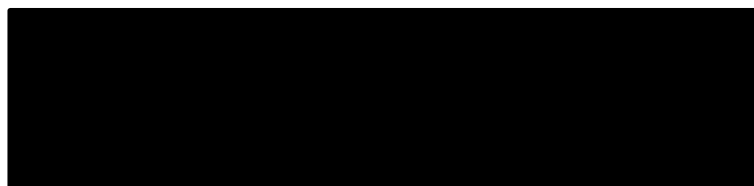


**Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu
z deksametazonem w leczeniu chorych
ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu
wcześniejszego leczenia**

Analiza ekonomiczna



maj 2013

Autorzy raportu:

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

Adres do korespondencji:

[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] Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza ekonomiczna. [REDACTED], maj 2013.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania lenalidomidu (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [REDACTED] w porównaniu ze stosowaniem deksametazonu w monoterapii.

[REDACTED]

[REDACTED]

Strategia analityczna

W analizie kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez producenta leku, który został pozytywnie zweryfikowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w ramach raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej w lutym 2013 roku (Raport nr: AOTM-OT-431-3/2012 „Podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia”). W modelu zaadaptowanym do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia zaktualizowano wyceny procedur i koszty substancji czynnych. Zastosowany model pozwala na modelowanie długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u chorych [REDACTED]

[REDACTED]

Struktura i parametry analizy

W celu ekonomicznej oceny stosowania lenalidomidu w Polsce w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim [REDACTED], zastosowano model symulacji zdarzeń dyskretnych (DES). Parametry modelu DES były oparte na danych z badań klinicznych, opublikowanych danych literaturowych, wewnętrznych danych Wnioskodawcy oraz danych uzyskanych od klinicystów (m.in. danych dotyczących zużycia zasobów medycznych).

Miarą kosztów były koszty opieki zdrowotnej specyficzne dla polskiego systemu ochrony zdrowia (aktualny na maj 2013), przy koszcie lenalidomidu za 1 opakowanie handlowe, czyli 21 kapsułek po 25 mg, 15 mg, 10 mg, 5 mg lenalidomidu odpowiednio na poziomie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wnioski

[Redacted]

[Redacted]

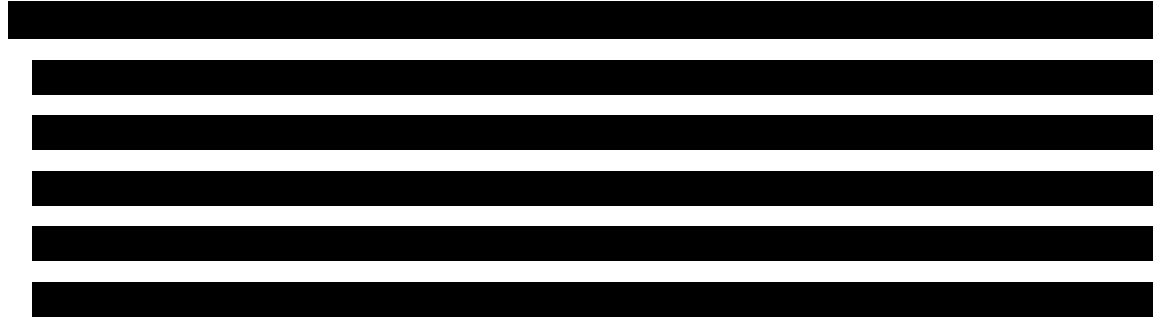
[Redacted]

Słowa kluczowe

lenalidomid, szpiczak mnogi, analiza ekonomiczna

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	7
Spis treści	8
Skróty i akronimy	11
1 Cel raportu	13
2 Strategia analityczna	14
3 Perspektywa	16
4 Horyzont czasowy	17
5 Technika analityczna	18
6 Model ekonomiczny	19
6.1 Opis modelu	20
6.2 Struktura modelu	23
6.3 Założenia modelu	25
6.4 Parametry	27
6.4.1 Charakterystyka wyjściowa pacjentów	27
6.4.2 Skuteczność	28
6.4.3 Działania niepożądane	31
6.4.4 Użyteczność	34
6.4.5 Dawkowanie	34
6.4.6 Zużycie zasobów	36
6.4.7 Koszty	37
6.4.7.1 Koszty terapii	37
6.4.7.2 Koszt podania leków	41
6.4.7.3 Koszt leczenia działań niepożądanych	42
6.4.7.4 Koszt standardowego monitorowania chorego	56
6.4.8 Podsumowanie parametrów	57
6.5 Dyskontowanie	58



12.3 Działania niepożądane.....118

12.4 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....119

12.5 Przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia w docelowej populacji chorych126

12.6 Wyniki symulacji.....136

Spis tabel.....140

Spis ilustracji.....143

Piśmiennictwo144

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
D	deksametazon
DES	symulacja zdarzeń dyskretnych (ang. <i>discrete event simulation</i>)
DN	działanie niepożądane
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i>)
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
j.m.	jednostka międzynarodowa
LD	lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MP	melfalan w skojarzeniu z prednizonem
■	■
MZ	Minister Zdrowia
NE	pacjenci nie do oceny (ang. <i>non-evaluable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PPS	przeżycie po progresji choroby (ang. <i>post progression survival</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)



QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
SD	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)

1 Cel raportu

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania lenalidomidu (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [REDACTED] w porównaniu ze stosowaniem deksametazonu w monoterapii.

Lenalidomid jest dostępny w Polsce od 2008 r.¹ [REDACTED]

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

Tabela 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego w schemacie PICO.

populacja (P)	chorzy z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim [REDACTED]
interwencja (I)	lenalidomid (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem
komparator (C)	deksametazon w wysokich dawkach
perspektywa	<ul style="list-style-type: none">• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia;• połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego
horyzont czasowy	dożywotni horyzont analizy (30 lat)
parametry	<ul style="list-style-type: none">• skuteczność i bezpieczeństwo: [REDACTED]• użyteczność stanów zdrowia• koszty: bezpośrednie koszty medyczne ustalone na podstawie badania ankietowego skierowanego do polskich specjalistów w dziedzinie hematologii
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*).

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

2 Strategia analityczna

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
- na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
- na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.²

Ze względu na przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego niż w dostępnych badaniach klinicznych, w analizie kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano podejście oparte na modelowaniu. Zaadaptowano model zdarzeń dyskretnych, wykonany przez ██████████, dotyczący stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu ze stosowaniem deksametazonu w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim ██████████

Zastosowany model jest zaadaptowaną do warunków polskich wersją modelu przedstawionego m.in. NICE, SMC i AWMSG, opartego na symulacji zdarzeń dyskretnych (zdarzeń na poziomie pacjenta).

Model pozwala na modelowanie długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz współczynników kosztów-użyteczności i współczynników kosztów-efektywności stosowanych terapii w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Parametry pierwotnego modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę oparto o ██████████. Przy ustaleniu wag użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu korzystano z ██████████

Model ekonomiczny dostarczony przez Wnioskodawcę został wstępnie zaadaptowany do warunków polskich ██████████ na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród pięciu specjalistów z dziedziny hematologii.

Niniejszy model został pozytywnie zweryfikowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w ramach raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej w lutym 2013 roku (Raport nr: AOTM-OT-431-3/2012 „Podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia”) i był podstawą do wydania rekomendacji z dnia 25 lutego 2013 r., zgodnie z którą Rada Przejrzystości i Prezes AOTM nie rekomendują usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych

w ramach chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia” pod warunkiem obniżenia ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.^{7,8}

Aktualne zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich aktualnych danych kosztowych (parametry kosztowe zostały oszacowane przez dwoje analityków ██████████), weryfikacji założeń i struktury modelu w obecnych polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności.

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



3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; wersja 2.1)² oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) ws minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych⁹ „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.

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, ze względu na wiek chorych (większość powyżej 60 lat) i brak danych.

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^{10,11}) w analizie kosztów-użyteczności założono arbitralnie horyzont czasowy wynoszący 30 lat (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),
- 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 lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i deksametazonem w monoterapii w analizie efektywności klinicznej (patrz: ██████████
Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Analiza kliniczna. ██████████, maj 2013.).

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

Model ekonomiczny wykorzystany w niniejszej analizie ekonomicznej opisano w oparciu o [REDACTED]

Obecnie większość modeli wykorzystuje technikę symulacji kohortowej, w której cała populacja pacjentów określona jest poprzez wartości średnie dla charakterystyki wyjściowej, efektów zdrowotnych oraz kosztów. Takie podejście nie pozwala jednak uchwycić różnic w skuteczności terapii pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Dostępne dane, w tym dane z badań klinicznych, wyraźnie wskazują, że przebieg choroby różni się u konkretnych osób, nawet w ramach tego samego schematu leczenia. Różnice te zależą od wielu czynników, m.in. charakterystyki pacjentów i historii przebiegu choroby. W celu lepszego odzwierciedlenia obserwowanego stanu zdrowia pacjenta istotne jest wykorzystanie w modelu informacji z poziomu pacjenta.

W symulacji przeprowadzanej z poziomu pacjenta, stany zdrowotne określone są jako zdarzenia (np. odpowiedź na leczenie, progresja choroby, zgon, działania niepożądane), które nie wykluczają się wzajemnie (np. pacjent może odpowiedzieć na leczenie i doświadczyć działań niepożądanych w tym samym czasie), za wyjątkiem stanu „zgon”, który jest stanem pochłaniającym. Model rozważa wpływ tych zdarzeń (np. progresji choroby) na zdrowie pacjentów i innych elementów, takich jak zużycie zasobów. Podejście takie umożliwia opracowanie bardziej realistycznego modelu, który pozwala uniknąć nadmiernego uproszczenia wymaganego w kohortowym modelu Markowa:

- Wprowadzenie założenia braku pamięci (ang. *memory-less assumption*) jest w niniejszym modelu nieuzasadnione, ponieważ wiązałoby się to z pominięciem znaczenia przebiegu choroby u poszczególnych pacjentów. W przypadku szpiczaka mnogiego historia kliniczna jest bardzo ważna, ponieważ wpływa na przebieg choroby i sposób leczenia (np. wcześniej stosowane terapie wpływają na wybór przyszłych metod leczenia).
- W symulacji zdarzeń dyskretnych nie ustala się długości cykli, dlatego w modelu nie ma potrzeby wprowadzania korekty połowy cyklu. Sposób leczenia i przebieg choroby są przedstawiane bardziej szczegółowo w odniesieniu do konkretnych zdarzeń, których skutki mogą być uwzględnione bezpośrednio w czasie takiego zdarzenia, unikając sztucznych założeń dotyczących czasu ich wystąpienia oraz ich następstw.
- Zdarzenia w modelu mogą występować razem w odpowiednich sekwencjach i czasie. Na przykład progresja choroby i zgon mogą nastąpić w tym samym dniu.
- Pacjenci mogą znajdować się w wielu stanach jednocześnie. W ten sposób, pacjent w tym samym czasie może być w trakcie leczenia, mogą u niego wystąpić przewlekłe powikłania oraz stabilizacja choroby.

