniczna. [REDACTED], czerwiec 2012.) odnaleziono 7 randomizowanych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa MPT w porównaniu z MP w I linii leczenia szpiczaka mnogiego w docelowej populacji: GIMEMA,^{4,5} HOVON 49,^{9,10} IFM 99-06,² IFM 01/01,³ NMSG,¹⁷ TMSG,¹⁸ Sacchi 2011.¹¹

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rezultatem modelowania są oczekiwane koszty stosowania talidomidu w porównaniu z placebo oraz oczekiwane lata życia skorygowane o jakość (QALY) i zyskane lata życia, pozwalające na oszacowanie inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utilities ratio*, ICUR) i kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) rozważanych terapii.

MPT vs MPB – analiza minimalizacji kosztów

Ze względu na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu i bortezomibu (obydwa leki podawane w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem) porównanie tych leków przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów w odniesieniu do kosztu terapii.

W przeprowadzonej analizie klinicznej (patrz [REDACTED] Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Analiza kliniczna. [REDACTED] czerwiec 2012.) nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących schemat MPT z MPB, dlatego przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera.¹²

Wyniki porównania pośredniego skuteczności stosowania schematów MPT i MPB wykazały porównywalne przeżycie całkowite oraz czas do progresji choroby w obu grupach.

[REDACTED] wyniki dla twardych punktów końcowych były zbliżone i tym samym nie dają podstaw do wnioskowania o przewadze którejkolwiek z analizowanych opcji terapeutycznych.

Wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa stosowania schematów MPT i MPB na [REDACTED] wykazały inny profil bezpieczeństwa analizowanych schematów. W grupie MPT istotnie statystycznie częściej niż w grupie MPB wy-

stępowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia oraz neutropenia, natomiast w grupie MPB częściej raportowano nudności i wymioty. W kontekście ograniczeń metodyki oraz pojedynczego badania dla schematu MPB, wyniki te powinny być interpretowane ostrożnie, również dla wskazywanej przewagi względem zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia i neutropenii. Tym samym, nie dając jednoznacznych dowodów wskazujących na wyższe korzyści którejkolwiek z opcji terapeutycznych.

Podsumowanie wyników z przeprowadzonej analizy dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa MPT vs MPB zestawiono w poniższej tabeli. Na podstawie przedstawionych wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematu talidomidu w porównaniu ze schematem opartym na bortezomibie nie ma podstaw do wskazania terapii preferowanej.

Zgodnie z wytycznymi *National Institute for Health and Clinical Excellence*, prawdopodobne jest, że bortezomib w skojarzeniu z czynnikiem alkilującymi i kortykosteroidem ma zbliżoną skuteczność do talidomidu w skojarzeniu z czynnikiem alkilującymi i kortykosteroidem, co dodatkowo potwierdza słuszność przyjętych założeń. Autorzy wytycznych NICE wskazują, że odsetki przeżycia dla chorych leczonych MPB były porównywalne z tymi dla chorych leczonych MPT, ale schematy te nie zostały porównane bezpośrednio ze względu na różnice w charakterystyce uczestników badań, podania leków i długości obserwacji. NICE w swoich wytycznych zaleca stosowanie terapii skojarzonej talidomidu z czynnikiem alkilującym i kortykosteroidem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego, a jako opcję alternatywną dla chorych z brakiem tolerancji lub przeciwwskazaniami do stosowania talidomidu - bortezomib w skojarzeniu z czynnikiem alkilującym i kortykosteroidem (koszt stosowania schematu MPB jest niewspółmierny do osiągniętych wyników zdrowotnych).⁴²

Tab. 2. Ocena skuteczności MPT vs MPB na podstawie porównania pośredniego w oparciu o wyniki badań

Parametr		
przeżycie całkowite		
progresja choroby		
progresja choroby		
progresja choroby powodująca przerwanie leczenia		
czas do progresji choroby		
odpowiedź na leczenie		
całkowita odpowiedź na leczenie		
większa odpowiedź na leczenie		
choroba stabilna		
VGPR		
częściowa odpowiedź na leczenie		

Wszystkie wyniki poza zaznaczonymi gwiazdką/gwiazdkami występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach.

ZN – zdarzenia niepożądane.

* wyniki na niekorzyść MPT;

** wyniki na korzyść MPT.

Tab. 3. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MPB na podstawie porównania pośredniego w oparciu o wyniki badań

Parametr		
ZN powodujące przerwanie leczenia		
ZN łącznie 3. lub 4. stopnia		
zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia		
neutropenia		
anemia		
trombocytopenia		
zaburzenia układu krążenia 3. lub 4. stopnia		
zdarzenia zakrzepowo-zatorowe 3 lub 4 stopnia		
zaburzenia neurologiczne 3. lub 4. stopnia		
neuropatia obwodowa		
senność/zmęczenie/zawroty głowy		
zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3. lub 4. stopnia		
nudności/wymioty		
zaparcia		
infekcje 3. lub 4. stopnia		
zapalenie płuc		
gorączka		
półpasiec		
obrzęk 3. lub 4. stopnia		
wysypka 3. lub 4. stopnia		

Wszystkie wyniki poza zaznaczonymi gwiazdką/gwiazdkami występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach.

ZN – zdarzenia niepożądane.


* wyniki na niekorzyść MPT; ** wyniki na korzyść MPT.



3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; wersja 2.1)¹³ oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) ws minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych¹⁴ „analiza powinna uwzględniać głównie perspektywę płatnika za świadczenia zdrowotne (publiczny, pacjent, inni płatnicy).”

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Dodatkowo uwzględniono perspektywę wspólną, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywę NFZ i pacjenta łącznie.



4 Horyzont czasowy

W celu włączenia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, pomimo krótkiego przeżycia chorych ze szpiczakiem mnogim (wysoka śmiertelność w ciągu pierwszych lat choroby - czas przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekracza 3-4 lat^{15,16}) w analizie kosztów-użyteczności założono arbitralnie horyzont czasowy odpowiadający [REDACTED]; horyzont dożywotni). Ponieważ okres ten przekracza horyzont dostępnych badań klinicznych, konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

5 Technika analityczna

Ocena ekonomiczna składała się z dwóch typów analiz: kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA) i kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA). W CUA wyniki były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). W CEA wyniki mierzono w zyskanych latach życia (LYG). Wyniki CUA i CEA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów efektywności, odpowiednio ICUR i ICER.

Wybór techniki analitycznej wynika z faktu, iż zaobserwowano istotne statystycznie różnice ryzyka wystąpienia ocenianych punktów końcowych w grupie leczonych MPT i MP w analizie efektywności klinicznej (patrz ██████████ Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Analiza kliniczna. ██████████, czerwiec 2012).

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

6 Model ekonomiczny

Ze względu na postępujący charakter choroby, w niniejszej analizie zastosowano model Markowa (użyto metody Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa), odpowiedni dla choroby przewlekłej ze zdefiniowanymi, wzajemnie wykluczającymi się stanami zdrowia.

6.1 Opis modelu

Model podzielony jest na następujące sekcje:

- parametry ogólne;
- dawkowanie leków, tj. talidomidu, melfalanu i prednizonu;
- zużycie zasobów, w tym:
 - zużycie zasobów związane ze standardowym monitorowaniem chorego,
 - zużycie leków w ramach profilaktyki pierwotnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *Venous Thromboembolism*, VTE),
 - zużycie leków stosowanych w ramach leczenia działań niepożądanych (DN) występujących w trakcie stosowania analizowanych terapii,
 - zużycie zasobów innych niż leki związane z leczeniem działań niepożądanych – tj. dotyczących hospitalizacji, wizyt u specjalisty i wizyt u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) u tych chorych;
- koszty, w tym:
 - jednostkowe koszty analizowanych leków
 - koszty zasobów wymienionych powyżej, tj. koszt wizyt, hospitalizacji i badań w ramach standardowego monitorowania chorego i w ramach leczenia działań niepożądanych oraz leków stosowanych w ramach leczenia DN;
- wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia i zmniejszenie użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych działań niepożądanych u chorego;
- częstość występowania DN u chorych leczonych MPT i MP;
[redacted]
[redacted]
[redacted]
- wyniki, w tym: inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności dla porównania MPT z MP.
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[Redacted]

- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

Progresja:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Profilaktyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna) w ramieniu MPT:

- [REDACTED]

6.2 Parametry

W niniejszym rozdziale opisano parametry wykorzystane w modelu, dotyczące:

- skuteczności leczenia,
- dawkowania talidomidu, melfalanu i prednizonu,
- częstości występowania działań niepożądanych
- zużycia zasobów w ramach profilaktyki VTE i leczenia DN oraz standardowego monitorowania chorych,
- kosztów jednostkowych talidomidu, melfalanu i prednizonu oraz leków stosowanych w ramach profilaktyki VTE i leczenia DN, a także kosztów jednostkowych hospitalizacji i wizyt związanych z profilaktyką VTE, leczeniem DN i standardowym monitorowaniem chorych (w przypadku standardowego monitorowania również koszty wykonywanych badań),
- wartości użyteczności zdrowia i zmniejszenia wartości użyteczności związanego z wystąpieniem DN.

Parametry kliniczne w modelu oparto o wyniki badań klinicznych (patrz rozdz. 6.2.1, 6.2.2, 6.2.3). Obejmują one:

- przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie po progresji choroby (patrz rozdz. 6.2.1);
- schematy dawkowania leków (patrz rozdz. 6.2.2);
- częstość występowania działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia ciężkości u chorych leczonych MPT i MP (patrz rozdz. 6.2.3).

Zużycie zasobów i ich koszty w oparciu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej w przypadku pacjentów leczonych MPT:

Zgodnie z ChPL talidomidu „W okresie co najmniej pierwszych 5 miesięcy terapii, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowych, należy zastosować profilaktykę przeciwzakrzepową. Zaleca się zastosowanie profilaktycznych leków przeciwzakrzepowych, takich jak heparyna drobnocząsteczkowa (ang. *low-molecular weight heparins*, LMWH) lub warfaryna, w szczególności u pacjentów obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka występowania zakrzepów. Decyzję o stosowaniu profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po dokonaniu dokładnej oceny czynników ryzyka dotyczących danego pacjenta.”²⁰

Zgodnie z publikacją Palumbo 2006⁴ wszyscy nieleczeni wcześniej chorzy, otrzymujący talidomid w skojarzeniu powinni otrzymać profilaktykę przeciwzakrzepową – zaleca się LMWH lub dokonanie starannej oceny klinicznej przez lekarzy.

W celu zbadania wpływu zdarzeń związanych z VTE i kosztów profilaktyki, włączono koszty profilaktyki VTE [REDACTED]

Zużycie zasobów związane z profilaktyką VTE (tj. stosowane leki, wymagane hospitalizacje i wizyty) przyjęto zgodnie z [REDACTED] (patrz Aneks 3.).

Podsumowanie wyników

W poniższej tabeli zebrano parametry skuteczności użyte w modelu.

Tab. 4. Podsumowanie parametrów skuteczności użytych w modelu ekonomicznym.

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

6.2.2 Dawkowanie

W 7 randomizowanych badaniach klinicznych, dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, odnalezionych w ramach analizy klinicznej (patrz [REDACTED] Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Analiza kliniczna. [REDACTED] czerwiec 2012.) analizowane leki podawano w różnych dawkach przez różny okres leczenia (patrz tabela poniżej).

Tab. 5. Schematy dawkowania talidomidu, melfalanu i prednizonu w ramach randomizowanych badań klinicznych.

Badanie	Talidomid	Melfalan	Prednizon	Długość terapii
IFM 99-06	max. 400 mg/d (głównie 200 mg/d przez 2-4 tyg., potem 400 mg/d)	0,25 mg/kg/d (przez 4 dni co 6 tyg.)	2 mg/kg/d (przez 4 dni co 6 tyg.)	12 cykli chemioterapii
IFM 01/01	100 mg/d (codziennie przez 72 tyg.)	0,2 mg/kg/d (przez 4 dni co 6 tyg.)	2 mg/kg/d (przez 4 dni co 6 tyg.)	12 cykli chemioterapii
GIMEMA	100 mg/d (codziennie)	4 mg/m ² /d (dzień 1-7 co 4 tyg.)	40 mg/m ² /d (dzień 1-7 co 4 tyg.)	6 cykli chemioterapii
HOVON 49	200 mg/d (codziennie)	0,25 mg/kg/d (przez 5 dni co 4 tyg.)	1 mg/kg/d (przez 5 dni co 4 tyg.)	8 cykli chemioterapii
NMSG	400 mg/d (200 mg/d przez tydzień, potem 400 mg/d codziennie)	0,25 mg/kg/d (przez 4 dni co 6 tyg.)	100 mg/d (przez 4 dni co 6 tyg.)	do osiągnięcia fazy plateau
Sacchi 2011	100 mg/d (codziennie przez max. 48 tyg.)	0,25 mg/kg/d (przez 4 dni co 28 dni przez max. 48 tyg.)	60 mg/m ² /d (przez 4 dni co 28 dni przez max. 48 tyg.)	6-12 cykli chemioterapii
TMSG	100 mg/d (codziennie)	9 mg/m ² /d (przez 4 dni co 6 tyg.)	60 mg/m ² /d (przez 4 dni co 6 tyg.)	8 cykli chemioterapii

W badaniu HOVON dawka dobową talidomidu (tj. 200 mg/d) jest zgodna ze wskazaną w ChPL,²⁰ jednakże inna jest długość i liczba cykli. W badaniu IFM 99-06 i NMSG dawka początkowa talidomidu jest zgodna z dawką wskazaną w ChPL. W pozostałych badaniach analizowano stosowanie talidomidu w dawce 100 mg/d.

Jedynie w dwóch z randomizowanych badań klinicznych wymienionych w powyższej tabeli długość terapii (i cyklu) jest zgodna z ChPL dla talidomidu²⁰ - 12 6-tygodniowych cykli w badaniach IFM 99-06 i IFM 01/01.

Dawkowanie leku w scenariuszu podstawowym zostało przyjęte na podstawie

W ramach analizy wrażliwości dotyczącej dawkowania analizowanych schematów terapeutycznych analizowano:

[REDACTED]

W ramach wieloczynnikowej analizy wrażliwości, w której analizowano skuteczność terapii [REDACTED] na podstawie metaanalizy wyników z wszystkich 6 badań klinicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego (w badaniu TMSG brak jest danych dotyczących parametrów skuteczności analizowanych w modelu, dlatego nie zostało uwzględnione w metaanalizie; patrz rozdz. 6.2.1), przyjęto dawkowanie melfalanu i prednizonu w oparciu o średnią arytmetyczną z tych badań (tj. IFM 99-06, IFM 01/01, GIMEMA, HOVON 49, NMSG i Sacchi 2011), a dawkowanie talidomidu przyjęto zgodnie ze wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego wg Europejskiej Agencji Leków, tj. 200 mg/d przez okres 12 6-tygodniowych cykli (podanie doustne).²⁰

Dawkowanie talidomidu, melfalanu i prednizonu przyjęte w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zalecane dostosowywanie dawki początkowej bortezomibu u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim.