-
- Właściwe postępowanie z ryzykiem konkurencyjnym (ang. *competing risks*) jest uproszczone z powodu braku ograniczenia "jedno przejście na cykl" (pacjent może znajdować się w różnych stanach jednocześnie).

6.1 Opis modelu

Skonstruowany model jest modelem zdarzeń dyskretnych (ang. *discrete event simulation*, DES), który zamiast danych zbiorczych dotyczących całej populacji wykorzystuje informacje z poziomu pacjenta. Model prognozuje przebieg choroby po włączeniu do leczenia pacjentów,

[Redacted text block]

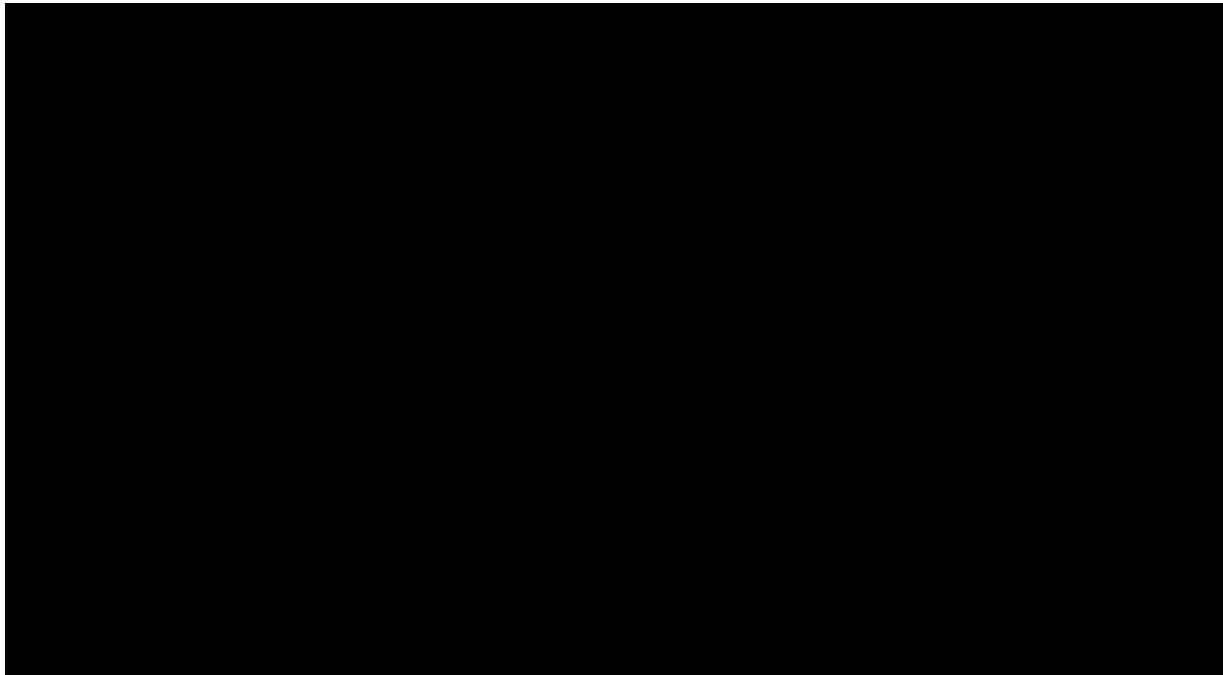
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 1. Modelowany efekt leczenia.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Symulacja przeprowadzana została w programie Microsoft Office Excel 2003.

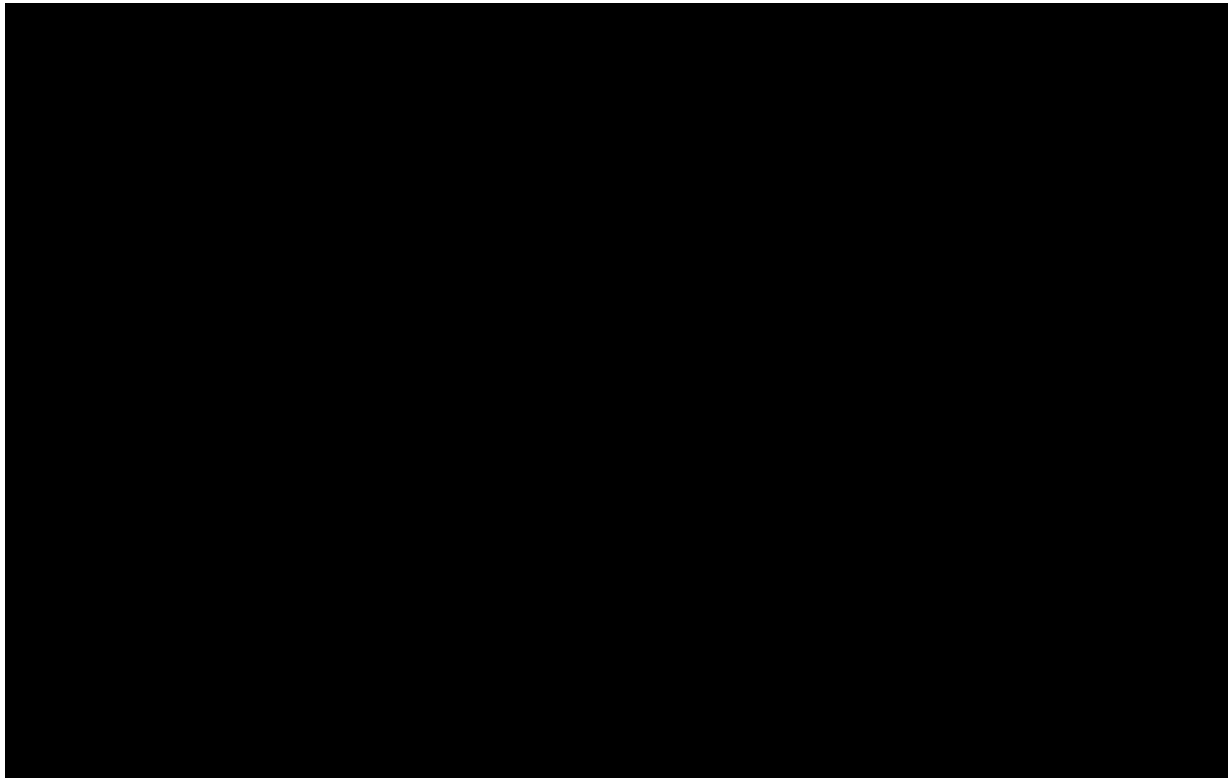
6.2 Struktura modelu

Wykorzystanie rzeczywistych profili pacjentów pozwala na modelowanie choroby i efektów leczenia z większą dokładnością i mniejszą liczbą założeń, niż byłoby to konieczne w przypadku modelu kohortowego. Wszystkie informacje związane z leczeniem (np. czas wystąpienia odpowiedzi, czas do progresji choroby) w profilu są przypisane do każdego pacjenta, którego dane wykorzystane są w procesie symulacji. Model uwzględnia zatem dane o przebiegu choroby każdego pacjenta biorącego udział w badaniach klinicznych lenalidomidu, co zapewnia automatyczne wprowadzenie obserwowanych korelacji pomiędzy parametrami.

[Redacted text block]

Przebieg szpiczaka mnogiego jest różny u każdego z pacjentów nawet w sytuacji, gdy poddani są oni takiemu samemu schematowi leczenia. Zastosowana w analizie struktura modelu jest najbardziej odpowiednią ze względu na specyfikę danych oraz dynamikę tej choroby.

Rysunek 2. Schemat modelu leczenia szpiczaka mnogiego lenalidomidem.



Model uogólnia przebieg choroby uwzględniając tylko najważniejsze etapy, takie jak



Model uwzględnia efekty kliniczne, które brane są również pod uwagę w badaniach klinicznych, takie jak



W analizie uwzględniono dodatkowo koszty związane z monitorowaniem pacjentów oraz zużycie zasobów związane z leczeniem działań niepożądanych.

W modelach opartych na symulacji zdarzeń dyskretnych nie rozpatruje się kwestii długości cykli jak również nie ma potrzeby przeprowadzania korekty połowy cyklu, ponieważ wszystkie zdarzenia mogą mieć miejsce w dowolnym momencie modelu a konsekwencje zdrowotne modelowane są w chwili wystąpienia konkretnego zdarzenia.

6.4 Parametry

W niniejszym rozdziale opisano parametry wykorzystane w modelu, dotyczące:

- charakterystyki wyjściowej pacjentów,
- skuteczności leczenia:
 - ██
 - ██
 - ██
- częstości występowania działań niepożądanych,
- użyteczności stanów zdrowia,
- dawkowania lenalidomidu i deksametazonu,
- zużycia zasobów w ramach:
 - leczenia działań niepożądanych,
 - standardowego monitorowania chorych,
- kosztów jednostkowych:
 - zakupu lenalidomidu i deksametazonu,
 - podania lenalidomidu i deksametazonu
 - leków, hospitalizacji i wizyt związanych z leczeniem DN,
 - badań, hospitalizacji i wizyt związanych ze standardowym monitorowaniem chorych.

Parametry kliniczne w modelu oparto o wyniki badań klinicznych. Obejmują one:

- charakterystykę wyjściową pacjentów,
 - ██
 - ██
- częstość występowania działań niepożądanych 3. i 4. stopnia ciężkości,
- schematy dawkowania leków.

6.4.1 Charakterystyka wyjściowa pacjentów

██
██
██
██
██
██

Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w analizie.

Parametr	
Średni wiek w latach	65,1
Płeć	
Mężczyźni	216 (57,6)
Kobiety	159 (42,4)
Stan sprawności (wg skali ECOG)	
0	47 (16,9)
1	91 (32,7)
2-3	140 (50,4)
Średni poziom białka M (g/L)	38,6
Beta-2M > 2,5 mg/L	293 (95,1)
Zmiany lityczne kości (w I rzucie leczenia)	246 (73,9)
Stadium wg klasyfikacji <i>Durie-Salmona</i> (w I rzucie leczenia)	
I	18 (4,8)
II	33 (8,8)
III	299 (79,7)

ECOG - skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*.

6.4.2 Skuteczność

Efekty zdrowotne obejmują

Kliniczne dane wejściowe dla grupy lenalidomid/deksametazon oraz deksametazon pochodzą z badań klinicznych MM-009 i MM-010.^{3,4,5} Poniższe tabele przedstawiają wejściową skuteczność leczenia w modelu dla grup LD oraz D.

[Redacted text block]

Tabela 4. Skuteczność leczenia w łącznej populacji z badań klinicznych oraz [Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

6.4.3 Działania niepożądane

Dane kliniczne dotyczące częstości wystąpienia działań niepożądanych przyjęto na podstawie badań klinicznych MM-009 i MM-010.^{3,4,5} Niepożądane zdarzenia zdefiniowano jako wszelkie oznaki, objawy, choroby lub diagnozy, które wystąpiły lub pogorszyły się w trakcie badania. Stopień dotkliwości działań niepożądanych klasyfikowano według kryteriów NCI-CTC (wersja 2.0).¹⁸ [REDACTED]

[REDACTED] Dzięki temu możliwe było dokładne scharakteryzowanie zmienności działań niepożądanych w czasie. Takie podejście zapewnia nie tylko dokładniejsze uchwycenie czasu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, lecz również czasu wykorzystania modelowanych zasobów w związku z tymi działaniami. W modelu zastosowano tylko działania niepożądane stopnia 3. i 4., ponieważ są one najistotniejsze pod względem wykorzystania zasobów i wyników zdrowotnych. Wskaźniki niepożądanych zdarzeń stosowane w modelu przedstawiają dwie poniższe tabele, a dokładniejszy opis zawiera Aneks 12.3.

[REDACTED]

6.4.4 Użyteczność

Wartości użyteczności stosowane w analizie są oparte na [REDACTED]

[REDACTED TABLE]

Przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w docelowej populacji chorych przedstawiono w rozdz. 6.6.2.

Tabela 9. Wyniki użyteczności [REDACTED]

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

Nie uwzględniono obniżenia użyteczności w przypadku działań niepożądanych i komplikacji ze względu na brak dostępnych opublikowanych danych.

6.4.5 Dawkowanie

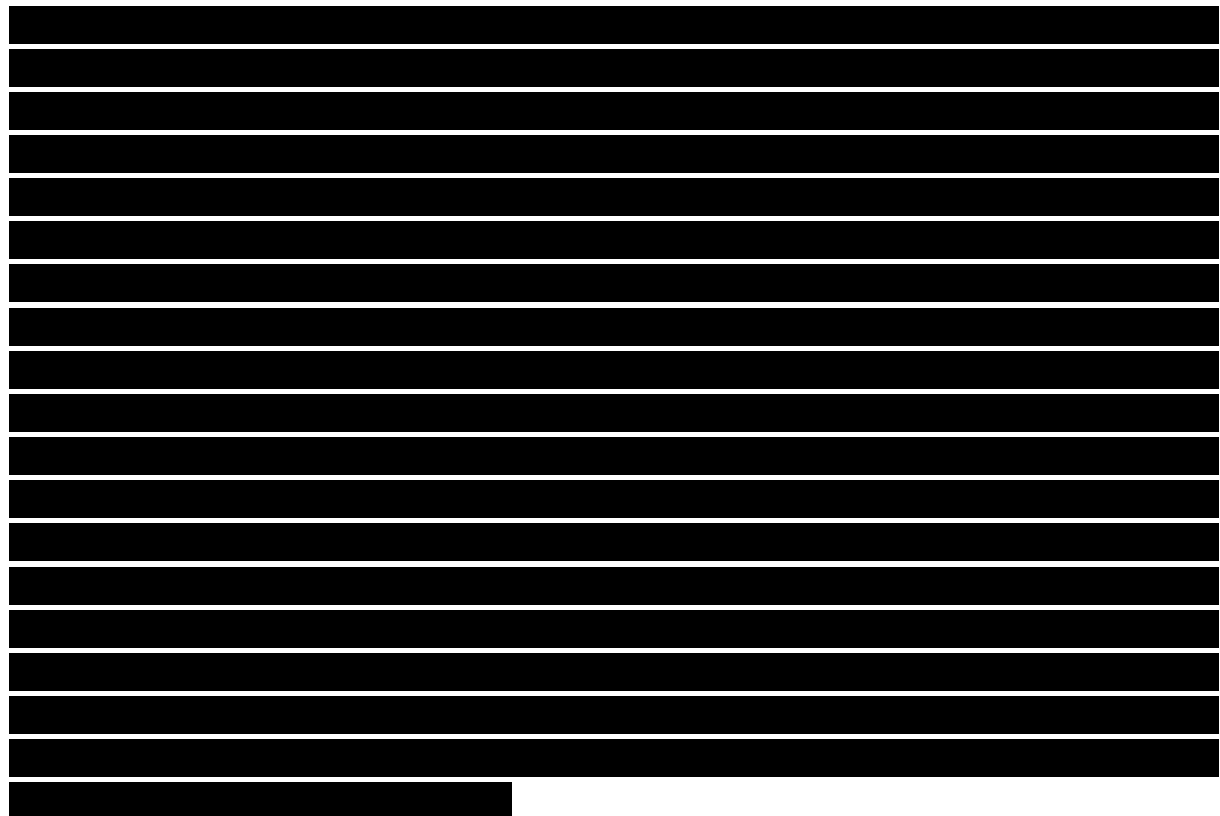
Dawkowanie lenalidomidu w modelu przyjęto zgodnie z badaniami MM-009 i MM-010 oraz Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lenalidomidu: 25 mg doustnie w dniach 1-21 w każdym 28-dniowym cyklu do czasu wystąpienia progresji choroby.^{3,4,19}

W modelu przyjęto, że deksametazon podawano w dawce 40 mg doustnie w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 5 cykli leczenia (140 dni).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dopuszczone są odstępstwa od zalecanych dawek lenalidomidu w zależności od stanu klinicznego chorego. Dostosowania dawki, podsumowane poniżej, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii ≥ 3 . stopnia lub innych działań toksycznych ≥ 3 . stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem.¹⁹

Tabela 10. Etapy zmniejszania dawki lenalidomidu.¹⁹

Dawka początkowa	25 mg
Poziom dawki 1	15 mg
Poziom dawki 2	10 mg
Poziom dawki 3	5 mg



6.4.7 Koszty

Parametry kosztowe zostały oszacowane przez dwoje analityków [REDAKTOWANE] w oparciu o zużycie zasobów ustalone w drodze badania ankietowego (patrz rozdz. 6.4.6). Dotyczą one:

- kosztów chemioterapii, tj. kosztów jednostkowych lenalidomidu i deksametazonu (patrz rozdz. 6.4.7.1),
- kosztów podania leków (patrz rozdz. 6.4.7.1),
- leków stosowanych w ramach leczenia DN oraz kosztów jednostkowych hospitalizacji i wizyt związanych z leczeniem DN (patrz rozdz. 6.4.7.3),
- kosztów jednostkowych hospitalizacji, wizyt oraz badań związanych ze standardowym monitorowaniem chorych (patrz rozdz. 6.4.7.4).

Wszystkie koszty są podane w PLN i są aktualne na maj 2013 r.

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

- wycena punktu ambulatoryjnego – 9,94 PLN (średnia cena punktu za świadczenia w zakresie hematologii, obliczona dla wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ);²¹
 - biopsja i trepanobiopsja szpiku kostnego: 11,27 PLN (średnia cena punktu za świadczenia w zakresie genetyki, obliczona dla wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ);²¹
- wycena punktu szpitalnego – 52 PLN (przyjęto największą wartość punktu dla świadczenia program lekowy *Leczenie szpiczaka plazmatyczno-komórkowego (plazmocytowego)*).²¹

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), a leków nier refundowanych na podstawie Indeksu Leków Medycyny Praktycznej (MP).^{22,23} W przypadku amikacyny (Biodacyna) informacje o cenie preparatu pobrano z portalu zdrowastrona.pl.²⁴

Założono statyczny charakter kosztów w całym horyzoncie czasowym analizy.

W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, ze względu na średni wiek chorych (większość powyżej 60 lat) i brak danych.

6.4.7.1 Koszty terapii

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted]

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

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

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

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

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

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

Deksametazon finansowany jest w ramach wykazu leków refundowanych i wydawany po wniesieniu opłaty ryczałtowej do wysokości limitu finansowania (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach). Średni koszt jednostkowy deksametazonu obliczono jako średnią wartość refundacji za 1 mg preparatu Pabi-Dexamethason ważoną udziałem w rynku poszczególnych dawek, obliczonym na podstawie Komunikatu DGL dotyczącego okresu za 2012 r. Koszt zakupu deksametazonu wynosi 0,20 PLN/mg z perspektywy NFZ i 0,36 PLN/mg z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.^{22,25}

6.4.7.2 Koszt podania leków

Lekarz prowadzący na podstawie wyników badań krwi przeprowadzanych co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia lenalidomidem, a następnie co najmniej raz w miesiącu, decyduje o przerwaniu/kontynuowaniu terapii lub zmianie dawki. W przypadku kobiet lenalidomid wydawany jest przez lekarza prowadzącego dodatkowo po stwierdzeniu braku ciąży w oparciu o wynik testu ciążowego wykonywanego co 4 tygodnie pod nadzorem lekarza.¹⁹

W związku z powyższym przyjęto, że podczas jednej porady ambulatoryjnej wydawane jest 1 opakowanie lenalidomidu (1 cykl leczenia).

Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu leczenia wyceniono na 2 punkty na podstawie katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne (Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.) oraz katalogu świadczeń i zakresów

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

Profile zarządzania pozaszpitalnego zdarzeniami niepożądanymi

W przypadku leczenia farmakologicznego zdarzeń niepożądanych często dostępnych jest kilka opcji. W przypadku każdego działania niepożądanego klinicyści przedstawili

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

Ceny preparatów refundowanych przyjęto na podstawie wykazu leków refundowanych,²² natomiast w przypadku pozostałych leków nieobjętych refundacją NFZ ceny, o ile były dostępne, pochodzą z portalu Medycyny Praktycznej (MP) oraz portalu zdrowastrona.pl.^{23,24}

Zestawienie dawkowania leków, czasu/częstości leczenia, wielkości opakowań wybranych preparatów stosowanych w leczeniu pozaszpitalnym ciężkich działań niepożądanych, cen detalicznych i kwot refundacji oraz kosztów jednostkowych z perspektywy NFZ oraz łącznej NFZ i pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

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

[REDACTED]

W celu oszacowania kosztów w sektorze pozaszpitalnym zebrano dane dotyczące liczby wizyt w gabinecie lekarskim. Liczbę i rodzaj świadczeń przyjęto na podstawie opinii klinicystów.