Tydzień	1	2	3	4	5	6
bortezomib podawany 2 razy w tygodniu (cykle 1-4)						
bortezomib 1,3 mg/m ² pc.	1, 4	8, 11	przerwa	22, 25	29, 32	przerwa
melfalan 9 mg/m ² pc.	1, 2, 3, 4	--	przerwa	--	--	przerwa
prednizon 60 mg/m ² pc.	1, 2, 3, 4	--	przerwa	--	--	przerwa
bortezomib podawany 1 raz w tygodniu (cykle 5-9)						
bortezomib 1,3 mg/m ² pc.	1	8	przerwa	22	29	przerwa
melfalan 9 mg/m ² pc.	1, 2, 3, 4	-	przerwa	-	-	przerwa
prednizon 60 mg/m ² pc.	1, 2, 3, 4	-	przerwa	-	-	przerwa

6.2.3 Częstość występowania działań niepożądanych

Tab. 8. Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego w cyklu.*

DN 3. lub 4. stopnia	MPT		MP	
	Częstość występowania w badaniu, n	Udział wazony, %	Częstość występowania w badaniu, n	Udział wazony, %
anemia	17	■	27	■
trombocytopenia	17	■	19	■
neutropenia	60	■	51	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
neuropatia obwodowa	7	■	0	■
zakrzep lub zator	15	■	8	■
senność/zmęczenie/zawroty głowy	10	■	0	■
gorączka nieznanego pochodzenia	1	■	2	■
zapalenie płuc	9	■	5	■
posocznica	4	■	6	■
zapalenie opon mózgowych	2	■	0	■
półpasiec	3	■	6	■
zaparcia	13	■	0	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
ŁĄCZNIE	213	■	179	■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2.4 Zużycie zasobów

Zużycie zasobów oszacowano na podstawie dedykowanego badania ankietowego [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

Zużycie zasobów w ramach profilaktyki VTE i leczenia DN przedstawiono w Aneksie 3 w tabeli 49 (leki) i tabeli 50 (hospitalizacje i wizyty).

W ramach standardowego monitorowania chorych ankietowany wskazał zużycie zasobów w ciągu 12 miesięcy:

- w fazie przed progresją choroby
 - w trakcie leczenia MPT lub MP,

- w okresie po leczeniu MPT lub MP,
- oraz w fazie po progresji choroby.

W ramach zużycia zasobów podczas standardowego monitorowania chorych ankietowany wskazał:

- odsetek chorych wymagających wizyt u specjalisty (mając na uwadze wykonywane koniecznie badania, typu: badanie krwi, immunoglobulin, RTG) i średnią liczbę wizyt na 1 chorego (w ciągu 1 roku; ankietowany wskazał jedynie na wykonywanie wizyt specjalistycznych 2-go typu);
- odsetek chorych wymagających specjalistycznych badań i średnią liczbę tych badań na 1 chorego (w ciągu 1 roku), w tym:
 - β 2-mikroglobulina w surowicy,
 - wolne łańcuchy lekkie w surowicy,
 - pobranie szpiku kostnego,
 - trepanobiopsja szpiku kostnego;
- według ankietowanego standardowe monitorowanie chorego ze szpiczakiem mnogim nie wiąże się z hospitalizacją chorego.

Zużycie zasobów w ramach standardowego monitorowania chorego przedstawiono w Aneksie 3 w tabeli 51.

6.2.5 Koszty

Parametry kosztowe zostały oszacowane przez dwoje analityków [REDAKTOWANE] w oparciu o zużycie zasobów ustalone [REDAKTOWANE]. Dotyczą one:

- kosztów chemioterapii, tj. kosztów jednostkowych talidomidu, melfalanu i prednizonu oraz bortezomibu (patrz rozdz. 6.2.5.1),
- leków stosowanych w ramach profilaktyki VTE i leczenia DN, i kosztów jednostkowych hospitalizacji i wizyt związanych z leczeniem DN (patrz rozdz. 6.2.5.2),
- kosztów jednostkowych hospitalizacji i wizyt oraz badań związanych ze standardowym monitorowaniem chorych (patrz rozdz. 6.2.5.3).

Wszystkie koszty są podane w PLN i są aktualne na lipiec 2012 r.

W przypadku kosztów przypisanych na podstawie Zarządzeń NFZ, gdzie podana jest wartość punktowa danej procedury, przyjęto następujące wyceny punktowe:

- wycena punktu ambulatoryjnego [REDAKTOWANE]
- wycena punktu szpitalnego [REDAKTOWANE]
- wycena substancji czynnej podawanej w ramach chemioterapii [REDAKTOWANE]

Koszty leków refundowanych przypisano na podstawie wykazu cen leków refundowanych (z uwzględnieniem podziału na koszt ponoszony przez NFZ oraz koszt łączny - ponoszony przez NFZ i pacjenta),²⁴ a leków nierefundowanych na podstawie Indeksu Leków Medycyny Praktycznej (MP).²³

6.2.5.1 Koszty terapii

Koszt jednostkowy talidomidu oszacowano na podstawie

Tab. 10. Oszacowanie kosztu jednostkowego talidomidu.

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

Melfalan został objęty refundacją w ramach nowej listy refundacyjnej (obowiązującej na lipiec-sierpień 2012 r.) w zakresie leków stosowanych w ramach chemioterapii.²⁴ Terapia melfalanem dla chorego z MM finansowana jest w 100% przez NFZ – koszt jednostkowy leku wynosi 6,656 PLN/ mg.

Koszt jednostkowy prednizonu przyjęto zgodnie z listą leków refundowanych obowiązującą na lipiec-sierpień 2012 r.²⁴ W nowotworach złośliwych prednizon wydawany jest bezpłatnie do wysokości limitu finansowania – koszt jednostkowy prednizonu wynosi zgodnie z perspektywą NFZ 0,035 PLN/mg, a zgodnie z perspektywą łączną 0,072 PLN/mg.

Bortezomib aktualnie jest finansowany w Polsce w ramach programu lekowego w leczeniu opornych postaci szpiczaka mnogiego plazmocytowego (*Wykaz programów zdrowotnych (lekowych)* w ramach Zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ).

[REDACTED]

Koszty jednostkowe leków zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 11. Koszty jednostkowe chemioterapii, tj. talidomidu, melfalanu i prednizonu oraz bortezomibu (PLN/mg).

Lek	Perspektywa NFZ, PLN/mg	Perspektywa łączna NFZ i chorego, PLN/mg
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
melfalan	6,656	6,656
prednizon	0,035	0,072
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty 1 6-tygodniowego cyklu chemioterapii (MPT vs MP) dla kolejnych rozpatrywanych scenariuszy, zgodnie z dawkowaniem przyjętym w rozdz. 6.2.2, zebrano w poniższej tabeli. Uwzględniono koszty terapii porównywanych w ramach analizy kosztów-żyteczności. Koszty MPT w porównaniu z MPB przedstawiono w rozdz. 7.3.

Tab. 12. Koszty 1 cyklu chemioterapii, tj. talidomidu, melfalanu i prednizonu (PLN).

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

6.2.5.2 Koszt leczenia działań niepożądanych

Koszty jednostkowe leków stosowanych zgodnie z opinią ankietowanego w ramach profilaktyki VTE i leczenia DN przedstawiono w tabeli 49 w Aneksie 3, a koszty jednostkowe hospitalizacji i wizyt związanych z profilaktyką pierwotną VTE i leczeniem DN w tabeli 50.

W oparciu o zużycie zasobów ustalone na podstawie badania ankietowego (patrz Aneks 3) oszacowano łączne koszty profilaktyki VTE i leczenia DN.

[REDACTED]

Koszty profilaktyki VTE

Zgodnie z opinią ankietowanego, na profilaktykę VTE składają się:

- leczenie heparyną drobnocząsteczkową,
- leczenie antykoagulantem,
- stosowanie kwasu acetylosalicylowego.

Hospitalizacje i wizyty u specjalisty dotyczą jedynie małego odsetka chorych (patrz Aneks 3).

W poniższej tabeli przedstawiono koszty profilaktyki VTE w podziale na koszty leków, hospitalizacji i wizyt u specjalisty.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------

Średnie koszty leczenia DN

Zużycie zasobów związanych z leczeniem DN (leków oraz hospitalizacji i wizyt) oraz kosztów jednostkowych przypisanych odpowiednim zasobom użyto w celu oszacowania łącznych kosztów leczenia DN. [REDACTED]

[REDACTED]

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

Tab. 16. Koszty standardowego monitorowania chorego (perspektywa NFZ/perspektywa łączna; PLN).

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

6.2.6 Użyteczność

Wartości użyteczności zastosowane w analizie są oparte, zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu, na [REDACTED]

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

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych,¹⁴ wykonano przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia w poszukiwaniu wartości alternatywnych dla przyjętych w modelu (patrz rozdz. 6.4.2; [REDACTED])

Ze względu na brak badań dotyczących jakości życia ocenionej wg kwestionariuszy ogólnych w docelowej populacji, rozszerzono kryteria włączenia zgodnie z opisem w rozdz. 6.4.2. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 badań dotyczących jakości życia ocenionej w docelowej populacji wg kwestionariusza specyficznego dla choroby nowotworowej (EORTC-QLQ-C30) oraz 11 badań dla jakości życia ocenionej zgodnie z kwestionariuszami generycznymi w populacji chorych na szpiczaka mnogiego niezależnie od otrzymanego leczenia.

[REDACTED]

Brak jest wartości użyteczności lub miar jakości życia ocenionych w kwestionariuszu ogólnym dla talidomidu w leczeniu szpiczaka mnogiego. Zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu, z powodu braku bardziej wiarygodnych danych, uznano za najwłaściwsze dla rozpatrywanych stanów zdrowia w modelu przyjęcie wartości użyteczności w oparciu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wrażliwości rozpatrywano wartości użyteczności w oparciu o wartości przyjęte w raporcie Picot 2011. Autorzy raportu Picot 2011 za najbardziej odpowiednie źródło HRQoL dla okresu leczenia i po leczeniu uznali wartości z badania Gulbrandsen 2004 przy zastosowaniu techniki z pracy McKenzie 2009 w celu przekształcenia wartości raportowanych w badaniu w docelowej populacji przy użyciu kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 na ocenę wg EQ-5D. Ze względu na inne stany zdrowia rozpatrywane w modelu stworzonym dla NICE konieczne było przyjęcie odpowiednich założeń – patrz rozdz. 6.4.2.

Tab. 17. Wartości użyteczności dla stanów zdrowia użyte w modelu ekonomicznym.

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

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

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



** Co odpowiada: różnicy wartości początkowej oraz ilorazu wartości w przypadku wystąpienia DN i wartości początkowej.

Tab. 18. Wartości użyteczności dla DN i oszacowane względną redukcja w porównaniu z wartościami początkowymi.

DN 3. lub 4. stopnia					
anemia	████████		████	████	████
trombocytopenia		przyjęto wartości dla anemii			████
neutropenia	████████	przyjęto wartości dla gorączki neutropenicznej	████	████	████
leukopenia		przyjęto wartości dla neutropenii	████	████	████
limfopenia		przyjęto wartości dla leukopenii	████	████	████
neuropatia obwodowa	████████	przyjęto wartości dla typu 2 neuropatii	████	████	████
zakrzep lub zator*	████████		████	████	████
senność/zmęczenie/zawroty głowy	████████	przyjęto wartości dla zmęczenia	████	████	████
gorączka nieznanego pochodzenia	████████				████
zapalenie płuc**	████████			████	████
posocznica**	████████	-	████	████	████
zapalenie opon mózgowych**	████████	ciężki ból głowy przyjęto jak punkt zastępczy	████	████	████
półpasiec**	████████████████████ ██████	wartość wyjściowa: immunokompetentni pacjenci dorośli > 60 r.ż.	████	████	████
zaparcia	████████	wartość wyjściowa dla chorych z rakiem jelita grubego/odbytnicy	████	████	████
choroba płuc 5. stopnia	████████	przyjęto wartości dla przewlekłej choroby płuc		████	████
wstrząs septyczny 5. stopnia**	████████	przyjęto wartości dla posocznicy	████	████	████

* miary QoL (nie wartości użyteczności); ** zakażenia; # odpowiada średniemu zmniejszeniu QoL u chorych z gorączką; zmniejszenie względne oszacowano przez odjęcie oceny QoL u chorego bez gorączki w czterech aspektach (fizyczny, psychologiczny, społeczny i środowiskowy) od tej u chorych z gorączką i następnie oszacowanie średniej wartości.

[REDACTED]

Założenie długości trwania DN testowano w ramach analizy wrażliwości.

Tab. 19. Czas trwania zdarzeń niepożądanych i redukcja względna użyteczności.

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

[REDACTED]

Powyższe obliczenia pokazano na przykładzie anemii w poniższej tabeli. Obliczenia te wykonano dla każdego DN, a następnie otrzymane wartości zsumowano i zastosowano u chorych, u których wystąpiły DN.

Tab. 20. Sposób szacowania całkowitego względnego zmniejszenia użyteczności z powodu DN.

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

6.2.7 Podsumowanie parametrów

W poniższej tabeli zestawiono parametry kliniczne i kosztowe stosowane w modelu dotyczące ramienia MPT i MP.

Tab. 21. Zestawienie parametrów klinicznych i kosztowych zastosowanych w scenariuszu podstawowym.

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

6.3 Dyskontowanie

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, dla analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych.¹³

Wartości stopy dyskontowej są przedmiotem analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTM:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

6.4 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, przeprowadzono walidację analizy w celu weryfikacji technicznej poprawności modelu. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy wyniki wydają się uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

Poszukiwano innych opublikowanych modeli oceniających opłacalność leczenia (patrz rozdz. 6.4.1) oraz badań pierwotnych i wtórnych dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych na szpiczaka mnogiego (patrz rozdz. 6.4.2).

6.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych opublikowanych modeli oceniających opłacalność leczenia. Przeszukiwano bazy: PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library* z datą odcięcia 12 czerwca 2012 r., *the Center for Reviews and Dissemination* (CRD) i *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR) z datą odcięcia 13 czerwca 2012 r. oraz *TRIP database* (TRIP) z datą odcięcia 4 lipca 2012 r.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (patrz Aneks 4, odpowiednio tabele 52-57).³⁹ Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.⁴⁰

W przypadku przeszukiwania baz CRD i *Cost-effectiveness Analysis Registry* zastosowano słowa kluczowe: [REDACTED]

Wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej jednostki chorobowej i populacji.^{††} Ze względu na szeroko ujęty problem decyzyjny strategię dla bazy MEDLINE (PubMed), EMBASE i *Cochrane* oraz *TRIP database* przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania bez wykorzystania dodatkowych filtrów.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 12 czerwca 2012 r. (13 czerwca w przypadku baz CRD i CEAR oraz 4 lipca w przypadku bazy TRIP) zidentyfikowano 5 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.^{‡‡} Diagram wg QUOROM,⁴¹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na ryc. 5 w Aneksie 4).

^{††} Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych,¹⁴ należy wykonać przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.

^{‡‡} oraz 1 publikacją wymienioną w opisie modelu pierwotnego (opis w rozdz. 6.2.6 dot. użyteczności).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono raport HTA (ocena technologii medycznych, ang. *health technology assessment*) Picot 2011, stworzony przez *Southampton Health Technology Assessments Centre* (SHTAC) jako część programu *The National Institute for Health Research Health Technology Assessment*. Stworzony został na podstawie raportu oceniającego Picot 2010, stworzonego na potrzeby *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) w celu wydania oceny końcowej (ang. *final appraisal determination*, FAD) w odniesieniu do bortezomibu i talidomidu w skojarzeniu z czynnikiem alkilującym i kortykosteroidem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego (NICE FAD).

Druga z odnalezionych publikacji, Doss 2011 dotyczy wytycznych NICE w odniesieniu do stosowania bortezomibu i talidomidu w I linii leczenia szpiczaka mnogiego (NICE wytyczne).

W *TRIP database* odnaleziono *Final Appraisal Report* (FAR) dla talidomidu z 2009 r. stanowiący rekomendację *All Wales Medicines Strategy Group* (AMSWG) zastąpioną przez wytyczne NICE z 2011 r. (TA228). Odnaleziono również ocenę talidomidu przez *Scottish Medicines Consortium* (SMC).

Na stronie NICE⁴² oprócz wspomnianych wytycznych oraz raportu Picot 2010 i NICE FAD, odnaleziono dokument podsumowujący przedłożone NICE dowody (NICE overview) oraz dokumenty podsumowujące dowody przedstawione w ramach złożonej dokumentacji przez firmę Clegane (NICE talidomid) i Janssen-Cilag (NICE bortezomib).

Listę publikacji (wraz z przyjętymi oznaczeniami) włączonych do opracowania przedstawiono w tabeli 58, a wykluczonych z opracowania - w tabeli 59 (patrz Aneks 4).

Wyniki z powyższych raportów dla porównania MPT z MP w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, na podstawie modelu ekonomicznego firmy Clegane, firmy Janssen-Cilag i SHTAC, przedstawiono w poniższej tabeli.