Przyjęto, że w ramach pozaszpitalnego leczenia działań niepożądanych chorzy korzystają z wizyt [REDACTED]
[REDACTED]

W tabeli poniżej zamieszczono koszt jednostkowy [REDACTED]

Tabela 17. Koszt wizyty [REDACTED]

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

Liczbę oraz koszt wizyt u specjalisty w ramach leczenia 1 zdarzenia niepożądanego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Koszty leczenia działań niepożądanych w ramach wizyty u [REDACTED]

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

[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■

Profile zarządzania szpitalnego zdarzeniami niepożądanymi

Koszty dotyczące sektora szpitalnego oszacowano z wykorzystaniem systemu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), zgodnie z aktualnie obowiązującymi metodami rozliczania leczenia w ramach hospitalizacji.

Koszty jednostkowe hospitalizacji przypisano w oparciu o Zarządzenie Nr 90/2012/DSOZ.

Koszty jednostkowe wizyt u specjalisty przypisano w oparciu o Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa NFZ.

Koszty jednostkowe badań przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ Zarządzenie Nr 89/2012/DSOZ.

[REDACTED]

Cenę jednego punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym przyjęto 52 PLN.²¹

W celu ustalenia aktualnej praktyki klinicznej stosowanej w leczeniu działań niepożądanych wywołanych terapią szpiczaka mnogiego, na podstawie opinii niezależnych klinicystów zebrano dane dotyczące sposobu rozliczania stosownych świadczeń szpitalnych.

Poniżej przedstawiono propozycje klinicystów dotyczące rozliczania leczenia ciężkich działań niepożądanych (stopień 3. i 4.) z uwzględnieniem grupy wg systemu JGP, świadczeń dodatkowych [REDACTED] oraz związanych z nimi kosztów.



Tabela 19. Profile zarządzania działaniami niepożądanymi w ramach hospitalizacji.

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

[REDACTED]

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

Całkowity koszt leczenia działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono całkowite koszty leczenia działań niepożądanych w przeliczeniu na 1 zdarzenie.



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

[REDACTED]

Parametr	LD	D
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

6.5 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.²

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.²

6.6 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, przeprowadzono walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. 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. 6.6.1) oraz badań pierwotnych i wtórnych dotyczących wartości użyteczności dla stanów zdrowia u chorych na szpiczaka mnogiego (patrz rozdz. 6.6.2).

6.6.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych opublikowanych modeli oceniających opłacalność leczenia. Przeszukiwano bazy: PubMed, EMBASE, *the*

Cochrane Library, the Center for Reviews and Dissemination (CRD) i Cost-effectiveness Analysis Registry (CEAR) z datą odcięcia 19 marca 2013 r.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (patrz Aneks 12.4, odpowiednio tabele 53-57).²⁸ Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o [REDACTED]

W aneksie 12.4 przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library, the Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (tabele 53-57).

[REDACTED]

W ramach przeprowadzonego przeglądu poszukiwano analiz ekonomicznych, tj. analiz, w których przedstawiono wyniki dla stosowania lenalidomidu w analizowanej populacji chorych w postaci kosztów na efekt zdrowotny. Nie wprowadzono szczegółowych predefiniowanych kryteriów selekcji dla powyższych badań.

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 19 marca 2013 r. zidentyfikowano 17 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM³⁰/PRISMA³¹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na rysunku 13 w Aneksie 12.4.

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 5 badań (12 publikacji, w tym 4 abstrakty konferencyjne) oceniających efektywność kosztową lenalidomidu.

Listę publikacji włączonych i wykluczonych z opracowania przedstawiono w tabeli odpowiednio 58 i 59 w Aneksie 12.4.

[†] Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych,⁹ 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.

Zastosowany w niniejszej analizie ekonomicznej model jest zaadaptowaną do warunków polskich wersją modelu przedstawionego NICE, SMC oraz AWMSG opartego na symulacji zdarzeń dyskretnych (zdarzeń na poziomie pacjenta). Dane efektywności klinicznej i bezpieczeństwa pochodziły z badań MM-009 i MM-010, natomiast wartości użyteczności stanów zdrowia z badania *Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Study Group*. Dane kosztowe przyjmowano zgodnie z obowiązującymi wycenami odpowiednio w Wielkiej Brytanii, Szkocji i Walii.

W raporcie przedłożonym **NICE** (Wielka Brytania) w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej dwa schematy leczenia współczynnik ICUR wyniósł 24 584 GBP/QALY, natomiast w populacji chorych, u których uprzednio stosowano co najmniej dwa schematy leczenia, w tym talidomid, wskaźnik ICUR wyniósł 22 589 GBP/QALY.

W analizie ekonomicznej przedłożonej **SMC** (Szkocja) w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej dwa schematy leczenia współczynnik kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym wyniósł 34 286 GBP/QALY.

W raporcie przedłożonym **AWMSG** (Walia) w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej dwa schematy leczenia współczynnik ICUR przy założeniu 2-letniego horyzontu czasowego wyniósł odpowiednio 28 184 GBP/QALY, natomiast przy założeniu dożywotniego horyzontu czasowego – 30 871 GBP/QALY (lub 29 310 GBP/QALY przy wyłączeniu kosztów monitorowania).

Tabela 24. Wyniki analiz ekonomicznych złożonych do NICE, SMC oraz AWMSG przez Celgene.

Parametr	NICE, GBP/QALY	SMC, GBP/QALY	AWMSG, GBP/QALY
2-letni horyzont czasowy			
1 schemat leczenia	-	28 980	28 943
≥2 schematy leczenia	-	-	28 184
30-letni horyzont czasowy			
1 schemat leczenia	46 865	35 673	34 770 (32 898)
uprzednio talidomid	38 861	-	-
≥2 schematy leczenia	24 584 (43 800*)	34 286	30 871 (29 310)
≥2 schematy leczenia, w tym talidomid	22 589 (41 300*)	-	-

* wyniki analizy przeprowadzonej przez *Evidence Review Group* (ERG) w zaktualizowanym modelu.

W badaniu przedstawionym w publikacji **Brown 2012** oraz abstrakcie konferencyjnym **Shey 2011** na podstawie modelu symulacji zdarzeń dyskretnych (DES) oszacowano koszty i wyniki zdrowotne stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do deksametazonu w monoterapii w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio 1 schemat leczenia z perspektywy płatnika

publicznego w Anglii i Walii w horyzoncie 30 lat. Dane kliniczne i bezpieczeństwa pobrano z badań MM-009 i MM-010, natomiast dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia z publikacji van Agthoven 2004. Wykazano zysk w wysokości 3,2 lat życia oraz 2,2 lat życia w pełnym zdrowiu u chorych przyjmujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do deksametazonu, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wyniósł 30 153 GBP/QALY, a inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) – 20 639 GBP/LYG.

Celem badania **Hornberger 2012** było oszacowanie kosztów-efektywności stosowania bortezomibu w porównaniu do deksametazonu oraz lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w Szwecji. Dane efektywności klinicznej i bezpieczeństwa pobrano z badań APEX, MM-009 i MM-010. Wartości użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z Agthoven 2004. Wyniki modelu w odniesieniu do deksametazonu i lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy ekonomicznej Hornberger 2012.

Parametr	LD	D	LD vs D
QALY, miesiące	34,9	27,1	7,8
Koszt, SEK	2 450 588	1 278 854	1 171 734
ICUR, SEK/QALY	1 802 668*		

* obliczenia własne.

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

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych,⁹ 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 celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przeszukiwano bazy: MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library*, *the Center for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* z datą odcięcia 22.03.2013 r.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (patrz Aneks 12.4, odpowiednio tabele 60-64). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Włączono wyłącznie opublikowane badania pełnotekstowe (wykluczono abstrakty konferencyjne), w których populację stanowili chorzy z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu co najmniej jednego schematu leczenia oraz badania, w których nie określono szczegółowo liczby i rodzaju poprzednich terapii. Wykluczono badania, w których chorych leczono za pomocą transplantacji komórek macierzystych. Nie uwzględniono badań ze skalą VAS użytą wyłącznie do oceny bólu.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 22 marca 2013 r. zidentyfikowano 20 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM³⁰/PRISMA³¹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego, przedstawiono na rysunku 14 w Aneksie 12.5. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono 12 badań (16 publikacji) odpowiadających wyżej zdefiniowanym kryteriom.

Dodatkowo, poszukiwano źródeł wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w analizach ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. We wszystkich zidentyfikowanych analizach ekonomicznych wykorzystywano wartości użyteczności pochodzące z publikacji Van Aghthoven 2004 (w oparciu o badanie HOVON 24).

W niniejszym modelu przyjęto wartości użyteczności zgodnie z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W raporcie *Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG)*,²⁰ którego celem była krytyczna ocena dokumentów złożonych przez producenta lenalidomidu (Celgene) do NICE wspomniano o 2 innych badaniach przedstawiających wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim: Gulbrandsen 2001 i Nord

1997. W publikacji Gulbrandsen 2001 użyteczność oszacowano na 0,79 po 6 miesiącach terapii za pomocą MP oraz 0,73 po 6 miesiącach terapii za pomocą HDM+SCT, natomiast w publikacji Nord 1997 użyteczność oszacowano na 0,65 po 6 miesiącach terapii MP. Autorzy raportu PenTAG zwracają jednak uwagę, że w badaniach Van Aghthoven 2004, Gulbrandsen 2001 i Nord 1997 oceniano chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim (dodatkowo w badaniu Gulbrandsen 2001 chorzy byli młodszy niż w MM-009/010: 52 lata vs 63 lata), w związku z czym użyteczności przyjęte w niniejszej analizie powinny być niższe niż we wspomnianych badaniach. Autorzy raportu PenTAG nie byli jednak w stanie podać bardziej odpowiednich wartości użyteczności stanów zdrowia analizowanych w modelu.

Tabela 26. Wartości użyteczności użyte w modelu.

W tabeli 27 przedstawiono opublikowane badania (nie włączono abstraktów konferencyjnych) zakwalifikowane w ramach wykonanego przeglądu systematycznego, badania zakwalifikowane w ramach przeglądu źródeł wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w analizach ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych oraz badania zakwalifikowane w ramach przeglądu referencji zidentyfikowanych doniesień. Wyniki włączonych badań przedstawiono w tabeli 28.

Listę publikacji włączonych i wykluczonych z opracowania wraz z przyjętymi oznaczeniami przedstawiono w tabeli odpowiednio 65 i 66 w Aneksie 12.4.

Tabela 27. Badania dotyczące wartości użyteczności stanów zdrowia w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Badanie	Typ badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (N)	Wiek chorych	Porównywane interwencje (N)	Kwestionariusz
Badania dotyczące jakości życia bez oszacowania wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim						
Groeneveldt 2013	niekontrolowane badanie pilotażowe fazy II	bd	chorzy z MM w stabilnej fazie <i>plateau</i> po chemioterapii obecnie nieleczeni lub w trakcie terapii podtrzymującej (45)	mediana: 61 lat (zakres: 46-74 lat)	<ul style="list-style-type: none"> nieleczeni lub w trakcie terapii podtrzymującej (45) 	FACT-G, FACIT-F, HADS
Hjorth 2012	międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	29 ośrodków w Szwecji, Danii i Norwegii	chorzy z opornym na melfalan MM (131)	mediana: 71 lat (zakres: 38-85 lat)	<ul style="list-style-type: none"> TAL/DEX (67) BOR/DEX (64) 	EORTC QLQ-C30
Alegre 2012	wieloośrodkowe, otwarte, niekontrolowane badanie kliniczne kohortowe (MM-018)	Hiszpania	chorzy z opornym lub nawrotowym MM (63; QoL: 42)	mediana: 62 lat (zakres: 42-84 lat)	<ul style="list-style-type: none"> LD (63; QoL: 42) 	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20
Johnsen 2009	losowa próba chorych z zaburzeniami układu krwiotwórczego	Dania	chorzy z MM, białaczką i zaawansowanym chłoniakiem (470; MM: 54)	bd	<ul style="list-style-type: none"> Brak 	EORTC QLQ-C30

Badanie	Typ badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (N)	Wiek chorych	Porównywane interwencje (N)	Kwestionariusz
Lee 2008	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją	93 ośrodki w USA, Kanadzie, Europie i Izraelu	chorzy z nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio 1-3 schematy leczenia (598)	mediana: 62 lat (zakres: 27-86 lat)	<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib (296) • deksametazon (302) 	EORTC QLQ-C30, FACT/GOG-NTX
Sirohi 2007	otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy II typu <i>cross-over</i> z randomizacją	1 ośrodek	chorzy z MM leczeni za pomocą interferonu jako terapii podtrzymującej przez co najmniej 6 tygodni (60)	mediana: 53 lat (zakres: 31-70 lat)	<ul style="list-style-type: none"> • P-IFN-α2b => IFN-α2b (30) • IFN-α2b => P-IFN-α2b (30) 	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY24
Dubois 2006	wieloośrodkowe, otwarte, niekontrolowane badanie kliniczne fazy II (SUMMIT)	bd	chorzy z opornym na leczenie lub nawrotowym MM po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów leczenia (202)	mediana: 60 lat (zakres: 34-84 lat)	<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib (202) 	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY24, FACIT-F, FACT/GOG-NTX
NMSG 4/90*	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne fazy III z randomizacją	107 ośrodków w Danii, Finlandii, Islandii, Norwegii, Szwecji	chorzy z nowo rozpoznanym, nieleczonym, objawowym MM (583; QoL: 524)	mediana: 66 lat (włączani chorzy w wieku 55-80 lat)	<ul style="list-style-type: none"> • MP+IFN-α2b (321) • MP (203) 	EORTC QLQ-C30

Badanie	Typ badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (N)	Wiek chorych	Porównywane interwencje (N)	Kwestionariusz
NMSG 5/94*	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne badanie bez randomizacji	14 ośrodków w Danii, Norwegii, Szwecji	chorzy z nowo rozpoznany objawowym MM (274; QoL: 221 w grupie HDM+ABSCS)	< 60 lat	<ul style="list-style-type: none"> HDM+ABSCS (221) MP (5 innych badań NMSG) 	EORTC QLQ-C30
Badania, w których oszacowano wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim						
Van Aghthoven 2004	analiza kosztów-użyteczności na podstawie badania RCT (HOVON 24)	Belgia i Holandia	chorzy z niezdiagnozowanym i nieleczonym MM (261) populacja ogólna w Wielkiej Brytanii	mediana w grupie intensywnej chemioterapii 55 lat (zakres 38-65), w grupie terapii mieloablacyjnej 56 lat (zakres 32-65)	<ul style="list-style-type: none"> intensywna chemioterapia intensywna chemioterapia a następnie chemioterapia mieloablacyjna z ASCT 	EQ-5D
Gulbrandsen 2001	przekształcenie wyników kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 w badaniu NMSG 5/94 i NMSG 4/90 w 15-D	Dania, Norwegia, Szwecja	chorzy z nowo rozpoznany objawowym MM (344)	mediana w grupie HDM+ABSCS: 51 lat mediana w grupie MP: 54 lat	<ul style="list-style-type: none"> HDM+ABSCS (274; NMSG 5/94) MP (70; NMSG 4/90) 	EORTC QLQ-C30 przekształcony w 15-D

Badanie	Typ badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (N)	Wiek chorych	Porównywane interwencje (N)	Kwestionariusz
Nord 1997	przekształcenie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu NMSG 4/90 w EuroQoL, IHQL, 15-D	107 ośrodków w Danii, Finlandii, Islandii, Norwegii, Szwecji	chorzy z nowo rozpoznanym nieleczonym objawowym MM (524)	mediana: 66 lat (włączani chorzy w wieku 55-80 lat)	<ul style="list-style-type: none"> • MP+IFN-α2b (321) • MP (203) 	EORTC QLQ-C30 przekształcony w EuroQoL, IHQL, 15-D

EORTC QLQ-C30 – *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire*; EORTC QLQ-MY24/MY20 – *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire – myeloma-specific module*; FACIT-F – *the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*; FACT-G – *Functional Assessment of Cancer Therapy General Cancer Scale*; FACT/GOG-NTX – *the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity scale*; HADS – *The Hospital Anxiety and Depression Scale*; IHQL – *The Index of Health-related Quality of Life*;


ABSCS – autologiczna transplantacja komórek hematopoetycznych (ang. *Autologous Blood Stem Cell Support*); BOR/DEX – bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem; HDM – melfalan w wysokich dawkach (ang. *high-dose melphalan*); IFN- α 2b – interferon α 2b; LD – lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MM – szpiczak mnogi (ang. *multiple myeloma*); MP – melfalan w skojarzeniu z prednizonem; P-IFN- α 2b – pegylowany interferon α 2b; TAL/DEX – talidomid w skojarzeniu z deksametazonem.

Tabela 28. Wyniki badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Badanie	Wyniki
Badania dotyczące jakości życia bez oszacowania wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim	
Groeneveldt 2013	Średni wynik kwestionariusza FACT-G dla 37 chorych, którzy ukończyli 3-miesięczny program treningowy poprawił się o 4,1 pkt i wyniósł 87,7±13,4 pkt (poprawę odnotowano u 28 chorych, pogorszenie u 9 chorych), natomiast wynik FACIT-F poprawił się o 3,1 pkt i wyniósł 40,5 ±9,0 pkt (poprawę odnotowano u 25 chorych, pogorszenie u 9 chorych, brak zmian u 3 chorych). Wyniki powyższych kwestionariuszy dla 28 chorych, którzy ukończyli 6-miesięczny program treningowy wyniosły odpowiednio: 89,8 ±12,1 pkt (wzrost o 7,3 pkt; poprawa u 23 chorych, pogorszenie u 3 chorych, brak zmian u 2 chorych) oraz 41,0±10,3 pkt (wzrost o 4,4 pkt; poprawa u 23 chorych, pogorszenie u 4 chorych, brak zmian u 1 chorego).
Hjorth 2012	Nie obserwowano poprawy jakości życia w czasie pod względem funkcjonowania fizycznego, ogólnej jakości życia, bólu i zmęczenia oraz różnic pomiędzy grupami (jedynie zmęczenie było istotnie statystycznie większe o 10 punktów w grupie BOR/DEX w porównaniu do TAL/DEX w 12. tygodniu badania, p=0,04). Ponadto, wyższy o 20 punktów wynik w grupie BOR/DEX w porównaniu do TAL/DEX w 12. tygodniu badania obserwowano dla zaburzeń snu (wzrost o 14 punktów w porównaniu do wyników otrzymanych w momencie randomizacji).
Alegre 2012	Zaobserwowano 11,1-punktową poprawę w domenie „perspektywy na przyszłość” kwestionariusza EORTC QLQ-MY20, nieznaczne pogorszenie w domenie „funkcjonowanie fizyczne” kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz brak innych klinicznie istotnych zmian (>5 punktów) w stosunku do wartości początkowych.
Johnsen 2009	Średni wynik u chorych z MM dla skal: funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne, funkcje poznawcze, ogólna ocena jakości życia, ból, zmęczenie, nudności i wymioty, duszność, utrata apetytu, bezsenność, biegunka, zaparcie, trudności finansowe wyniósł odpowiednio 66, 49, 82, 72, 77, 61, 34, 45, 6, 17, 18, 21, 12, 16, 15. Największy odsetek objawów i ciężkich objawów obserwowano dla pełnienia ról społecznych, zmęczenia, funkcjonowania fizycznego i bólu.
Lee 2008	W grupie bortezomibu obserwowano istotnie statystycznie lepszy ogólny stan zdrowia, znacznie lepsze wyniki dla skal: funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcje poznawcze i emocjonalne, duszność, zaburzenia snu oraz nasilenie objawów, a także lepszy wynik kwestionariusza NTX w porównaniu do grupy deksametazonu.