Janssen-Cilag, producent bortezomibu, skonstruował model przeżycia (ang. *survival model*), który oszacowuje OS i PFS w oparciu o skuteczność leczenia ustaloną w ramach analizy typu *mixed treatment comparison* (MTC). W modelu uwzględniono II i III linię leczenia.

Celgene, producent talidomidu, skonstruował model Markowa z następującymi stanami zdrowia:

[Redacted text]

SHTAC stworzył model przeżycia składający się z dwóch krzywych przeżycia, pozwalających na oszacowanie średniego czasu do zgonu i progresji choroby. Czasów tych użyto do ustalenia czasu spędzonego w trzech następujących stanach zdrowia: w trakcie le-

czenia, po leczeniu i progresja. Do każdego stanu przypisano odpowiednie wartości użyteczności. Uwzględniono koszty leków, leczenia pozaszpitalnego i DN.

Wyniki tych 3 modeli różnią się znacząco. Istotne różnice w kosztach dotyczą np. MP, dla którego łączne koszty oszacowano w zakresie od 1 365 GBP w modelu Clegene do 54 434 GBP w modelu Janssen-Cilag. Koszty w modelu Clegene były niższe, ponieważ w modelu nie uwzględniono kosztów kolejnych linii leczenia szpiczaka mnogiego, podczas gdy w modelu SHTAC uwzględniono koszty II linii, a w modelu Janssen-Cilag koszty II i III linii.

Różnica w kosztach łącznych pomiędzy MPT a MP wynosiła od 4 888 GBP (model Janssen-Cilag) do 19 768 GBP (model Celgene). W modelu Celgene zastosowano większe dawki talidomidu (238 mg/d) w dłuższym okresie (11 cykli) niż w 2 pozostałych analizach.

Łączna liczba QALY jest zbliżona we wszystkich 3 modelach – wynosi od 2,42 do 4,03 QALY dla wszystkich rozpatrywanych ramion w analizach. Różnica QALY dla porównania MPT z MP mieści się w szerokim zakresie (od 0,55 w modelu Janssen-Cilag do 1,22 w modelu SHTAC) – różnice wynikają z różnic w OS dla tego porównania.

Różne założenia i metodyka wspomnianych modeli wpływają na znaczne różnice w oszacowanych wynikach. ICER dla porównania MPT z MP w modelu Clegene oszacowano na 23 381 GBP/QALY, podczas gdy w modelu SHTAC – na 9 135 GBP/QALY.

Na podstawie przedstawionych dowodów NICE wydał wytyczne dotyczące stosowania bortezomibu i talidomidu w I linii leczenia szpiczaka mnogiego (NICE *technology appraisal guidance* TA228, lipiec 2011), zgodnie z którymi:

- **Talidomid** w skojarzeniu z czynnikiem alkilującym i kortykosteroidem jest **rekomendowany** w I linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim, u których duże dawki chemioterapii z transplantacją komórek macierzystych uznano za niewłaściwe.
- Bortezomib w skojarzeniu z czynnikiem alkilującym i kortykosteroidem jest rekomendowany w I linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim, u których duże dawki chemioterapii z transplantacją komórek macierzystych uznano za niewłaściwe oraz chory nie toleruje lub ma przeciwwskazania do stosowania talidomidu.

W wytycznych nie sprecyzowano wieku chorego, w którym należy stosować podane schematy leczenia MM oraz kryteriów decydujących o braku zakwalifikowania chorego do przeszczepu. Główną przyczyną niższej preferencji NICE dla bortezomibu w porównaniu do talidomidu jest zbyt wysoki koszt stosowania schematu MPB w stosunku do jego skuteczności.

Tab. 22. Wyniki analiz ekonomicznych dotyczących stosowania talidomidu w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej na podstawie raportów oceny technologii medycznych.

	Model Clegene*	Model Janssen-Cilag	Model SHTAC [Picot 2011 (NICE)]
MPT	3,28 QALY 21 133 GBP	3,41 QALY 59 322 GBP	3,64 QALY 32 598 (32 762) GBP
MP	2,43 QALY 1 365 GBP	2,86 QALY 54 434 GBP	2,42 QALY 21 439 (21 555) GBP
MPT vs MP	0,85 QALY* 19 768 GBP 23 381 GBP/QALY	0,55 QALY 4 888 GBP 8 912 GBP/QALY	1,22 QALY 11 159 (11 207) GBP 9 135 (9 174) GBP/QALY
	analiza wrażliwości: zmiany w skuteczności leków: 16 586-33 275 GBP/QALY.	analiza wrażliwości: a) brak kosztów leczenia po I linii leczenia: 16 956 GBP/QALY; b) to samo leczenie II linii jak dla chorych leczonych MP w badaniu VISTA: wyniki zbliżone do BC.	analiza wrażliwości: a) zmiany w skuteczności leków: 6 445-22 749 (6 470-22 855) GBP/QALY; b) brak kosztów leczenia po I linii leczenia: 9 699 (9 738) GBP/QALY; c) skuteczność MPT na podstawie metaanalizy badań uwzględniających badania z talidomidem jako terapią podtrzymującą: 24 276 (24 390) GBP/QALY; d) brak korzyści z leczenia MPT vs MP w okresie po zakończeniu badania: 20 605 (20 698) GBP/QALY e) PSA: 9 124 (11 495) GBP/QALY. Poprawki w odniesieniu do kosztów DN i szacowania QALY (NICE FAD, NICE wytyczne): a) 1,21 QALY, 11 159 GBP, 9 189 GBP/QALY.

* w przypadku wcześniejszych wersji modelu – MPT vs MP na podstawie FAD (w oparciu o badanie IFM 99-06) – wydłużenie QALY o 0,91 przy koszcie 15 413 GBP, co odpowiada 17 002 GBP/QALY; MPT vs MP na podstawie SMC (brak szczegółowych informacji o modelu) - wydłużenie QALY o 0,92, ICER 17 847 GBP/QALY;

** 1,09 LYG, 18 188 GBP/LYG.

6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia w docelowej populacji chorych

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych,¹⁴ jeżeli analiza obejmuje oszacowania użyteczności stanów zdrowia, to musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

W tym celu przeszukiwano bazy: PubMed i EMBASE z datą odcięcia 12 czerwca 2012 r., *the Cochrane Library* z datą odcięcia 19 czerwca 2012 r. i *the Center for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 13 czerwca 2012 r. oraz *TRIP database* z datą odcięcia 04.07.2012 r.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, *TRIP database* (patrz Aneks 5), odpowiednio tabele 60-64). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W przypadku przeszukiwania bazy CRD zastosowano słowo kluczowe: [REDACTED]

Wyszukiwanie ograniczono do I linii leczenia szpiczaka mnogiego. Ze względu na szeroko ujęty problem decyzyjny strategię dla bazy MEDLINE (PubMed), EMBASE i Cochrane oraz *TRIP database* przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania bez wykorzystania dodatkowych filtrów.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]

Ze względu na odnaleziony raport HTA Picot 2011 (stworzony na potrzeby *National Institute for Health and Clinical Excellence* - patrz rozdz. 6.4.1) dotyczący analizowanego problemu decyzyjnego, w którym wykonano przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności,^{§§} niniejszy przegląd systematyczny wtórnie ograniczono do artykułów opublikowanych od października 2009 r. (z wyjątkiem wyszukiwania prowadzonego w bazie *TRIP database*, które nie zostało ograniczone czasowo, ponieważ w raporcie Picot 2011 nie przeglądano danej bazy). Pierwotnie wykonany w Picot 2011 przegląd dotyczył populacji chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikowali się do leczenia terapią wysokodawkową z podaniem komórek macierzystych, jednakże w populacji tej dane dotyczące jakości życia zależnej od zdrowia były ograniczone. Z tego powodu poszerzono kryteria włączenia w raporcie Picot 2011 i w niniejszej analizie. Włączono badania, w których oszacowano jakość życia zależną od zdrowia u chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikowali się do leczenia terapią wysokodawkową z podaniem komórek macierzystych, przy użyciu kwestionariuszy ogólnych (generycznych, np. EQ-5D) lub kwestionariuszy specyficznych dla choroby, np. EORTC QLQ-C30, który jest powszechnie stosowany do określenia jakości życia zależnej od zdrowia u chorych nowotworowych i dostępne są badania dotyczące zmiany tej miary na inne wartości użyteczności, np. EQ-5D. Z powodu braku badań z użyciem kwestionariuszy ogólnych w docelowej populacji, poszukiwanie rozszerzono

^{§§} W ramach przeglądu systematycznego w raporcie Picot 2011 poszukiwano opublikowanych badań i badań w toku od 1999 r. (najwcześniejsze zastosowanie talidomidu w szpiczaku mnogim i najwcześniejszy opis bortezomibu jako potencjalnej chemioterapii) do grudnia 2009 w bazach: MEDLINE, *MEDLINE In-Process*, EMBASE, *Web Of Science*, BIOSIS, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, HTA, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)* i *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*. Wyszukiwanie ograniczono do artykułów anglojęzycznych.

dla tych kwestionariuszy (w raporcie Picot 2011 i w niniejszej analizie) na populację chorych ze szpiczakiem mnogim niezależnie od otrzymanego leczenia. Nie ograniczono się do wieku populacji. Wykluczono opisy przypadków.

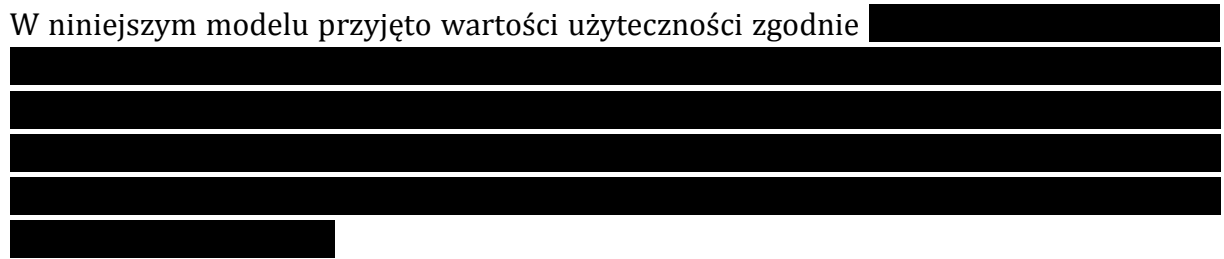
W raporcie Picot 2011 zidentyfikowano 208 różnych badań, z których włączono 6 badań (w tym jeden abstrakt).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania (opublikowane od października 2009 r.; brak ograniczeń czasowych w przypadku *TRIP database*) były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 12 czerwca 2012 r. (w przypadku bazy PubMed i EMBASE; 13 czerwca w przypadku bazy CRD i 19 czerwca w przypadku bazy *Cochrane* oraz 4 lipca w przypadku *TRIP database*) zidentyfikowano 30 prac opublikowanych od października 2009 r. (i 2 prace opublikowane przed tym okresem w wyniku wyszukiwania *TRIP database* bez przyjęcia ograniczenia czasowego), których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM,⁴¹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności w I linii leczenia szpiczaka mnogiego, przedstawiono na ryc. 6 w Aneksie 5. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono 10 prac odpowiadającym wyżej zdefiniowanym kryteriom.

W tabeli 24 przedstawiono prace włączone w ramach raportu Picot 2011 (5 publikacji i 1 abstrakt) oraz opublikowane badania (nie włączono abstraktów konferencyjnych) zakwalifikowane w ramach wykonanego przeglądu systematycznego od października 2009 r. do czerwca 2012 r. (i 1 pracę opublikowaną przed tym okresem w wyniku wyszukiwania *TRIP database* bez przyjęcia ograniczenia czasowego). Wyniki włączonych badań przedstawiono w tabeli 25.

Listę publikacji (wraz z przyjętymi oznaczeniami) włączonych do opracowania przedstawiono w tabeli 65, a wykluczonych z opracowania - w tabeli 66 (patrz Aneks 5).

W niniejszym modelu przyjęto wartości użyteczności zgodnie



W raporcie Picot 2011 pomimo wykonania przeglądu systematycznego badań dotyczących HRQoL nie odnaleziono wyników kwestionariuszy generycznych w populacji chorych nieleczonych wcześniej z powodu MM i niekwalifikujących się do HDT z SCT, ale odnaleziono 2 badania w tej populacji, w których użyto kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (specyficznego dla chorób nowotworowych). Z tego powodu autorzy opracowania wykonali przegląd nakierowany na badania dotyczące przekształcenia kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w EQ-5D w celu oszacowania wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie EORTC QLQ-C30.

Przeżycie w modelu SHTAC sklasyfikowano w trzy stany zdrowia - średni czas przebywania w danym stanie odpowiada:

- leczenie – średni czas trwania leczenia I linii;
- po leczeniu – średni czas od przerwania leczenia I linii do progresji;
- po progresji – czas od progresji do zgonu.

Każdemu ze stanów zdrowia odpowiada odpowiednia wartość użyteczności, która jest mnożona przez długość czasu spędzonego w danym stanie.

Autorzy raportu Picot 2011 za najbardziej odpowiednie źródło HRQoL dla okresu leczenia i po leczeniu uznali wartości z badania Gulbrandsen 2004 przy zastosowaniu techniki z pracy McKenzie 2009.⁴³ Wartość użyteczności dla stanu leczenia przyjęto na podstawie wartości w 1. m-cu badania, tj. 0,58, a dla okresu po leczeniu (i po progresji) na podstawie średniej z wartości w 6., 12., 24. i 36. m-cu badania, tj. 0,68.

Tab. 23. Wartości użyteczności użyte w modelu.

[Redacted Table Header]					

BC – scenariusz podstawowy (ang. *base case*); SA – analiza wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*).