Badanie	Wyniki
Sirohi 2007	Stosowanie P-IFN- α 2b związane było z istotną statystycznie poprawą ogólnej jakości życia ($p=0,0002$), funkcjonowania fizycznego ($p=0,03$), emocjonalnego ($p=0,04$), społecznego ($p=0,0008$); wyniki dla skali zmęczenia ($p=0,0003$), bólu ($p=0,02$) i utraty apetytu ($p=0,003$) były niższe w grupie P-IFN- α 2b, jednak jedynie wyniki dla zmęczenia były istotne statystycznie (różnica >10 punktów). Zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami na podstawie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-MY24.
Dubois 2006	Wyniki dla skal: perspektywy na przyszłość, objawy choroby, funkcjonowanie emocjonalne, ogólna jakość życia, funkcje poznawcze, społeczne, zaburzenia snu, zmęczenie, ból, zaparcia uległy poprawie (1-9 punktów). Wyniki dla skal: funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, biegunka oraz wyniki kwestionariusza FACIT-F pozostały bez zmian. Wyniki dla skal: utrata apetytu, nudności i wymioty, działania niepożądane związane z leczeniem oraz wyniki kwestionariusza FACT/GOG-NTX pogorszyły się (1-5 punktów).
NMSG 5/94*	Zaobserwowano brak istotnych statystycznie i klinicznie różnic pomiędzy grupami.
NMSG 4/90*	Dodatek IFN- α 2b do MP podczas 1. roku terapii spowodował umiarkowaną redukcję ogólnej jakości życia oraz nieznaczne, nieistotne statystycznie obniżenie wyników dla skal dotyczących funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, społecznego, pełnienia ról społecznych oraz funkcji poznawczych. Po ponad roku stosowania terapii nie obserwowano znacznych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do jakości życia.
Badania, w których oszacowano wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim	
Van Aghthoven 2004	Wartości użyteczności (EQ-5D) - intensywna chemioterapia: 6 m-ąc 0,81, 12 m-ąc 0,80, 18 m-ąc 0,81, 24 m-ąc 0,77; intensywna 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.
Gulbrandsen 2001	Po przekształceniu wyników EORTC QLQ-C30 w 15-D, wartości użyteczności po 6 miesiącach terapii wyniosły 0,7334 w grupie HDM oraz 0,7896 w grupie MP.
Nord 1997	Po przekształceniu wyników EORTC QLQ-C30 w EuroQoL, IHQL i 15-D, wartości użyteczności wyniosły odpowiednio 0,65, 0,70-0,80 i 0,65-0,70 w grupie MP oraz 0,65, 0,60-0,70 i 0,60-0,65 w grupie MP-IFN.

EORTC QLQ-C30 – *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire*; EORTC QLQ-MY24/MY20 – *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire – myeloma-specific module*; FACIT-F – *the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*; FACT-G – *Functional Assessment of Cancer Therapy General Cancer Scale*; FACT/GOG-NTX – *the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity scale*; HADS – *The Hospital Anxiety and Depression Scale*; IHQL – *The Index of Health-related Quality of Life*.



ABSCS - autologiczna transplantacja komórek hematopoetycznych (ang. *Autologous Blood Stem Cell Support*); BOR/DEX - bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem; HDM - melfalan w wysokich dawkach (ang. *high-dose melphalan*); IFN- α 2b - interferon α -2b; LD - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; MM - szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma); MP - melfalan w skojarzeniu z prednizonem; P-IFN- α 2b - peginterferon α -2b; TAL/DEX - talidomid w skojarzeniu z deksametazonem.

6.7 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.^{2,9}

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:

- 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 7.2.2 [REDACTED] oraz w rozdziale 7.3.2 [REDACTED]

7 Wyniki

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W rozdz. 7.2.2 i 7.3.2 przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, a w rozdz. 7.2.3 i 7.3.3 wyniki analizy progowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7.2.1 Analiza podstawowa

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

7.2.2 Analiza wrażliwości

Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości – jedno- i wielokierunkowe analizy wrażliwości zgodnie z opisem w rozdz. 6.7.

W poniższej tabeli zebrano wyniki dla analiz wrażliwości dla porównania LD z D.

[REDACTED]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Δ - różnica; * opis scenariuszy w rozdz. 6.7.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Δ - różnica; * opis scenariuszy w rozdz. 6.7.

[Redacted]

[Redacted]

7.2.3 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań⁹ 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. **105 801 PLN/QALY(PLN/LYG)**.³²

[Redacted]

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

Opis scenariuszy zgodnie z rozdz. 6.7.

[REDACTED]

[REDACTED]

Parametry i wyniki kliniczne przedstawione w rozdziale 7.1 przyjęto [REDACTED]

[REDACTED]

7.3.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

7.3.2 Analiza wrażliwości

Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości – jedno- i wielokierunkowe analizy wrażliwości zgodnie z opisem w rozdz. 6.7.

W poniższej tabeli zebrano wyniki dla analiz wrażliwości dla porównania LD z D.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Δ - różnica; * opis scenariuszy w rozdz. 6.7.

[Redacted]

[Redacted]

[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]

Δ - różnica; * opis scenariuszy w rozdz. 6.7.

[Redacted text]

[Redacted text]

7.3.3 Analiza progowa

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 lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem stosowanego w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED] osiągnięcie przyjętego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB (tj. 105 801 PLN/QALY) jest związane z [REDACTED] ceny netto opakowania leku o [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

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

Opis scenariuszy zgodnie z rozdz. 6.7.

8 Ograniczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





9 Dyskusja

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

10 Wyniki końcowe

[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]

11 Podsumowanie i wnioski

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

12 Aneks

12.1 Szczegóły modelu DES

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12.4 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (tabele 53-57), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla lenalidomidu (diagram QUOROM³⁰/PRISMA³¹, rys. 13) oraz spis badań włączonych i wykluczonych z analizy (odpowiednio tabela 58 i tabela 59).

Tabela 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.03.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	168 964
#2	[REDACTED]	1 918
#3	[REDACTED]	55 440
#4	[REDACTED]	27 312
#5	[REDACTED]	7 966
#6	[REDACTED]	15 708
#7	[REDACTED]	3 379
#8	[REDACTED]	168 964
#9	[REDACTED]	994
#10	[REDACTED]	1 697
#11	[REDACTED]	79
#12	[REDACTED]	9
#13	[REDACTED]	0
#14	[REDACTED]	52
#15	[REDACTED]	9
#16	[REDACTED]	1 714
#17	[REDACTED]	17

Tabela 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 19.03.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	62 336
#2	[REDACTED]	87 198
#3	[REDACTED]	13 150
#4	[REDACTED]	44 441
#5	[REDACTED]	2 227
#6	[REDACTED]	190 220
#7	[REDACTED]	6 479
#8	[REDACTED]	6 682
#9	[REDACTED]	972
#10	[REDACTED]	77
#11	[REDACTED]	0
#12	[REDACTED]	409
#13	[REDACTED]	16
#14	[REDACTED]	6 693
#15	[REDACTED]	124
#16	[REDACTED]	122

Tabela 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 19.03.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	18 897
#2	[REDACTED]	16
#3	[REDACTED]	13 237
#4	[REDACTED]	1 012
#5	[REDACTED]	757
#6	[REDACTED]	1 012
#7	[REDACTED]	35
#8	[REDACTED]	18 897
#9	[REDACTED]	111
#10	[REDACTED]	16
#11	[REDACTED]	0
#12	[REDACTED]	0
#13	[REDACTED]	11
#14	[REDACTED]	1
#15	[REDACTED]	117
#16	[REDACTED]	4
#17	[REDACTED]	1
#18	[REDACTED]	1
#19	[REDACTED]	0
#20	[REDACTED]	0
#21	[REDACTED]	2
#22	[REDACTED]	0
#23	[REDACTED]	0

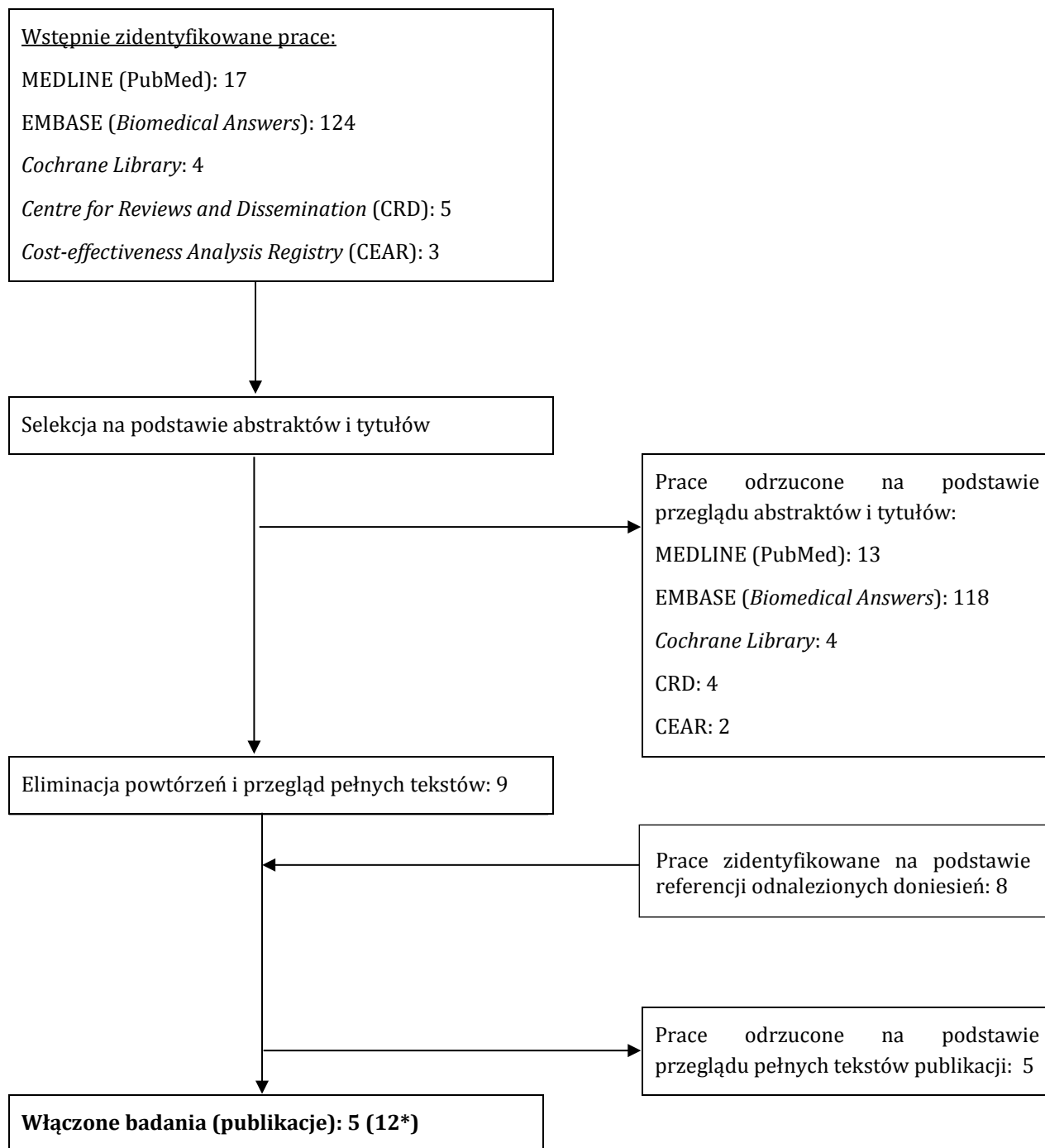
Tabela 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 19.03.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	21
#2	[REDACTED]	19 499
#3	[REDACTED]	5

Tabela 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 19.03.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	3
#2	[REDACTED]	0
#3	[REDACTED]	3

Rysunek 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla lenalidomidu (diagram QUOROM³⁰/PRISMA³¹).



* w tym 4 abstrakty konferencyjne.

Tabela 56. Spis badań włączonych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Wyniki modelu ekonomicznego złożonego przez Celgene w Wielkiej Brytanii		
1	NICE 2008	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance TA171: Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy. Październik 2010. Hoyle M, Rogers G, Garside R, Moxham T, Stein K. The clinical and cost-effectiveness of lenalidomide for multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy: an evidence review of the submission from Celgene. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG) 2008. Deniz B, Morgan G, Schey S, et al. Economic evaluation of lenalidomide combined with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma in the UK [abstract no. 2400]. Blood 2008; 112 (11).
2	SMC 2008	Scottish Medicines Consortium. Resubmission: lenalidomide 5mg, 10 mg, 15mg and 25 mg capsules (Revlimid®): no. (441/08). 2010. Deniz B, Ishak KJ, Shearer A, et al. Economic evaluation of lenalidomide use for multiple myeloma in Scotland in patients who have received one prior therapy [abstract no. PSY14]. Value Health 2008; 11 (3): A156
3	AWMSG 2008	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Lenalidomide (Revlimid®) for multiple myeloma Penarth: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report Advice No. 0908. 2008. Deniz HB, Ishak KJ, Edwards DR, et al. Economic evaluation of lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in Wales in patients who have received at least one prior therapy [abstract no. 0804]. Haematologica 2008; 93 Suppl. 1: 320-1
Podsumowanie wyników modelu ekonomicznego złożonego przez firmę Celgene do NICE, SMC, AWMSG		
4	Scott 2011A	Scott LJ, Lyseng-Williamson KA. Lenalidomide: a review of its use in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. Drugs. 2011 Mar 26;71(5):625-49.
5	Scott 2011B	Scott LJ, Lyseng-Williamson KA. Spotlight on lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma. BioDrugs. 2011 Oct 1;25(5):333-7.
Publikacje przedstawiające wyniki innych modeli ekonomicznych		
6	Brown 2012	Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. Eur J Health Econ. 2012 May 10. Schey S, Stern S, Dhanasiri S, Brown R. Cost-effectiveness of lenalidomide in multiple myeloma patients with 1 prior therapy in England and Wales. Blood (2011) 118:21.
7	Hornberger 2012	Hornberger J, Rickert J, Dhawan R, Liwing J, Aschan J, Löthgren M. The cost-effectiveness of bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma: Swedish perspective. Eur J Haematol. 2010 Dec;85(6):484-91.

Tabela 57. Spis badań wykluczonych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Messori A, Maratea D, Nozzoli C, Bosi A. The role of bortezomib, thalidomide and lenalidomide in the management of multiple myeloma: an overview of clinical and economic information. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2011 Apr;29(4):269-85.	artykuł przeglądowy
2	Bonkowski J, Vermeulen LC, Kolesar JM. The clinical utility of lenalidomide in multiple myeloma and myelodysplastic syndromes. <i>J Oncol Pharm Pract</i> . 2010 Dec;16(4):223-32.	artykuł przeglądowy, podano jedynie koszt 1 kapsułki LEN oraz 1 cyklu terapii
3	Schey S, Higginson I. Cost-effectiveness of lenalidomide in multiple myeloma. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2010 Jun;10(3):229-38.	artykuł przeglądowy
4	Liwing J, Gjonnes L, Sandberg I, Renlund M, Aschan J, Lothgren M, Rickert J.B, Hornberger J, Dhawan R. The cost-effectiveness of bortezomib for relapsed/ refractory multiple myeloma - A nordic comparison. <i>Value in Health</i> (2009) 12:7 (A273).	brak wyników ICER/ICUR dla porównania LEN/DEX vs DEX
5	Rickert J.B, Hornberger J, Dhawan R, Liwing J, Aschan J, Lothgren M. The cost-effectiveness of Bortezomib for relapsed/ refractory multiple myeloma in Sweden. <i>Value in Health</i> (2009) 12:3 (A45).	

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

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w docelowej populacji chorych w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination Cost-effectiveness Analysis Registry* (tabele 60-64), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań (diagram QUOROM³⁰/PRISMA³¹, rys. 14) oraz spis badań włączonych i wykluczonych z analizy (odpowiednio tabela 65 i tabela 66).

Tabela 58. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 22.03.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1		104 809
#2		36 129
#3		8 571
#4		5 970
#5		1 039
#6		5 157

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia - analiza ekonomiczna

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#7	[REDACTED]	4 521
#8	[REDACTED]	158
#9	[REDACTED]	281
#10	[REDACTED]	0
#11	[REDACTED]	854
#12	[REDACTED]	1 081
#13	[REDACTED]	108 225
#14	[REDACTED] [REDACTED]	4 739 009
#15	[REDACTED]	51 025
#16	[REDACTED]	3 372
#17	[REDACTED]	5 272
#18	[REDACTED]	40
#19	[REDACTED]	626
#20	[REDACTED]	3 396
#21	[REDACTED]	27 132
#22	[REDACTED]	12 193
#23	[REDACTED]	4 342
#24	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	198 321
#25	[REDACTED]	29 816
#26	[REDACTED]	7 404
#27	[REDACTED]	39 155
#28	[REDACTED]	34 965
#29	[REDACTED]	9 109
#30	[REDACTED]	4 526
#31	[REDACTED]	263
#32	[REDACTED]	18
#33	[REDACTED]	0
#34	[REDACTED]	474
#35	[REDACTED]	21
#36	[REDACTED]	16
#37	[REDACTED]	728



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#38	[redacted]	1
#39	[redacted]	1 389
#40	[redacted] [redacted]	52 389
#41	[redacted]	149 708
#42	[redacted]	78 643
#43	[redacted] [redacted]	112 493
#44	[redacted]	284 353
#45	[redacted]	236 924
#46	[redacted] [redacted]	447 541
#47	[redacted]	0
#48	[redacted]	0
#49	[redacted] [redacted]	0
#50	[redacted]	8 890
#51	[redacted] [redacted]	1 062 588
#52	[redacted]	6 720
#53	[redacted]	72

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

Tabela 59. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 22.03.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[redacted]	48 578
#2	[redacted]	48 488
#3	[redacted]	11 838
#4	[redacted]	1 310
#5	[redacted] [redacted]	6 979
#6	[redacted]	7 235
#7	[redacted]	179
#8	[redacted]	300

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia - analiza ekonomiczna

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#9	[REDACTED]	12
#10	[REDACTED]	1 976
#11	[REDACTED]	1 381
#12	[REDACTED] [REDACTED]	6 658
#13	[REDACTED]	3 261
#14	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	77
#15	[REDACTED]	727
#16	[REDACTED]	5 418
#17	[REDACTED] [REDACTED]	32 795
#18	[REDACTED]	416
#19	[REDACTED]	17 227
#20	[REDACTED]	5 140
#21	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	120 035
#22	[REDACTED]	44 832
#23	[REDACTED]	8 454
#24	[REDACTED]	87 886
#25	[REDACTED]	48 876
#26	[REDACTED]	52 422
#27	[REDACTED]	88 283
#28	[REDACTED]	347
#29	[REDACTED]	61
#30	[REDACTED]	0
#31	[REDACTED]	618
#32	[REDACTED]	35
#33	[REDACTED]	19
#34	[REDACTED]	768
#35	[REDACTED]	2
#36	[REDACTED]	1 896
#37	[REDACTED] [REDACTED]	98 641



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#38	[REDACTED]	107 128
#39	[REDACTED]	166 459
#40	[REDACTED]	348 115
#41	[REDACTED]	438 771
#42	[REDACTED]	557 890
#43	[REDACTED]	17 606
#44	[REDACTED]	14 432
#45	[REDACTED]	15 536
#46	[REDACTED]	14 845
#47	[REDACTED]	1 507 912
#48	[REDACTED]	15 478
#49	[REDACTED]	101
#50	[REDACTED]	95

Tabela 60. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 22.03.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	12 216
#2	[REDACTED]	6 275
#3	[REDACTED]	1 157
#4	[REDACTED]	2 820
#5	[REDACTED]	2 718
#6	[REDACTED]	1 752
#7	[REDACTED]	505
#8	[REDACTED]	72
#9	[REDACTED]	160
#10	[REDACTED]	84
#11	[REDACTED]	2 788
#12	[REDACTED]	181
#13	[REDACTED]	3 302
#14	[REDACTED]	142

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia - analiza ekonomiczna

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#15	[REDACTED]	236
#16	[REDACTED]	88
#17	[REDACTED]	709
#18	[REDACTED]	12 077
#19	[REDACTED]	2 289
#20	[REDACTED]	836
#21	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	36 255
#22	[REDACTED]	762
#23	[REDACTED]	7
#24	[REDACTED]	817
#25	[REDACTED]	1 430
#26	[REDACTED]	6
#27	[REDACTED]	4
#28	[REDACTED]	15
#29	[REDACTED]	2
#30	[REDACTED]	2
#31	[REDACTED]	56
#32	[REDACTED]	4
#33	[REDACTED]	0
#34	[REDACTED]	29
#35	[REDACTED]	0
#36	[REDACTED]	5
#37	[REDACTED] [REDACTED]	1 580
#38	[REDACTED]	11 154
#39	[REDACTED]	4 554
#40	[REDACTED]	12 165
#41	[REDACTED]	7 098
#42	[REDACTED]	19 192
#43	[REDACTED] [REDACTED]	18 732
#44	[REDACTED]	2 239
#45	[REDACTED]	5 311



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#46	[Redacted]	22 938
#47	[Redacted]	1 878
#48	[Redacted]	84 084
#49	[Redacted]	485
#50	[Redacted]	17
	[Redacted]	13
	[Redacted]	2
	[Redacted]	0
	[Redacted]	0
	[Redacted]	2
	[Redacted]	0
	[Redacted]	0

Tabela 61. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 22.03.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[Redacted]	147
#2	[Redacted]	4 707
#3	[Redacted]	11

Tabela 62. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 22.03.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[Redacted]	5

Rysunek 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim (diagram QUOROM³⁰/PRISMA³¹).