Tab. 24. Badania dotyczące wartości użyteczności w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Badanie	Typ badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (N)	Wiek chorych	Porównywane interwencje (N)	Kwestionariusz
Gulbrandsen 2004	2 badania prospektywne (QoL), porównanie z populacją referencyjną poprzez regresję	Dania, Szwecja, Norwegia	chorzy z nowo zdiagnozowanym MM (424) populacja referencyjna: losowo wybrani dorośli Norwegowie	< 60 rż. chorzy leżeni HDM z ABSCS, > 60 rż. chorzy leżeni MP, 18-93 chorzy w populacji referencyjnej	<ul style="list-style-type: none"> HDM z ABSCS (221) MP (203) 	EORTC QLQ-C30
Mujica-Mota 2004	badanie mające na celu przekształcenie wyników kwestionariuszy specyficznych w EQ-5D (ang. <i>utility mapping study</i>)	USA	chorzy z nawrotem lub postacią oporną MM (202)	bd	<ul style="list-style-type: none"> bortezomib (202) 	elementy EORTC QLQ-C30 i MY24, FACT-Fatigue i FACT/GOG-Ntx przekształcone w EQ-5D
Slovacek 2008	badanie obserwacyjne kohortowe (QoL)	Czechy	chorzy z MM (32)	śr. 60 lat (zakres 53-67)	<ul style="list-style-type: none"> HDT (melfalan) a następnie autologiczne SCT 	EQ-5D i EQ-5D VAS
Strasser-Weippl 2008	badanie QoL w ramach badania RCT (ang. <i>sub-study</i>)	Austria	chorzy z ostatnio zdiagnozowanym i wcześniej nieleczonym MM ; stan sprawności eg ECOG ≤3 (92) populacja referencyjna (ze względu na wiek i płeć)	mediana 66 lat (zakres 43-84)	<ul style="list-style-type: none"> ciągłe lub okresowe podawanie prednizolonu z VMCP-IFNα-2b jako terapii indukcyjnej 	EORTC QLQ-C30
Uyl-de Groot 2005	prospektywne równoległe badanie kohortowe	Holandia	chorzy z nowo zdiagnozowanym MM - nieleczeni lub w trakcie leczenia I linii (51)	śr. (SD) 53 (7,2) lata	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia VAD/VAMP a następnie HDM i później PSCT 	EORTC QLQ-C30 i EQ-5D

Badanie	Typ badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (N)	Wiek chorych	Porównywane interwencje (N)	Kwestionariusz
Van Aghthoven 2004	analiza kosztów- użyteczności na pod- stawie badania RCT (HOVON 24)	Belgia i Holan- dia	chorzy z niezdiagnozowa- nym i nieleczonym MM (261) populacja ogólna w Wielkiej Brytanii	mediana w grupie intensywnej chemio- terapii 55 lat (zakres 38-65), w grupie terapii mieloablacyj- nej 56 lat (zakres 32- 65)	<ul style="list-style-type: none"> intensywna che- mioterapia intensywna che- mioterapia a na- stępnie chemiote- rapia mieloabla- cyjna z autologicz- nym SCT 	EQ-5D
Astolfi 2009	retrospektywne bada- nie obserwacyjne	1 ośrodek we Włoszech	chorzy z MM ze zmianami osteolitycznymi w kręgach (30)	śr. 63 lata (zakres 54-76 lat)	<ul style="list-style-type: none"> kifoplastyka (małoinwazyjna metoda opera- cyjna) (30) 	Short-Form-36
Delforge 2012 (publikacja do VISTA)	międzynarodowe, wie- loośrodkowe, prospet- tywne, otwarte, kontro- lowane badanie kli- niczne fazy III z randomizacją	151 ośrodków w 22 krajach w Europie, Amery- ce Północnej i Południowej, i w Azji	chorzy z nowo rozpoznany nieleczonym MM niekwali- fikujący się do chemiote- rapii wysokodawkowej i transplantacji z powodu wieku (≥ 65 lat) (682)	mediana (zakres): MPB 71 (57-90) lat, MP 71 (48-91)	<ul style="list-style-type: none"> MPB (344) MP (338) 	EORTC QLQ-C30
Verelst 2011 (publikacja do HOVON 49)	międzynarodowe, wie- loośrodkowe, prospet- tywne, otwarte, kontro- lowane badanie kli- niczne fazy III z randomizacją	Holandia, Belgia	chorzy z nowo rozpoznany nieleczonym MM w wieku >65 lat (344)*	średnia: 72 w MPT i 73 w MP	<ul style="list-style-type: none"> MPT (171) MP (173) 	EORTC QLQ-C30

Badanie	Typ badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (N)	Wiek chorych	Porównywane interwencje (N)	Kwestionariusz
Waage 2010 (NMSG)	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zasłepione, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	48 ośrodków w Norwegii, Szwecji, Danii	chorzy z nieleczonym objawowym MM w wieku >65 lat lub niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych (363)**	średnia: 74,6 w MPT i 74,1 w MP	<ul style="list-style-type: none"> • MPT (184) • MP (179) 	EORTC QLQ-C30
Chen 2012	jednoośrodkowe interwencyjne badanie kliniczne retrospektywne niekontrolowane	1 ośrodek w Tajwanie	chorzy z ciężkim bólem kości/patologicznym kompresyjnym złamania kręgow związanym z MM (ang. <i>secondary to MM</i>) (24)	bd	<ul style="list-style-type: none"> • przezskórna wer-tebroplastyka# (24) 	SF-36
Etto 2011	bd	2 publiczne ośrodki w stanie São Paulo w Brazylii	chorzy z MM (49) - brak szczegółowych informacji	średnia (SD): po diagnozie 55,4 (13,3), po leczeniu, ale przed ASCT 53,9 (9,8), 100 dni po ASCT 54,1 (7,8)	<ul style="list-style-type: none"> • autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ASCT; 49) 	SF-36##
Qasim 2011	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną oraz analiza kosztów-użyteczności	Pakistan	chorzy z MM w wieku od 18 do 65 lat, z przerzutami do kości i hiperkalcemią (60)	bd	<ul style="list-style-type: none"> • pamidronian (30) • kwas zoledronowy (30) 	QL-Index^
Tamburrelli 2012	badanie obserwacyjne retrospektywne	1 ośrodek we Włoszech	chorzy z MM (50)	średnia (zakres): 67 (40-76,3) lat	<ul style="list-style-type: none"> • kwas zoledronowy (33) • brak terapii bisfosfonianami (17) 	VAS##

Badanie	Typ badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (N)	Wiek chorych	Porównywane interwencje (N)	Kwestionariusz
Zou 2010	badanie interwencyjne	1 ośrodek w Chinach	chorzy z MM ze złamaniami kręgow (21)	średnia (zakres): 65,9 (47-81) lat	<ul style="list-style-type: none"> kifoplastyka 	
Kvam 2011	badanie obserwacyjne prospektywne	bd (autorzy pochodzą z ośrodków w Norwegii i Wielkiej Brytanii)	chorzy z MM niezależnie od statusu choroby (nowo zdiagnozowani, w fazie plateau, z nawrotem choroby) (239)	mediana (zakres): 66 (36-89)	<ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy 	EQ-5D, 15D

ABSCS – autologiczna transplantacja komórek hematopoetycznych (ang. *autologous blood stem cell support*); ASCT - autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; HDM - wysoka dawka melfalanu (ang. *high dose melphalan*), HDT – terapia wysokodawkowa (ang. *high dose therapy*); MM – szpiczak mnogi (ang. *multiple myeloma*); SCT – przeszczepienie komórek macierzystych szpiku (ang. *stem cell transplantation*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); PSCT - transplantacja komórek macierzystych z krwi obwodowej - (ang. *peripheral stem cell transplantation*); VAD – winkrystyna, adriamycyna i deksametazon; VAMP - winkrystyna, adriamycyna i metyloprednizon; VAS – wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*); VMCP-IFN α -2b – winkrystyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizolon, interferon- α -2b.

* oceniano 333 chorych: 165 chorych w grupie MPT i 168 chorych w grupie MP, ponieważ 6 chorych w grupie MPT i 5 chorych w grupie MP wykluczono z badania przed podaniem pierwszej dawki leków;

** w analizie skuteczności oceniano 357 chorych: 182 chorych w grupie MPT i 175 chorych w grupie MP, ponieważ przed rozpoczęciem leczenia 2 chorych wycofało zgodę (1 w grupie MPT i 1 w grupie MP), 2 chorych utracono z obserwacji (1 w grupie MPT i 1 w grupie MP), 1 chory nie spełnił kryteriów włączenia (MP) i 1 został randomizowany dwukrotnie (MP); w analizie bezpieczeństwa oceniano 179 chorych w grupie MPT i 172 chorych w grupie MP, ponieważ 6 chorych (w obu grupach po 3) w ogóle nie otrzymało leczenia;

wszyscy chorzy leczeni byli również terapią przeciw MM;

oraz kwestionariusze specyficzne dla choroby nowotworowej (EORTC QLQ-C30), ale ze względu na brak szczegółowych informacji w odniesieniu do analizowanej populacji nie przedstawiono wyników dla tych kwestionariuszy;

^ Spitzer's Quality of Life Index, http://www.proqolid.org/instruments/spitzer_s_quality_of_life_index_ql_index?fromSearch=yes&text=yes.

Tab. 25. Wyniki zakwalifikowanych badań.

Badanie	Wyniki
Gulbrandsen 2004	w momencie diagnozy MM chorzy mieli istotnie gorsze QoL w porównaniu z populacją referencyjną; po rozpoczęciu leczenia obserwowano poprawę od niewielkiej po umiarkowaną w średniej ocenie QoL w większości domen
Mujica-Mota 2004	ocean użyteczności była zbliżona wśród grup chorych zdefiniowanych poprzez odpowiedź serologiczną na bortezomib, z całkowitą oceną użyteczności 0,65
Slovacek 2008	QoL wyniosło 0,689 wg EQ-5D i 0,666 wg EQ-5D VAS; ocena EQ-5D wg grupy wiekowej wyniosła: 0,815 dla chorych w wieku 40–49 lat, 0,742 dla chorych w wieku 50–59 lat, 0,642 dla chorych w wieku 60–69 lat i 0,615 dla chorych w wieku 70–79 lat
Strasser-Weippl 2008	badanie wykazało niskie QoL w odniesieniu do sprawności fizycznej (ang. <i>functional QoL</i>) i wzrost w ocenie objawów (ang. <i>symptom scores</i>) u chorych z czynną chorobą na początku leczenia I linii; chorzy mieli istotne pogorszenie w odniesieniu do domeny fizycznej i psychospołecznej na początku badania w porównaniu z populacją referencyjną
Uyl-de Groot 2005	średnia ocena (SD) wg EQ-5D na początku po VAD/VAMP i średnia zmiana oceny w odniesieniu do wartości początkowej: wartość początkowa (tj. 2 tyg. po terapii indukcyjnej) 0,52 (0,33); w dniu wypisu ze szpitala po HDM 0,03; 1 m-ąc po wypisie po HDM 0,14; w dniu przyjęcia do szpitala na PSCT 0,14; w dniu wypisu po PSCT -0,14; 6 m-cy po wypisie po PSCT 0,12; 12 m-cy po wypisie po PSCT 0,17
Van Aghthoven 2004	wartości użyteczności (EQ-5D) - intensywne chemioterapia: 6 m-ąc 0,81, 12 m-ąc 0,80, 18 m-ąc 0,81, 24 m-ąc 0,77; intensywne chemioterapia a następnie chemioterapia mieloablacyjna z autologicznym SCT: 6 m-ąc 0,65, 12 m-ąc 0,62, 18 m-ąc 0,69, 24 m-ąc 0,75; chorzy w niezdefiniowanym stanie po pierwszoliniowej opcji leczniczej (ang. <i>curative primary therapy</i>) mają QoL mniejsze o 19,5% niż w populacji ogólnej (0,8), tj. 0,644
Astolfi 2009	wykazano znaczącą poprawę w ocenie wg SF-36 w odniesieniu do sprawności fizycznej do 12 m-cy po leczeniu chirurgicznym, ze średnią poprawą oceny z 23% przed operacją do 76,5% w 1. m-cu po operacji, 77,2% w 3. m-cu, 77,2% w 6. m-cu (bez zmian do końca 36. m-ca obserwacji); pogorszenie zaobserwowano w 4. roku po zabiegu – średnia ocena 67,8% (bez zmian do końca 5-letniej obserwacji)

Badanie	Wyniki
Delforge 2012	oceniono u 649 chorych,* na początku wyniki w odniesieniu do wszystkich domen były zbliżone dla MPB i MP, a podczas wczesnych cykli leczenia nastąpiło zmniejszenie HRQoL w ramieniu MPB w odniesieniu do wartości początkowych i/lub ramienia MP, podczas późniejszych cykli (od cyklu 5-go) nastąpił wzrost HRQoL w ramieniu MPB w odniesieniu do wartości początkowych i ramienia MP; w cyklu 9. i na koniec leczenia HRQoL było porównywalne w obydwu ramionach, a średnia ocena lepsza w obydwu ramionach w porównaniu z wartościami początkowymi; średnia (SD): wartości początkowe dla ogólnej oceny zdrowia – MPB 50,3 (21,3), MP 50,3 (21,8); ocena QoL w momencie uzyskania \geq PR wyniosła w grupie MPB 54,0 (17,0) w przypadku CR i 54,2 (19,5) w przypadku PR, a w grupie MP odpowiednio 65,8 (19,0) i 56,6 (18,9); ocena WoL na koniec leczenia wyniosła w grupie MPB 64,7 (18,2) w przypadku CR i 62,2 (20,2) w przypadku PR, a w grupie MP odpowiednio 75,0 (15,2) i 61,4 (18,8)
Verelst 2011	ocena ogólna zdrowia –średnia (95%CI): wartość początkowa 49 (45-52) w MP i 54 (50-58) w MPT, >8 m-cy po rozpoczęciu leczenia (tj. na koniec fazy indukcji) 65 (57-73) w MP i 66 (59-73) w MPT, na początku i na końcu fazy po indukcji, tj. <12 m-cy 62 (58-66) w MP i 63 (58-67) w MPT oraz 18 m-cy 64 (57-70) w MP i 70 (65-75) w MPT, po rozpoczęciu nowego leczenia/nawrocie/progresji 54 (51-58) w MP i 63 (59-68) w MPT
Waage 2010	w obydwu ramionach nastąpiła poprawa QoL po rozpoczęciu leczenia; ogólna ocena zdrowia (wartości odczytane z wykresu) – odpowiednio wartość początkowa, po 12, 24 i 36 m-cach: ramię MP 48, 67, 62 i 73, ramię MPT 47, 63, 64, 63
Chen 2012	ocena wg SF-36 uległa poprawie z 22,1 (wartość początkowa, tj. przed operacją) do: 41,8, 40,7 i 41,4 odpowiednio po 24 h, 3 m-cach i 1 roku po operacji
Etto 2011	ocena ogólna zdrowia wg SF-36 – średnia (SD): po diagnozie (N=29) 60 (22), po leczeniu, ale przed ASCT (N=27) 66 (14), 100 dni po ASCT (N=14) 60 (14)
Qasim 2011	brak istotnej różnicy w ocenie QoL pomiędzy grupami w przypadku całych grup – średnia ocena 194,9 i 190,6 odpowiednio dla grupy przed i po leczeniu pamidronianem oraz przed i po leczeniu kwasem zoledronowym; istotna różnica w przypadku porównań sparowanych – średnia ocena 11,0 i 12,0 odpowiednio dla grupy przed i po leczeniu pamidronianem oraz przed i po leczeniu kwasem zoledronowym
Tamburrelli 2012	lepsze wyniki w grupie chorych leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu z nieleczonymi kwasem zoledronowym, odpowiednio ocena wg VAS wyniosła: 5,7 (zakres 3-8), p=0,004 oraz 6,9 (zakres 4-8), p=0,03

Badanie	Wyniki
Zou 2010	W okresie pooperacyjnym i końcowy obserwacji we wszystkich domenach kwestionariusza SF-36 poza ogólnym zdrowiem i funkcjonowaniem społecznym wykazano istotną statystycznie poprawę ($p < 0,05$); wyniki dla zdrowia ogólnego - średnia: przed operacją $48,8 \pm 19,2$, po operacji $51,3 \pm 10,4$, po roku obserwacji $53,2 \pm 11,9$
Kvam 2011	średnia zmiana oceny wg EQ-5D i 15D wyniosła odpowiednio: 0,08 i 0,03 u chorych, u których nastąpiła poprawa oraz -0,10 i -0,02 u chorych, u których nastąpiło pogorszenie oceny

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); HRQoL – jakość życia zależna od zdrowia (ang. *Health-Related Quality of Life*); CR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*).

* u 331 (96%) chorych w grupie MPB i u 318 (94%) chorych w grupie MP oceniono HRQoL na początku badania i co najmniej raz w trakcie.

6.5 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) i Rozporządzeniem MZ ws minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.^{13,14}

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez deterministyczne jedno- i wielokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników.

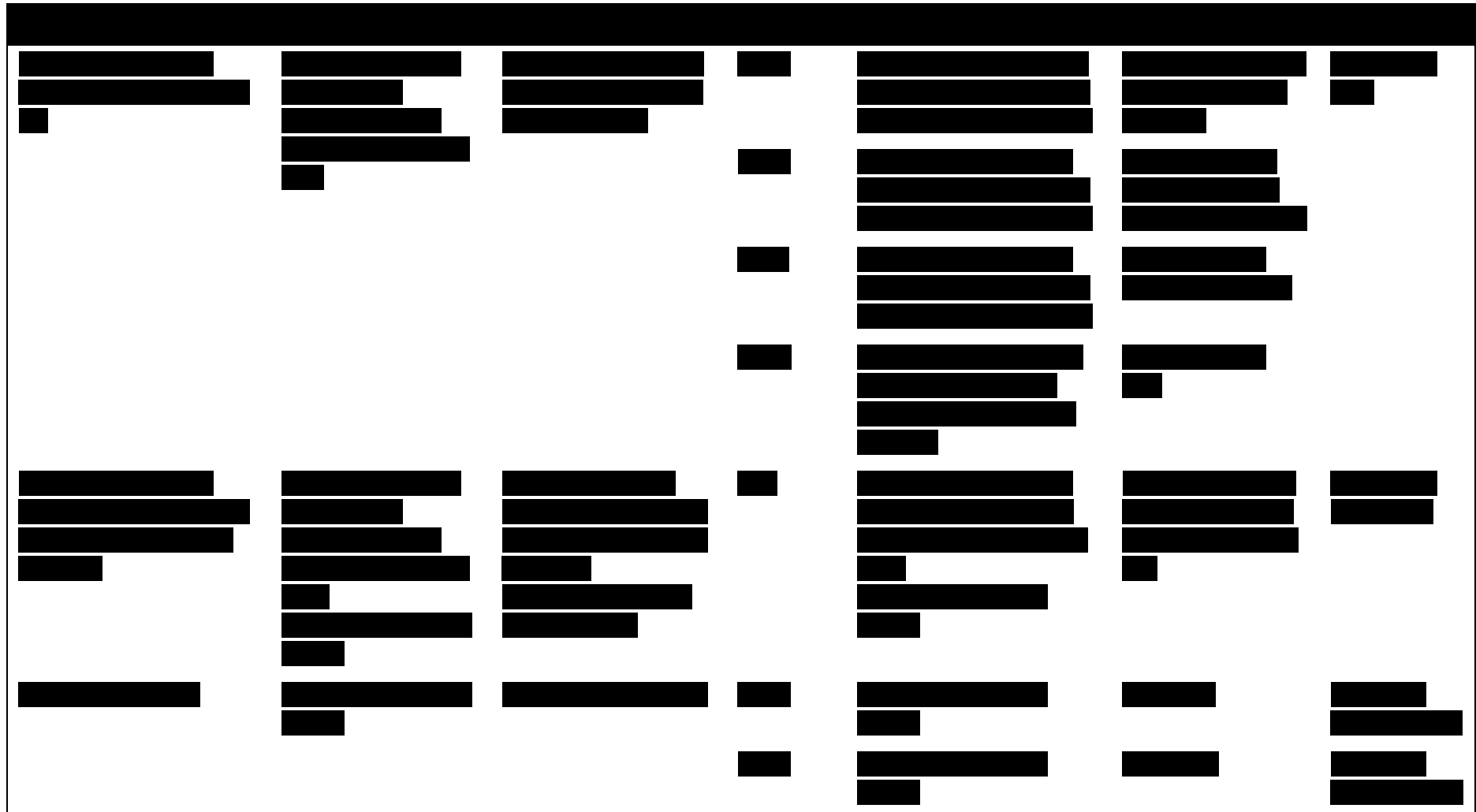
Analizy wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych modelu. Kluczowe dane wejściowe do modelu obejmowały:

- dawkowanie MPT i MP,
- skuteczność i bezpieczeństwo terapii,
- wartości użyteczności dla stanów zdrowia,
- oszacowane koszty.

W poniższej tabeli zebrano analizowane scenariusze. Poza parametrami zmienionymi zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Wyniki dla poszczególnych wariantów, zebrane w postaci odpowiednich wykresów i tabeli, zamieszczone zostały w rozdziale 7.1.1 (perspektywa NFZ) oraz w rozdziale 7.2.1 (perspektywa łączna).

Tab. 26. Parametry badane w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości.



The table content is completely redacted with black bars, obscuring all text and data within the table structure.

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

7 Wyniki

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, czyli z perspektywy NFZ i pacjenta łącznie.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania MPT z MP przedstawiono w rozdz. 7.1 (perspektywa NFZ) i 7.2 (perspektywa łączna), a wyniki minimalizacji kosztów dla porównania MPT z MPB w rozdz. 7.3.

W rozdz. 7.1.1 i 7.2.1 przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania MPT z MP, a w rozdz. 7.1.2 i 7.2.2 wyniki analizy progowej.



7.1 MPT vs MP - perspektywa NFZ

W poniższych tabelach zestawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności (i kosztów-efektywności) dla porównania MPT z MP w ramach scenariusza podstawowego (perspektywa NFZ).



Tab. 27. Porównanie wyjściowych parametrów klinicznych.

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



Tab. 28. Wyniki kliniczne.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 29. Wyniki kosztowe. Perspektywa NFZ.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 30. Wyniki kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności. Perspektywa NFZ.

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

7.1.1 Analiza wrażliwości

Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości – jedno- i wielokierunkowe analizy wrażliwości zgodnie z opisem w rozdz. 6.5.

W poniższej tabeli zebrano wyniki dla jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania MPT z MP. Zestawienie wyników analizowanych scenariuszy w odniesieniu do ICUR i ICER przedstawiono również na poniższej rycinie.

Poniżej opisano wyniki analizy wrażliwości w porównaniu do scenariusza podstawowego analizy.

Największy wpływ na inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności/kosztów-efektywności miała [REDACTED]

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

Największy wzrost inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności/kosztów-efektywności w porównaniu ze scenariuszem podstawowym powoduje [REDACTED]

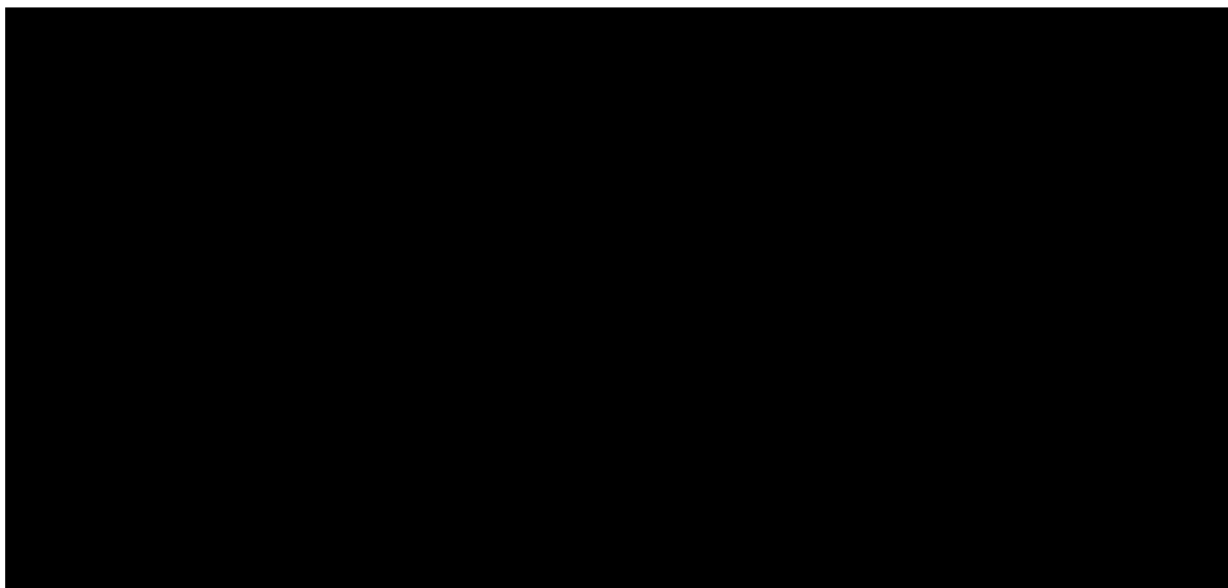
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Tab. 31. MPT vs MPB - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ.

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

Ryc. 3. MPT vs MPB - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ.



7.1.2 Analiza progowa

Analiza progowa (analiza graniczna, ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań¹⁴ w niniejszym rozdziale oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia oraz koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest zbliżony do wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **99 543 PLN/QALY(PLN/LYG)**.⁴⁴

Dla talidomidu stosowanego w I linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim, bez dodatkowych ograniczeń (tj. zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym), osiągnięcie progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB jest związane [REDACTED]

Tab. 32. Oszacowanie ceny progowej przy progu opłacalności 99 543 PLN/QALY lub LYG. Perspektywa NFZ.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

7.2 MPT vs MP - perspektywa łączna - NFZ i pacjenta

W poniższych tabelach zestawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności (i kosztów-efektywności) dla porównania MPT z MP w ramach scenariusza podstawowego (perspektywa łączna NFZ i chorego).

Porównanie wyjściowych parametrów klinicznych i wyniki kliniczne przedstawiono w rozdz. 7.1.

Liczba uzyskanych QALY oraz uzyskanych lat życia jest [REDACTED]

[REDACTED]

*** Narodowy Spis Powszechny Ludności i Mieszkań w Polsce w 2011 roku był pierwszym spisem realizowanym od czasu przystąpienia Polski do Unii Europejskiej i przeprowadzony został na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w okresie od 1 kwietnia do 30 czerwca 2011r. według stanu w dniu 31 marca 2011 o godz. 24.00.

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

Tab. 34. Wyniki kosztowe. Perspektywa łączna NFZ i chorego.

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

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

Tab. 35. Wyniki kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności. Perspektywa łączna NFZ i chorego.

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

7.2.1 Analiza wrażliwości

Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości – jedno- i wielokierunkowe analizy wrażliwości zgodnie z opisem w rozdz. 6.5.

W poniższej tabeli zebrano wyniki dla jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania MPT z MP. Zestawienie wyników analizowanych scenariuszy w odniesieniu do ICUR i ICER przedstawiono również na poniższej rycinie.

Poniżej opisano wyniki analizy wrażliwości w porównaniu do scenariusza podstawowego analizy.

Największy wpływ na inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności/kosztów-efektywności miała [REDACTED]

Największy wzrost inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności/kosztów-efektywności w porównaniu ze scenariuszem podstawowym powoduje [REDACTED]

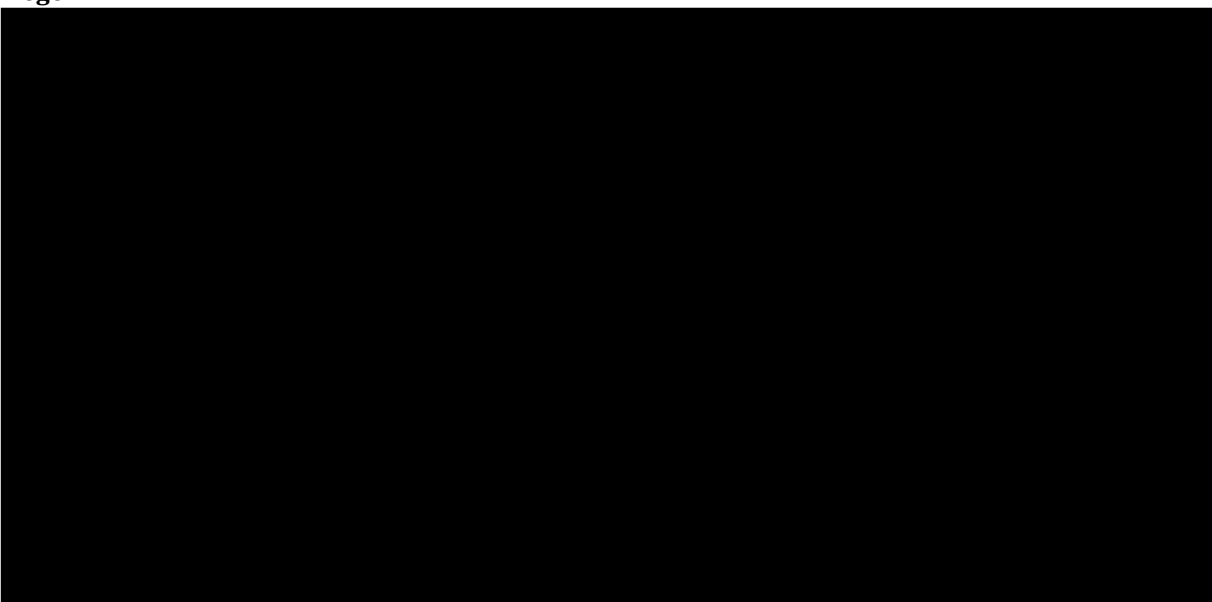
[Redacted content]

Tab. 36. MPT vs MPB - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Perspektywa łączna NFZ i chorego.

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



Ryc. 4. MPT vs MPB - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Perspektywa łączna NFZ i chorego.



7.2.2 Analiza progowa

Podobnie jak dla perspektywy NFZ (patrz rozdz. 7.1.2), poniżej oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia oraz koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest zbliżony do progu opłacalności.

Dla talidomidu stosowanego w I linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim, bez dodatkowych ograniczeń (tj. zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym), osiągnięcie przyjętego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB (tj. 99 543 PLN/QALY) jest związane z [redacted]

Tab. 37. Oszacowanie ceny progowej przy progu opłacalności 99 543 PLN/QALY lub LYG. Perspektywa łączna NFZ i chorego.

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

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

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

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

7.3 MPT vs MPB – analiza minimalizacji kosztów

Ze względu na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu i bortezomibu (obydwa leki podawane w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem) porównanie tych leków przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów w odniesieniu do kosztu terapii.

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

W niniejszej analizie przedstawiono porównanie kosztów schematów MPT i MPB w ramach scenariusza podstawowego i 5 wariantów analizy wrażliwości ze względu na przyjęty schemat dawkowania MPT (dawkowanie MPB bez zmian). Dawkowanie leków opisano szczegółowo w rozdz. 6.2.2.

W tabeli 39 zestawiono koszty dziennej terapii talidomidem i bortezomibem w zależności od przyjętego dawkowania.

Szczegółowe wyniki analizy minimalizacji kosztów – dawkowanie i koszt poszczególnych leków w ramach 1 cyklu chemioterapii i pełnej terapii zestawiono w tabeli 40 (w koszt terapii bortezomibem włączono koszt jego podania w ramach hospitalizacji).

Przy założeniu porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematów MPT i MPB w I rzucie leczenia chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim koszt terapii [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki porównania kosztów MPT vs MPB zestawiono w tabeli 41.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 39. Analiza minimalizacji kosztów - zestawienie kosztów dziennej terapii talidomidem i bortezomibem.

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

* nie uwzględniono kosztu podania leku w ramach hospitalizacji.

Tab. 40. MPT vs MPB – analiza minimalizacji kosztów. Wyniki.

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

[The table content is completely obscured by black redaction bars.]

[This section is also completely obscured by black redaction bars.]

Tab. 41. MPT vs MPB - analiza minimalizacji kosztów. Różnica kosztów (wartości ujemne oznaczają oszczędności związane ze stosowaniem MPT zamiast MPB).

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

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

Dawkowanie schematu MPB bez zmian we wszystkich scenariuszach.

Cykle 42-dniowe z wyjątkiem scenariusza opartego na rekomendacjach IHiT.

W nawiasach podano koszty z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta w przypadku, gdy różnią się one od kosztów z perspektywy NFZ.

Oszacowanie ceny zbytu netto talidomidu, przy którym różnica kosztów MPT vs MPB jest zbliżona do 0 przedstawiono w poniższej tabeli. [REDACTED]

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

Tab. 42. Analiza minimalizacji kosztów - zestawienie kosztów dziennej terapii talidomidem i bortezomibem.

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

8 Ograniczenia

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

9 Dyskusja

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (koszty z perspektywy łącznej były zbliżone i nie wpływają na wnioski z analizy).



The table content is completely redacted with black bars. The structure appears to be a table with multiple rows and columns, but the specific data and headers are not visible.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

11 Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

[Redacted text block 7]

[Redacted text block 8]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Aneks 1.

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted header]				
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]

Aneks 2.

Zużycie zasobów medycznych w I linii leczenia szpiczaka mnogiego -

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

[Redacted header]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[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]

[Redacted header]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [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 containing multiple lines of blacked-out content]

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

Aneks 3.

Zużycie zasobów i koszty jednostkowe

W poniższych tabelach przedstawiono zużycie zasobów związane z profilaktyką VTE i leczeniem DN (w odniesieniu do leków – tabela 49 oraz hospitalizacji i wizyt – tabela 50) oraz standardowym monitorowaniem chorego (w odniesieniu do wizyt, hospitalizacji i badań – tabela 51) w oparciu o [REDACTED]
[REDACTED]

Koszty jednostkowe leków przypisano w oparciu o:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.;
- Indeks Leków Medycyny Praktycznej (stan na 09.07.2012 r.).

Koszty jednostkowe hospitalizacji przypisano w oparciu o Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ i Zarządzenie Nr 26/2012/DSOZ.

Koszty jednostkowe wizyt u specjalisty przypisano w oparciu o Zarządzenie Nr 81/2012/DSOZ Prezesa NFZ.

Koszty jednostkowe badań przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ:

- Zarządzenie Nr 81/2012/DSOZ,
 - Zarządzenie Nr 67/2012/DSOZ.
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 49. Koszty jednostkowe (z perspektywy NFZ i perspektywy łącznej) i zużycie leków w ramach profilaktyki VTE i leczenia DN.

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 50. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów innych niż leki (tj. hospitalizacje i wizyty) w ramach profilaktyki VTE i leczenia DN.

[Redacted header information]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tab. 51. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów w ramach standardowego monitorowania chorych.*

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

Aneks 4.

Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*, *Cost-effectiveness Analysis Registry*, *TRIP database* (tabele 52-57), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla talidomidu (diagram QUOROM, ryc. 5) oraz spis badań włączonych i wykluczonych z analizy (odpowiednio tabela 58 i tabela 59).

Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla talidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 12.06.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	163 262
#2	[REDACTED]	1 913
#3	[REDACTED]	53 384
#4	[REDACTED]	26 521
#5	[REDACTED]	7 544
#6	[REDACTED]	14 882
#7	[REDACTED]	3 273
#8	[REDACTED]	163 262
#9	[REDACTED]	5 648
#10	[REDACTED]	7 228
#11	[REDACTED]	0
#12	[REDACTED]	0
#13	[REDACTED]	0
#14	[REDACTED]	7 228
#15	[REDACTED]	30

Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla talidomidu w systemie bazy EMBASE (Ovid); dane na dzień 12.06.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	59 732
#2	[REDACTED]	81 275
#3	[REDACTED]	12 388
#4	[REDACTED]	41 956
#5	[REDACTED]	2 056
#6	[REDACTED]	179 640
#7	[REDACTED]	17 523
#8	[REDACTED]	18 448
#9	[REDACTED]	8
#10	[REDACTED]	7
#11	[REDACTED]	0
#12	[REDACTED]	18 448
#13	[REDACTED]	199

Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla talidomidu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 12.06.2012 r. (Issue 5 of 12, May 2012).

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[Redacted]	17 901
#2	[Redacted]	16
#3	[Redacted]	12 395
#4	[Redacted]	965
#5	[Redacted]	715
#6	[Redacted]	983
#7	[Redacted]	34
#8	[Redacted]	17 901
#9	[Redacted]	248
#10	[Redacted]	489
#11	[Redacted]	5
#12	[Redacted]	0
#13	[Redacted]	0
#14	[Redacted]	489
#15	[Redacted]	6
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	

Tab. 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla talidomidu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 13.06.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	39
#2	[REDACTED]	20 446
#3	[REDACTED]	12

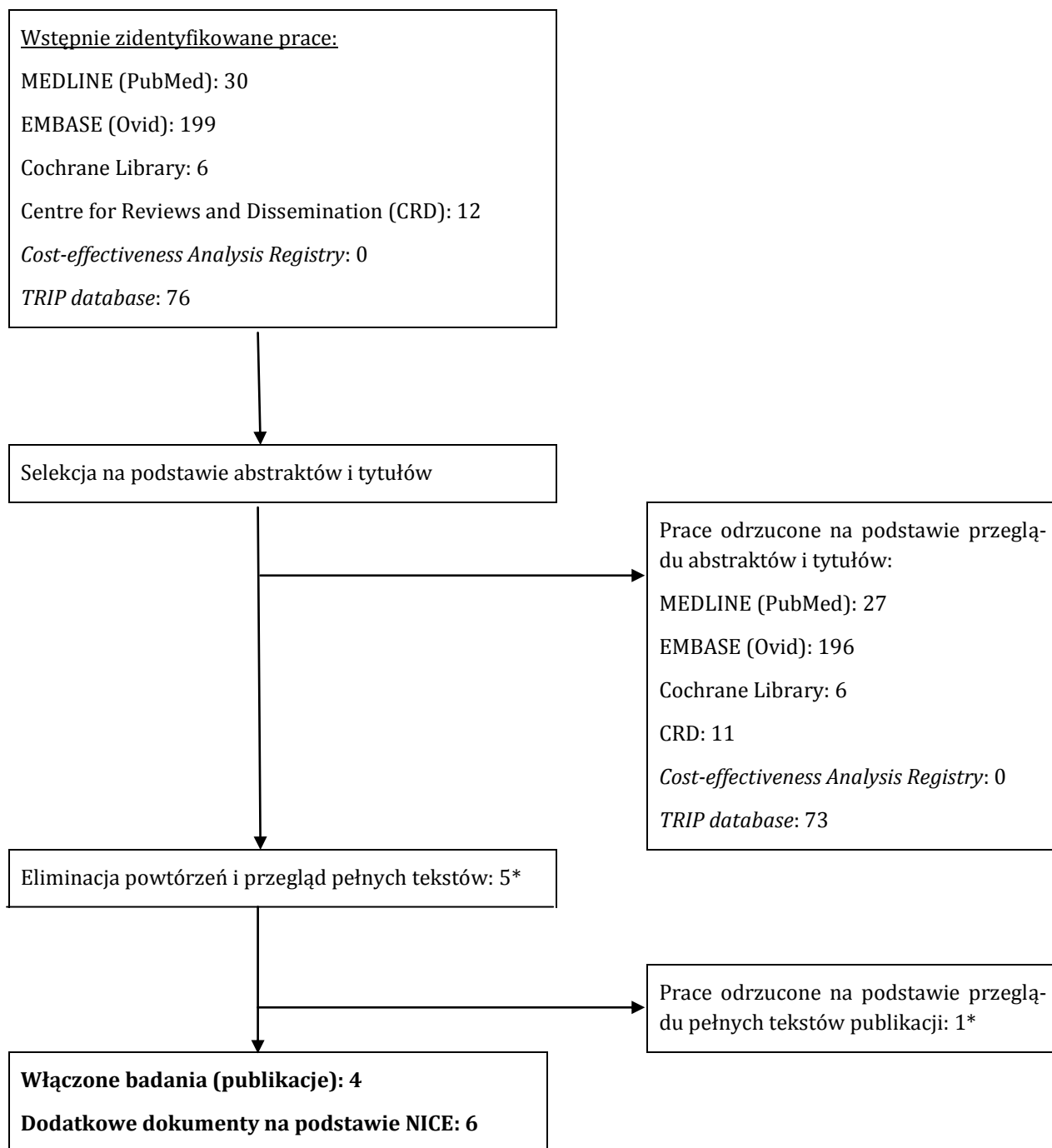
Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla talidomidu w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 13.06.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	0
#2	[REDACTED]	0

Tab. 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla talidomidu w systemie bazy *TRIP database*; dane na dzień 04.07.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	18 347
#2	[REDACTED]	2 625
#3	[REDACTED]	7 446
#4	[REDACTED]	21 973
#5	[REDACTED]	5 044
#6	[REDACTED]	22 742
#7	[REDACTED]	1 134
#8	[REDACTED]	38 887
#9	[REDACTED]	905
#10	[REDACTED]	908
#11	[REDACTED]	49
#12	[REDACTED]	14
#13	[REDACTED]	0
#14	[REDACTED]	908
#15	[REDACTED]	76

Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla talidomidu (diagram QUOROM).



* oraz 1 publikacja wymieniona w opisie modelu pierwotnego (opis w rozdz. 6.2.6 dot. użyteczności).

Tab. 58. Spis badań włączonych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
badania wtórne – wszystkie dotyczą modeli Celgene, Janssen-Cilag i SHTAC (opis w t3kście)		
1	Picot 2011	odnaleziony w bazach: PubMed, EMBASE i CRD: Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2011;15(41):1-204.
2	Doss 2011	odnaleziony w bazach: PubMed i EMBASE: Doss S, Hay N, Sutcliffe F. NICE guidance on bortezomib and thalidomide for first-line treatment of multiple myeloma. The lancet oncology 2011;12(9):837-8.
3	FAR	odnalezione w bazie TRIP: All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report. Thalidomide (Thalidomide Pharmion®). February 2009.
	SMC	Scottish Medicines Consortium. Thalidomide (Thalidomide Pharmion®). December 2008.
4		<u>dotatkowe dokumenty na podstawie strony internetowej NICE:</u>
	NICE talidomid	National Institute for Health and Clinical Excellence. Multiple technology appraisal of bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma. Celgene Ltd Submission. October 2009.
	NICE bortezomib	National Institute for Health and Clinical Excellence. Multiple Technology Appraisal. Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma. Bortezomib (VELCADE®), Janssen-Cilag Ltd. October 2009.
	Picot 2010	Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg. Technology Assessment Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence. The clinical and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. Southampton Health Technology Assessments Centre. February 2010; project number 08/96/01.
	NICE overview	National Institute for Health and Clinical Excellence. Overview – Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma. March 2010.
	NICE FAD	National Institute for Health and Clinical Excellence - Final appraisal determination. Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma. June 2011.
	NICE wytyczne	National Institute for Health and Clinical Excellence. Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma. NICE technology appraisal guidance 228. July 2011.

Tab. 59. Spis badań wykluczonych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
badania wtórne		
1	odnaleziony w bazie PubMed i bazie EMBASE: 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;29(4):269-85.	artykuł przeglądowy, oszacowano jedynie koszt terapii talidomidem na 1 chorego
2	wymieniony w opisie modelu pierwotnego (rozdz. 6.2.6 dot. użyteczności): Van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, Uyl-de Groot CA, van der Holt B, Lokhorst HM, Sonneveld P. 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 III study. <i>Eur J Cancer</i> 2004;40(8):1159-69.	nie dotyczy talidomidu

Aneks 5.

Przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia w docelowej populacji chorych

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*, *TRIP database* (tabele 60-64), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla talidomidu (diagram QUOROM, ryc. 6) oraz spis badań włączonych i wykluczonych z analizy (odpowiednio tabela 65 i tabela 66).

Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w I linii leczenia szpiczaka mnogiego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 12.06.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1		98 367
#2		33 433
#3		7 735
#4		5 500
#5		982
#6		4 662
#7		4 097
#8		152
#9		268

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#10	[REDACTED]	0
#11	[REDACTED]	789
#12	[REDACTED]	1 026
#13	[REDACTED]	100 557
#14	[REDACTED] [REDACTED]	4 475 504
#15	[REDACTED]	47 073
#16	[REDACTED]	3 160
#17	[REDACTED]	5 210
#18	[REDACTED]	39
#19	[REDACTED]	604
#20	[REDACTED]	2 956
#21	[REDACTED]	24 856
#22	[REDACTED]	11 267
#23	[REDACTED]	3 938
#24	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	184 246
#25	[REDACTED]	28 926
#26	[REDACTED]	7 333
#27	[REDACTED]	38 050
#28	[REDACTED]	33 585
#29	[REDACTED]	8 961
#30	[REDACTED]	4 438
#31	[REDACTED]	252
#32	[REDACTED]	18
#33	[REDACTED]	0
#34	[REDACTED]	437
#35	[REDACTED]	20
#36	[REDACTED]	16
#37	[REDACTED]	726
#38	[REDACTED]	1
#39	[REDACTED]	1 370
#40	[REDACTED] [REDACTED]	50 667

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#41	[REDACTED]	328
#42	[REDACTED]	88*

* w tym 2 artykuły, dla których nie podano w bazie miesiąca publikacji.

Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w I linii leczenia szpiczaka mnogiego w systemie bazy EMBASE (Ovid); dane na dzień 12.06.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	206 637
#2	[REDACTED]	43 923
#3	[REDACTED]	10 243
#4	[REDACTED]	1 211
#5	[REDACTED] [REDACTED]	6 086
#6	[REDACTED]	6 252
#7	[REDACTED]	172
#8	[REDACTED]	284
#9	[REDACTED]	12
#10	[REDACTED]	1 850
#11	[REDACTED]	1 261
#12	[REDACTED] [REDACTED]	5 888
#13	[REDACTED]	2 924
#14	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	67
#15	[REDACTED]	680
#16	[REDACTED]	4 476
#17	[REDACTED] [REDACTED]	29 355
#18	[REDACTED]	26 207
#19	[REDACTED]	15 245
#20	[REDACTED]	4 577
#21	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	251 788
#22	[REDACTED]	40 635

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#23	[REDACTED]	8 111
#24	[REDACTED]	81 416
#25	[REDACTED]	44 441
#26	[REDACTED]	48 028
#27	[REDACTED]	81 809
#28	[REDACTED]	331
#29	[REDACTED]	53
#30	[REDACTED]	0
#31	[REDACTED]	534
#32	[REDACTED]	30
#33	[REDACTED]	19
#34	[REDACTED]	764
#35	[REDACTED]	2
#36	[REDACTED]	1 857
#37	[REDACTED]	91 813
#38	[REDACTED]	1 211
#39	[REDACTED]	490

Tab. 62. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w I linii leczenia szpiczaka mnogiego w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 19.06.2012 r. (Issue 6 of 12, June 2012).

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	11 905
#2	[REDACTED]	6 118
#3	[REDACTED]	1 127
#4	[REDACTED]	2 495
#5	[REDACTED]	2 604
#6	[REDACTED]	1 629
#7	[REDACTED]	495
#8	[REDACTED]	77
#9	[REDACTED]	157
#10	[REDACTED]	53
#11	[REDACTED]	752

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#12	[REDACTED]	178
#13	[REDACTED]	2 965
#14	[REDACTED]	142
#15	[REDACTED]	229
#16	[REDACTED]	88
#17	[REDACTED]	699
#18	[REDACTED]	11 977
#19	[REDACTED]	2 250
#20	[REDACTED]	816
#21	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	34 253
#22	[REDACTED]	731
#23	[REDACTED]	7
#24	[REDACTED]	785
#25	[REDACTED]	1 406
#26	[REDACTED]	6
#27	[REDACTED]	4
#28	[REDACTED]	13
#29	[REDACTED]	1
#30	[REDACTED]	1
#31	[REDACTED]	56
#32	[REDACTED]	2
#33	[REDACTED]	0
#34	[REDACTED]	29
#35	[REDACTED]	0
#36	[REDACTED]	4
#37	[REDACTED] [REDACTED]	1 599
#38	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	49 42 1 1

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#39	[REDACTED]	0
	[REDACTED]	4
	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	0
	[REDACTED]	10
	[REDACTED]	8
	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	0
	[REDACTED]	0
	[REDACTED]	0
	[REDACTED]	1
	[REDACTED]	0

Tab. 63. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w I linii leczenia szpiczaka mnogiego w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 13.06.2012 r.

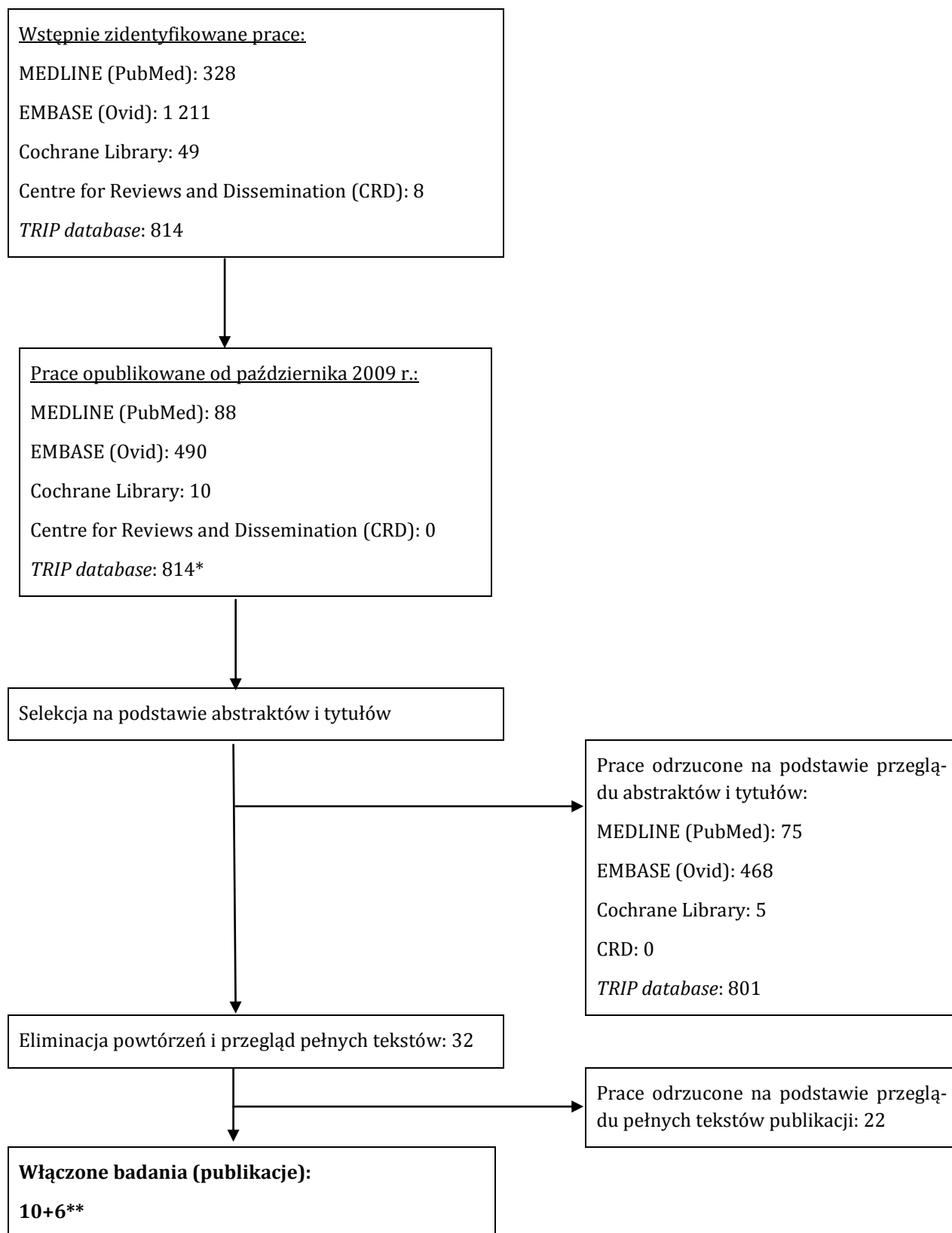
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	124
#2	[REDACTED]	4 331
#3	[REDACTED]	8
#4	[REDACTED]	0

Tab. 64. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w I linii leczenia szpiczaka mnogiego w systemie bazy *TRIP database*; dane na dzień 04.07.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	46 833
#2	[REDACTED]	2 130
#3	[REDACTED]	5 004
#4	[REDACTED]	9 186
#5	[REDACTED]	7 531
#6	[REDACTED]	4 895
#7	[REDACTED]	35
#8	[REDACTED]	12 367
#9	[REDACTED]	3 238
#10	[REDACTED]	1 215

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#11	[REDACTED]	1 632
#12	[REDACTED]	18 355
#13	[REDACTED]	537 562
#14	[REDACTED]	15 172
#15	[REDACTED]	83 274
#16	[REDACTED]	13 204
#17	[REDACTED]	1 406
#18	[REDACTED]	589
#19	[REDACTED]	1 837
#20	[REDACTED]	7 032
#21	[REDACTED]	3 359
#22	[REDACTED]	2 945
#23	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	133 045
#24	[REDACTED]	2 074
#25	[REDACTED]	158
#26	[REDACTED]	31
#27	[REDACTED]	178
#28	[REDACTED]	135
#29	[REDACTED]	45
#30	[REDACTED]	31
#31	[REDACTED]	0
#32	[REDACTED]	541
#33	[REDACTED]	21
#34	[REDACTED]	54
#35	[REDACTED]	24
#36	[REDACTED]	0
#37	[REDACTED]	120
#38	[REDACTED] [REDACTED]	2 404
#39	[REDACTED]	814

Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych na mHRPC leczonych wcześniej docetakselem (diagram QUOROM).



* brak ograniczenia czasowego;

** 6 prac (5 opublikowanych i 1 abstrakt) na podstawie raportu Picot 2011 obejmujących przeszukiwanie wymienionych baz od 1999 r. do grudnia 2009 r.

Tab. 65. Spis badań włączonych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
do grudnia 2009 (na podstawie Picot 2011)		
1	Gulbrandsen 2004	Gulbrandsen N, Hjermstad MJ, Wisloff F, Nordic Myeloma Study Group. Interpretation of quality of life scores in multiple myeloma by comparison with a reference population and assessment of the clinical importance of score differences. <i>Eur J Haematol</i> 2004;72(3):172–80.
2	Strasser-Weippl 2008	Strasser-Weippl K, Ludwig H. Psychosocial QOL is an independent predictor of overall survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma. <i>Eur J Haematol</i> 2008;81(5):374–9.
3	Van Agthoven 2004	Van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, Uyl-de Groot CA, van der Holt B, Lokhorst HM, 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 III study. <i>Eur J Cancer</i> 2004;40(8):1159–69.
4	Mujica-Mota 2004*	Mujica-Mota R, Bagust A, Haycox A, Dhawan R, Dubois D. Mapping health-related quality of life (HRQOL) measurements into generic utility measures (EQ-5D): a case study with bortezomib (VELCADE). <i>Value Health</i> 2004;7(6):683.
5	Slovacek 2008	Slovacek L, Slovackova B, Pavlik V, Hrstka Z, Macingova Z, Jebavy L, et al. Health-related quality of life in multiple myeloma survivors treated with high dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: a retrospective analysis. <i>Neoplasma</i> 2008;55(4):350–5.
6	Uyl-de Groot 2005	Uyl-de Groot CA, Buijt I, Gloudemans IJ, Ossenkoppele GJ, Berg HP, Huijgens PC. Health related quality of life in patients with multiple myeloma undergoing a double transplantation. <i>Eur J Haematol</i> 2005;74(2):136–43.
od października 2009 do czerwca 2011 (na podstawie przeprowadzonego przeglądu)		
kwestionariusz QLQ-C30 w docelowej populacji chorych		
7	Delforge 2012 (publikacja do VISTA)	Delforge M, Dhawan R, Robinson D Jr, Meunier J, Regnault A, Esseltine DL, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG, San Miguel JF. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with MPB vs. MP: results from the VISTA trial. <i>Eur J Haematol</i> . 2012;89(1):16-27.
8	Verelst 2011 (publikacja do HOVON 49)	Verelst SG, Termorshuizen F, Uyl-de Groot CA, Schaafsma MR, Ammerlaan AH, Wittebol S, Sinnige HA, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst HM, Sonneveld P, Wijermans PW; Dutch-Belgium Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). Effect of thalidomide with melphalan and prednisone on health-related quality of life (HRQoL) in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis in a randomized trial. <i>Ann Hematol</i> . 2011;90(12):1427-39.
9	Waage 2010 (NMSG)	Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, Dahl IM, Forsberg K, Gulbrandsen N, Haukås E, Hjertner O, Hjorth M, Karlsson T,

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Knudsen LM, Nielsen JL, Linder O, Mellqvist UH, Nesthus I, Rolke J, Strandberg M, Sørnbø JH, Wisløff F, Juliusson G, Turesson I; Nordic Myeloma Study Group. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. <i>Blood</i> . 2010;116(9):1405-12.
kwestionariusze generyczne, tj. EQ-5D, SF-36, VAS** w populacji chorych z MM niezależnie od otrzymanego leczenia		
- brak szczegółowych danych o populacji:		
10	Astolfi 2009 (SF-36)	Astolfi S, Scaramuzzo L, Logroscino CA. A minimally invasive surgical treatment possibility of osteolytic vertebral collapse in multiple myeloma. <i>Eur Spine J</i> . 2009 Jun;18 Suppl 1:115-21.
11	Chen 2012 (SF-36)	Chen LH, Hsieh MK, Niu CC, Fu TS, Lai PL, Chen WJ. Percutaneous vertebroplasty for pathological vertebral compression fractures secondary to multiple myeloma. <i>Arch Orthop Trauma Surg</i> 2012;132:759-64.
12	Etto 2011 (SF-36)	Etto LY, Morelli VM, Silva VC, Hungria VT, Ciconelli RM, Almeida MS, de Oliveira JS, Barros JC, Durie BG, Colleoni GW. Autologous stem cell transplantation improves quality of life in economically challenged, Brazilian multiple myeloma patients. <i>Clinics (Sao Paulo)</i> 2011;66(11):1855-9.
13	Qasim 2011 (QL-Index)	Qasim S, Saleem U, Ahmad B, Aziz MT, Qadir MI, Mahmood S, Shahzad K. Therapeutic efficacy and Pharmacoeconomics evaluation of pamidronate versus zoledronic acid in multiple myeloma patients. <i>Journal of Applied Pharmacy</i> 2011;4(3):438-52.
14	Tamburrelli 2012 (VAS)	Tamburrelli FC, Proietti L, Scaramuzzo L, De Stefano V, Logroscino CA. Bisphosphonate therapy in multiple myeloma in preventing vertebral collapses: preliminary report. <i>Eur Spine J</i> 2012;21(1):141-5.
15	Zou 2010 (SF-36)	Zou J, Mei X, Gan M, Yang H. Kyphoplasty for spinal fractures from multiple myeloma. <i>J Surg Oncol</i> . 2010;102(1):43-7.
- niewłaściwa populacja chorych		
16	Kvam 2011 (EQ-5D, 15D)	Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F. Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. <i>Eur J Haematol</i> 2011;87(4):330-7.

* abstrakt włączony w ramach analizy Picot 2011; w przeglądzie przeprowadzonym w ramach niniejszego raportu włączano jedynie pełne publikacje;

** w odniesieniu do jakości życia (nie uwzględniono badań ze skalą VAS użytą wyłącznie do oceny bólu).

Tab. 66. Spis badań wykluczonych.





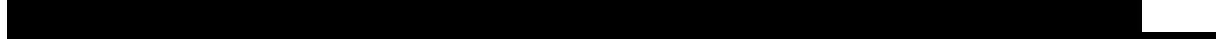


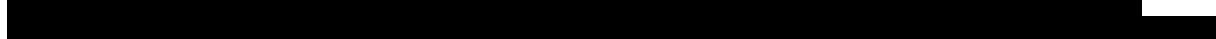

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	<p>Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst H, Sonneveld P; Dutch-Belgium Cooperative Group HOVON. Phase III study of the value of Thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. <i>J Clin Oncol.</i> 2010;28(19):3160-6.</p>	<p>brak wyników dotyczących jakości życia (przedstawiono je w osobnej publikacji Verelst 2011)</p>
2	<p>Frödin U, Börjeson S, Lyth J, Lotfi K. A prospective evaluation of patients' health-related quality of life during auto-SCT: a 3-year follow-up. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2011;46(10):1345-52.</p> <p>Hjorth M, Hjertner O, Knudsen LM, Gulbrandsen N, Holmberg E, Pedersen PT, Andersen NF, Andréasson B, Billström R, Carlson K, Carlsson MS, Flogegård M, Forsberg K, Gimsing P, Karlsson T, Linder O, Nahi H, Othzén A, Swedin A; for the Nordic Myeloma Study Group (NMSG). Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. <i>Eur J Haematol</i> 2012;88(6):485-496.</p> <p>Kvam AK, Wisløff F, Fayers PM. Minimal important differences and response shift in health-related quality of life; a longitudinal study in patients with multiple myeloma. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2010;8:79.</p> <p>Kvam AK, Fayers P, Wisloff F. What changes in health-related quality of life matter to multiple myeloma patients? A prospective study. <i>Eur J Haematol</i> 2010;84(4):345-53.</p> <p>Persoon S, Kersten MJ, Chinapaw MJ, Buffart LM, Burghout H, Schep G, Brug J, Nollet F. Design of the EXercise Intervention after Stem cell Transplantation (EXIST) study: a randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of an individualized high intensity physical exercise program on fitness and fatigue in patients with multiple myeloma or (non-) Hodgkin's lymphoma treated with high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. <i>BMC Cancer</i> 2010;10:671.</p>	<p>zastosowany kwestionariusz specyficzny dla choroby (EOTRC-QLQ-C30) w niewłaściwej populacji chorych</p>
3	<p>Gimsing P, Carlson K, Turesson I, Fayers P, Waage A, Vangsted A, Mylin A, Gluud C, Juliusson G, Gregersen H, Hjorth-Hansen H, Nesthus I, Dahl IM, Westin J, Nielsen JL, Knudsen LM, Ahlberg L, Hjorth M, Abildgaard N, Andersen NF, Linder O, Wisløff F. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol.</i></p>	<p>kwestionariusz specyficzny dla choroby (EOTRC-QLQ-C30), nie podano oddzielnie wyników dot. QoL dla chorych niekwalifikujących się do terapii wysokodawkowej i z planowanym leczeniem w wysokich dawkach</p>

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
4	<p>2010;11(10):973-82.</p> <p>Deschler B, Binek K, Ihorst G, Marks R, Wäsch R, Bertz H, Finke J. Prognostic factor and quality of life analysis in 160 patients aged > or =60 years with hematologic neoplasias treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2010;16(7):967-75.</p> <p>Green CR, Hart-Johnson T. Cancer pain: an age-based analysis. <i>Pain Med</i> 2010;11(10):1525-36.</p> <p>Green CR, Hart-Johnson T, Loeffler DR. Cancer-related chronic pain: examining quality of life in diverse cancer survivors. <i>Cancer</i> 2011;117(9):1994-2003.</p> <p>Mols F, Thong MS, van de Poll-Franse LV, Roukema JA, Denollet J. Type D (distressed) personality is associated with poor quality of life and mental health among 3080 cancer survivors. <i>J Affect Disord</i> 2012;136(1-2):26-34.</p> <p>Wong FL, Francisco L, Togawa K, Bosworth A, Gonzales M, Hanby C, Sabado M, Grant M, Forman SJ, Bhatia S. Long-term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality-of-life concerns. <i>Blood</i> 2010;115(12):2508-19.</p>	brak oddzielnych wyników dla MM
5	<p>Mühlbacher AC, Nübling M. Analysis of physicians' perspectives versus patients' preferences: direct assessment and discrete choice experiments in the therapy of multiple myeloma. <i>Eur J Health Econ</i> 2011;12(3):193-203.</p>	brak użycia zwalidowanego kwestionariusza, niewłaściwa populacja
6	<p>La Maida GA, Giarratana LS, Acerbi A, Ferrari V, Mineo GV, Misaggi B. Cement leakage: safety of minimally invasive surgical techniques in the treatment of multiple myeloma vertebral lesions. <i>Eur Spine J</i> 2012;21(Suppl1):61-8.</p>	brak wyników dotyczących jakości życia
7	<p>Priscilla D, Hamidin A, Azhar MZ, Noorjan K, Salmiah MS, Bahariah K. The Socio-Demographic and Clinical Factors Associated with Quality of Life among Patients with Haematological Cancer in a Large Government Hospital in Malaysia. <i>Malays J Med Sci</i> 2011;18(3):49-56.</p>	kwestionariusz specyficzny dla choroby (EOTRC QLQ-C30); brak informacji, czy (i jakie) było wcześniej stosowane leczenie
8	<p>Ludwig H, Adam Z, Tóthová E, Hajek R, Labar B, Egyed M, Spicka I, Gisslinger H, Drach J, Kuhn I, Hinke A, Zojer N. Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with myeloma. <i>Haematologica</i> 2010;95(9):1548-54.</p> <p>Pozzi S, Marcheselli R, Falorio S, Masini L, Stelitano C, Falcone A, Quarta G, Ponchio L, Pitini V, Luminari S, Baldini L; Gruppo Italiano Studio Linfomi (GISL). Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw: A long-term follow-up of a series of 35 cases observed by GISL and evaluation of its frequency over time. <i>Am J Hematol</i> 2009;84(12):850-2.</p>	nie podano nazwy kwestionariusza
9	<p>Schaar CG, Kluin-Nelemans HC, Te Marvelde C, le Cessie S,</p>	zastosowano kwestionariusz specyficz-

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Breed WP, Fibbe WE, van Deijk WA, Fickers MM, Roozen- daal KJ, Wijermans PW; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group HOVON. Interferon-alpha as mainte- nance therapy in patients with multiple myeloma. <i>Ann Oncol.</i> 2005;16(4):634-9.	ny (<i>the Rotterdam Symptom Checklist</i>) w niewłaściwej populacji
10	Sirohi B, Powles R, Lawrence D, Treleaven J, Kulkarni S, Leary A, Rudin C, Horton C, Morgan G. An open, random- ized, controlled, phase II, single centre, two-period cross- over study to compare the quality of life and toxicity expe- rienced on PEG interferon with interferon-alpha2b in pa- tients with multiple myeloma maintained on a steady dose of interferon-alpha2b. <i>Ann Oncol.</i> 2007 Aug;18(8):1388- 94.	zastosowany kwestionariusz specyficz- ny dla choroby (EOTRC-QLQ-C30) w niewłaściwej populacji chorych
11	Straus DJ, Testa MA, Sarokhan BJ, Czuczman MS, Tulpule A, Turner RR, Riggs SA. Quality-of-life and health benefits of early treatment of mild anemia: a randomized trial of epo- etin alfa in patients receiving chemotherapy for hemato- logic malignancies. <i>Cancer.</i> 2006 Oct 15;107(8):1909-17.	kwestionariusz specyficzny (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia</i>), brak oddzielnych wyników dla chorych z MM, brak informacji, czy (i jakie) było wcześniej stosowane leczenie
12	He Y, Wheatley K, Glasmacher A, Ross H, Djulbegovic B. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. <i>Cochrane Haematological Malignancies Group</i> 2009. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark O, Miladinovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B. Bisphospho- nates in multiple myeloma: a network meta-analysis. <i>Cochrane Haematological Malignancies Group</i> 2012.	brak wyników dotyczących jakości życia

Spis tabel

Tab. 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego w schemacie PICO.	12
Tab. 2. Ocena skuteczności MPT vs MPB na podstawie porównania pośredniego w oparciu o wyniki [REDACTED]	16
Tab. 3. Ocena bezpieczeństwa MPT vs MPB na podstawie porównania pośredniego w oparciu o wyniki [REDACTED]	17
Tab. 4. Podsumowanie parametrów skuteczności użytych w modelu ekonomicznym.....	27
Tab. 5. Schematy dawkowania talidomidu, melfalanu i prednizonu w ramach randomizowanych badań klinicznych.....	28
Tab. 6. Schematy dawkowania talidomidu, melfalanu i prednizonu.	30
Tab. 7. Schematy dawkowania bortezomibu, melfalanu i prednizonu w ramach randomizowanego badania VISTA.....	30
Tab. 8. Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego w cyklu.*	32
Tab. 9. Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego w cyklu.	33
Tab. 10. Oszacowanie kosztu jednostkowego talidomidu.	35
Tab. 11. Koszty jednostkowe chemioterapii, tj. talidomidu, melfalanu i prednizonu oraz bortezomibu (PLN/mg).....	36
Tab. 12. Koszty 1 cyklu chemioterapii, tj. talidomidu, melfalanu i prednizonu (PLN).....	37
[REDACTED]	
Tab. 14. Koszty leczenia DN (perspektywa NFZ/perspektywa łączna; PLN). MPT.....	39
Tab. 15. Koszty leczenia DN (perspektywa NFZ/perspektywa łączna; PLN). MP.....	40
Tab. 16. Koszty standardowego monitorowania chorego (perspektywa NFZ/perspektywa łączna; PLN).	41
Tab. 17. Wartości użyteczności dla stanów zdrowia użyte w modelu ekonomicznym.	42
Tab. 18. Wartości użyteczności dla DN i oszacowane względna redukcja w porównaniu z wartościami początkowymi.....	44
Tab. 19. Czas trwania zdarzeń niepożądanych i redukcja względna użyteczności.	45
Tab. 20. Sposób szacowania całkowitego względnego zmniejszenia użyteczności z powodu DN.....	46
Tab. 21. Zestawienie parametrów klinicznych i kosztowych zastosowanych w scenariuszu podstawowym.....	47
Tab. 22. Wyniki analiz ekonomicznych dotyczących stosowania talidomidu w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej na podstawie raportów oceny technologii medycznych.	51
Tab. 23. Wartości użyteczności użyte w modelu.	54
Tab. 24. Badania dotyczące wartości użyteczności w leczeniu szpiczaka mnogiego.	55
Tab. 25. Wyniki zakwalifikowanych badań.....	59
Tab. 26. Parametry badane w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości.	63
Tab. 27. Porównanie wyjściowych parametrów klinicznych.	66
Tab. 28. Wyniki kliniczne.....	67
Tab. 29. Wyniki kosztowe. Perspektywa NFZ.	67

Tab. 30. Wyniki kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności. Perspektywa NFZ.....	68
Tab. 31. MPT vs MPB - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ.	70
Tab. 32. Oszacowanie ceny progowej przy progu opłacalności 99 543 PLN/QALY lub LYG. Perspektywa NFZ.	71
	72
Tab. 34. Wyniki kosztowe. Perspektywa łączna NFZ i chorego.....	73
Tab. 35. Wyniki kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności. Perspektywa łączna NFZ i chorego.....	73
Tab. 36. MPT vs MPB - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Perspektywa łączna NFZ i chorego.....	75
Tab. 37. Oszacowanie ceny progowej przy progu opłacalności 99 543 PLN/QALY lub LYG. Perspektywa łączna NFZ i chorego.....	77
	77
Tab. 39. Analiza minimalizacji kosztów - zestawienie kosztów dziennej terapii talidomidem i bortezomibem.	79
Tab. 40. MPT vs MPB – analiza minimalizacji kosztów. Wyniki.	80
Tab. 41. MPT vs MPB – analiza minimalizacji kosztów. Różnica kosztów (wartości ujemne oznaczają oszczędności związane ze stosowaniem MPT zamiast MPB).....	82
Tab. 42. Analiza minimalizacji kosztów - zestawienie kosztów dziennej terapii talidomidem i bortezomibem.	83
	
	
	
	
	
	
	
Tab. 49. Koszty jednostkowe (z perspektywy NFZ i perspektywy łącznej) i zużycie leków w ramach profilaktyki VTE i leczenia DN.	110
Tab. 50. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów innych niż leki (tj. hospitalizacje i wizyty) w ramach profilaktyki VTE i leczenia DN.....	113
Tab. 51. Koszty jednostkowe i zużycie zasobów w ramach standardowego monitorowania chorych.*	115
Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla talidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 12.06.2012 r.	116
Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla talidomidu w systemie bazy EMBASE (Ovid); dane na dzień 12.06.2012 r.	117
Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla talidomidu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 12.06.2012 r. (Issue 5 of 12, May 2012).....	118
Tab. 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla talidomidu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 13.06.2012 r.	119

Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla talidomidu w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 13.06.2012 r.....	119
Tab. 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla talidomidu w systemie bazy <i>TRIP database</i> ; dane na dzień 04.07.2012 r.....	119
Tab. 58. Spis badań włączonych.	121
Tab. 59. Spis badań wykluczonych.	122
Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w I linii leczenia szpiczaka mnogiego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 12.06.2012 r.....	122
Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w I linii leczenia szpiczaka mnogiego w systemie bazy EMBASE (Ovid); dane na dzień 12.06.2012 r....	124
Tab. 62. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w I linii leczenia szpiczaka mnogiego w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 19.06.2012 r. (Issue 6 of 12, June 2012).	125
Tab. 63. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w I linii leczenia szpiczaka mnogiego w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 13.06.2012 r.	127
Tab. 64. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności w I linii leczenia szpiczaka mnogiego w systemie bazy <i>TRIP database</i> ; dane na dzień 04.07.2012 r.....	127
Tab. 65. Spis badań włączonych.	130
Tab. 66. Spis badań wykluczonych.	132

Spis ilustracji

Ryc. 1. Schemat struktury modelu.....	23
<hr/>	
Ryc. 3. MPT vs MPB - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ.....	71
Ryc. 4. MPT vs MPB - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Perspektywa łączna NFZ i chorego.....	76
Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla talidomidu (diagram QUOROM).....	120
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych na mHRPC leczonych wcześniej docetakselem (diagram QUOROM).....	129

Piśmiennictwo

¹ The National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE recommends thalidomide and bortezomib for multiple myeloma.

<http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/MultipleMyelomaThalidomideAndBortezomib.jsp> [stan na 11.06.2012 r.].

² Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillerme G, Chateix C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. Oct 6 2007;370(9594):1209–1218.

³ Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, Dib M, Guillerme G, Salles B, Eschard JP, Lenain P, Casassus P, Azais I, Decaux O, Garderet L, Mathiot C, Fontan J, Lafon I, Virion JM, Moreau P. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. Aug 1 2009;27(22):3664-3670.

⁴ Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, Cangialosi C, Grasso M, Roscini F, Galli M, Catalano L, Zamagni E, Petrucci MT, De Stefano V, Ceccarelli M, Ambrosini MT, Avonto I, Falco P, Ciccone G, Liberati AM, Musto P, Boccadoro M. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. Mar 11 2006;367(9513):825–831.

⁵ Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, Montanaro M, Ria R, Capaldi A, Zambello R, Benevolo G, Derudas D, Dore F, Cavallo F, Gay F, Falco P, Ciccone G, Musto P, Cavo M, Boccadoro M. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. Oct 15 2008;112(8):3107-3114.

⁶ San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Velcade plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2008;359:906-917.

⁷ Wijermans P, Schaafsma M, van Norden Y. Melphalan + prednisone vs melphalan + prednisone + thalidomide in induction therapy for multiple myeloma in elderly patients: first interim results of the dutch cooperative group HOVON. *Haematologica* 2008;93(suppl 1):178,abstr.0440.

⁸ Waage A, Gimsing P, Juliusson G, Waage A, Gimsing P, Juliusson G. Melphalan-prednisone-thalidomide (MP-T) to newly diagnosed patients with multiple myeloma: a placebo controlled randomized phase 3 trial. Abstract and slide presentation ASH 2007. *Blood* 2007;110(11):abstr.78.

⁹ Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst H, Sonneveld P; Dutch-Belgium Cooperative

Group HOVON. Phase III study of the value of Thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3160-6.

¹⁰ Verelst SG, Termorshuizen F, Uyl-de Groot CA, Schaafsma MR, Ammerlaan AH, Wittebol S, Sinige HA, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst HM, Sonneveld P, Wijermans PW; Dutch-Belgium Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). Effect of thalidomide with melphalan and prednisone on health-related quality of life (HRQoL) in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis in a randomized trial. *Ann Hematol.* 2011;90(12):1427-39.

¹¹ Sacchi S, Marcheselli R, Lazzaro A, Morabito F, Fragasso A, Di Renzo N, Balleari E, Neri S, Quarta G, Ferrara R, Vigliotti ML, Polimeno G, Musto P, Consoli U, Zoboli A, Buda G, Pastorini A, Masini L. A randomized trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(10):1942-8.

¹² Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.

¹³ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa, kwiecień 2009 [stan na 08.06.2012 r.].

¹⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
[stan na 09.05.2012 r.].

¹⁵ Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010.. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.

¹⁶ Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytowy i inne dyskrazje plazmocytowe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Zalecenia 2009. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [stan na 07.05.2012 r.].

¹⁷ Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, Dahl IM, Forsberg K, Gulbrandsen N, Haukås E, Hjertner O, Hjorth M, Karlsson T, Knudsen LM, Nielsen JL, Linder O, Mellqvist UH, Nesthus I, Rolke J, Strandberg M, Sørnbø JH, Wisløff F, Juliusson G, Tureson I; Nordic Myeloma Study Group. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood.* 2010;116(9):1405-12.

¹⁸ Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, Ozdogu H, Aydogdu I, Konuk N, Sucak G, Kaygusuz I, Karakus S, Kaya E, Ali R, Gulbas Z, Ozet G, Goker H, Undar L. Addition of thalidomide to oral mel-

phalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* 2011;86(1):16-22.

¹⁹ Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Rekomendowane schematy terapeutyczne. MPT (Melfalan, Prednison, Talidomid. <http://www.ihit.waw.pl/mpt-melfalan-prednison-talidomid.html> [stan na 03.07.2012 r.].

²⁰ EMA. Thalidomide Celgene: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf [stan na 29.06.2012 r.].

²¹ EMA. Velcade: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf [stan na 29.06.2012 r.].

²² Celgene Ltd. Clinical Study Report IFM 99-06 (CSR No THA-CSR-002). 2006. Dane nieopublikowane.

²³ Indeks Leków Medycyny Praktycznej, <http://indeks.mp.pl/> [stan na 09.07.2012 r.].

²⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&mt=&my=0&ma=020309> [stan na 01.07.2012 r.].

²⁵ Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood* 2003;101(6):2144-51.

²⁶ Van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, Uyl-de Groot CA, van der Holt B, Lokhorst HM, Sonneveld P. 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 III study. *Eur J Cancer* 2004;40(8):1159-69.

²⁷ Ossa DF, Briggs A, McIntosh E, Cowell W, Littlewood T, Sculpher M. Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. *Pharmacoeconomics* 2007;25(3):223-37.

²⁸ Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;95(6):83-690.

²⁹ Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, Engelgau MM, Kaplan RM, Herman WH. Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(12):2238-43.

³⁰ Mathias SD, Prebil LA, Putterman CG, Chmiel JJ, Throm RC, Comerota AJ. A health-related quality of life measure in patients with deep vein thrombosis: a validation study. *Drug Information Journal* 1999;33:1173-87.

- ³¹ Khanna S, Pal H, Pandey RM, Handa R. The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(12):36-1540.
- ³² Cykert S, Joines JD, Kissling G, Hansen CJ. Racial differences in patients' perceptions of debilitated health states. *J Gen Intern Med* 1999;14(4):217-22.
- ³³ Rublee D, Opal SM, Schramm W, Keinecke HO, Knaub S. Quality of life effects of antithrombin III in sepsis survivors: results from the KyberSept trial [ISRCTN22931023]. *Crit Care* 2002;6(4):349-56.
- ³⁴ Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of life in childhood migraines: clinical impact and comparison to other chronic illnesses. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):e1-5.
- ³⁵ Coplan PM, Schmader K, Nikas A, Chan IS, Choo P, Levin MJ, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain* 2004;5(6):344-56.
- ³⁶ Hornberger J, Robertus K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Ann Intern Med* 2006;145(5):317-25.
- ³⁷ Wilson TR, Alexander DJ, Kind P. Measurement of health-related quality of life in the early follow-up of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49(11):1692-702.
- ³⁸ Jamieson MJ, Jamieson C. Ambulatory blood pressure in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2001;31(Suppl.2):18-25.
- ³⁹ CEA. Cost-effectiveness Analysis Registry. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> [stan na 21.05.2012 r.].
- ⁴⁰ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [stan na 17.05.2012 r.].
- ⁴¹ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- ⁴² National Institute for Health and Clinical Excellence. Multiple myeloma (first line) - bortezomib and thalidomide . <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byId&o=11870&history=t> [stan na 15.06.2012 r.].
- ⁴³ McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. *Value Health* 2009;12(1):167-71.
- ⁴⁴ Komunikat w sprawie obowiązującej wysokości prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <http://aotm.gov.pl/index.php?id=560> [stan na 18.05.2012 r.].
- ⁴⁵ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 14 maja 2012 r. w sprawie pierwszego szacunku wartości produktu krajowego brutto w 2011 r. <http://monitorpolski.gov.pl/MP/2012/317/1> [stan na 01.07.2012 r.].

⁴⁶ GUS. Wyniki Narodowego Spisu Powszechnego Ludności i Mieszkań 2011. Podstawowe informacje o sytuacji demograficzno-społecznej ludności Polski oraz zasobach mieszkaniowych http://www.stat.gov.pl/gus/5840_12766_PLK_HTML.htm [stan na 01.07.2012 r.].

⁴⁷ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011.

⁴⁸ Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Rekomendacje IHiT. Szpiczak plazmocytowy. Postępowanie. <http://www.ihit.waw.pl/postepowanie.html> [stan na 01.07.2012 r.].