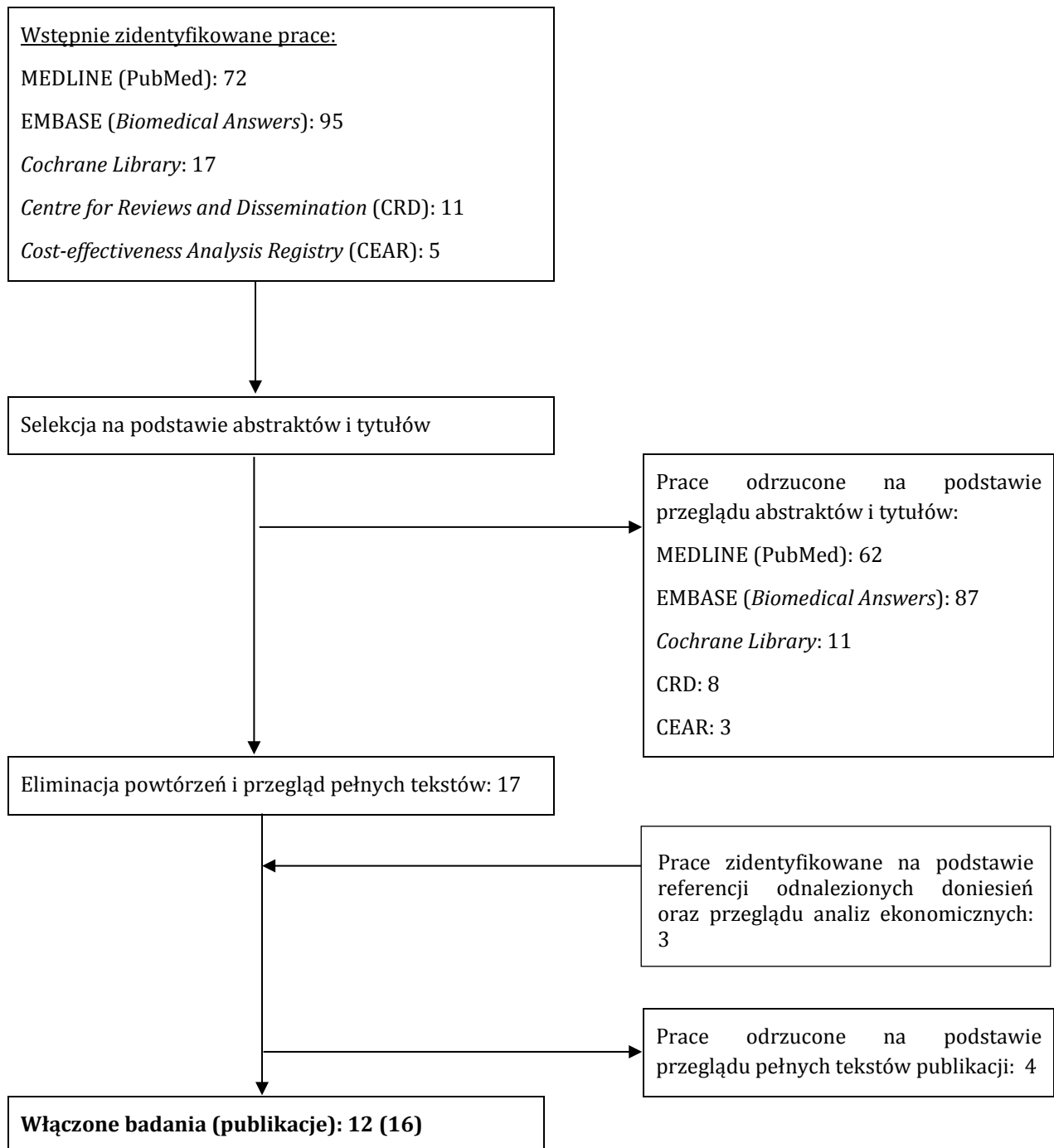


Tabela 63. Spis badań włączonych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania dotyczące jakości życia bez oszacowania wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych na MM		
1	Groeneveldt 2013	Groeneveldt L, Mein G, Garrod R, Jewell AP, Someren KV, Stephens R, D'Sa SP, Yong KL. A mixed exercise training programme is feasible and safe and may improve quality of life and muscle strength in multiple myeloma survivors. <i>BMC Cancer</i> . 2013 Jan 24;13:31.
2	Hjorth 2012	Hjorth M, Hjertner Ø, 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; 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 Jun;88(6):485-96.
3	Alegre 2012	Alegre A, Oriol-Rocafiguera A, Garcia-Larana J, Mateos MV, Sureda A, Martinez-Chamorro C, Cibeira MT, Aguado B, Knight R, Rosettani B. Efficacy, safety and quality-of-life associated with lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: the Spanish experience. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2012 Sep;53(9):1714-21. Alegre A, Vicuña I, Aguado B. Safety and efficacy of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Clin Med Insights Oncol</i> . 2012;6:1-10.
4	Johnsen 2009	Johnsen AT, Tholstrup D, Petersen MA, Pedersen L, Groenvold M. Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. <i>Eur J Haematol</i> . 2009 Aug;83(2):139-48.
5	Lee 2008	Lee SJ, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, San Miguel JF, Crawford B, Massaro J, Dhawan R, Gupta S, Anderson KC. Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high-dose dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the APEX study. <i>Br J Haematol</i> . 2008 Nov;143(4):511-9.
6	Sirohi 2007	Sirohi B, Powles R, Lawrence D, Treleaven J, Kulkarni S, Leary A, Rudin C, Horton C, Morgan G. An open, randomized, controlled, phase II, single centre, two-period cross-over study to compare the quality of life and toxicity experienced on PEG interferon with interferon-alpha2b in patients with multiple myeloma maintained on a steady dose of interferon-alpha2b. <i>Ann Oncol</i> . 2007 Aug;18(8):1388-94.
7	Dubois 2006	Dubois D, Dhawan R, van de Velde H, Esseltine D, Gupta S, Viala M, de la Loge C. Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: the bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. <i>J Clin Oncol</i> . 2006 Feb 20;24(6):976-82.

8	NMSG 4/90	<p>Wisløff F, Hjorth M, Kaasa S, Westin J. Effect of interferon on the health-related quality of life of multiple myeloma patients: results of a Nordic randomized trial comparing melphalan-prednisone to melphalan-prednisone + alpha-interferon. The Nordic Myeloma Study Group. <i>Br J Haematol.</i> 1996 Aug;94(2):324-32.</p> <p>Wisløff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, Palva I, Westin J. Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group. <i>Br J Haematol.</i> 1996 Mar;92(3):604-13.</p>
9	NMSG 5/94, NMSG 4/90	<p>Wisløff F, Gulbrandsen N. Health-related quality of life and patients' perceptions in interferon-treated multiple myeloma patients. Nordic Myeloma Study Group. <i>Acta Oncol.</i> 2000;39(7):809-13.</p> <p>Gulbrandsen N, Wisløff F, Brinch L, Carlson K, Dahl IM, Gimsing P, Hippe E, Hjorth M, Knudsen LM, Lamvik J, Lenhoff S, Løfvenberg E, Nesthus I, Nielsen JL, Turesson I, Westin J; Nordic Myeloma Study Group. Health-related quality of life in multiple myeloma patients receiving high-dose chemotherapy with autologous blood stem-cell support. <i>Med Oncol.</i> 2001;18(1):65-77.</p> <p>Gulbrandsen N, Hjermstad MJ, Wisløff 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 Mar;72(3):172-80.</p>
Badania, w których oszacowano wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych na MM		
10	Van Agthoven 2004	<p>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 May;40(8):1159-69.</p>
11	Gulbrandsen 2001	<p>Gulbrandsen N, Wisløff F, Nord E, Lenhoff S, Hjorth M, Westin J; Nordic Myeloma Study Group. Cost-utility analysis of high-dose melphalan with autologous blood stem cell support vs. melphalan plus prednisone in patients younger than 60 years with multiple myeloma. <i>Eur J Haematol.</i> 2001 May;66(5):328-36.</p>
12	Nord 1997	<p>Nord E, Wisløff F, Hjorth M, Westin J. Cost-utility analysis of melphalan plus prednisone with or without interferon-alpha 2b in newly diagnosed multiple myeloma. Results from a randomised controlled trial. <i>Pharmacoeconomics.</i> 1997 Jul;12(1):89-103.</p>

Tabela 64. Spis badań wykluczonych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Versteegh MM, Leunis A, Luime JJ, Boggild M, Uyl-de Groot CA, Stolk EA. Mapping QLQ-C30, HAQ, and MSIS-29 on EQ-5D. <i>Med Decis Making.</i> 2012 Jul-Aug;32(4):554-68.	brak wyników dotyczących jakości życia w populacji chorych na MM
2	Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OA, Miladinovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2012 May 16;5:CD003188.	brak wyników dotyczących jakości życia
3	Green CR, Montague L, Hart-Johnson TA. Consistent and breakthrough pain in diverse advanced cancer patients: a	brak osobnych wyników dla MM



Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	longitudinal examination. J Pain Symptom Manage. 2009 May;37(5):831-47.	
4	Adam Z, Pour L, Svobodník A, Scudla V, Salajka F, Vytrasová M, Bacovský J, Schützová M, Koza V, Sumná E, Franková H, Lehanka F, Gumulec J, Stavarová Y, Cahová S, Vránová M, Dostálová V, Kessler P, Walterová L, Meluzínová I, Seifertová N, Sláma O, Büchler T, Krejčí M, Bencíková V, Nykodýmová V, Dusek L, Hájek R; Czech Myeloma Group. [Quality of life and tolerance of maintenance therapy in patients with multiple myeloma]. Vnitr Lek. 2002 Mar;48(3):216-29.	publikacja w języku czeskim

12.6 Wyniki symulacji


W poniższej tabeli przedstawiono wyniki uzyskane w poszczególnych wariantach w ramach symulacji przeprowadzonych 



Tabela 65. Wyniki symulacji [REDACTED]

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

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

Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka problemu decyzyjnego w schemacie PICO.	13
Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w analizie.....	28
Tabela 4. Skuteczność leczenia w łącznej populacji z badań klinicznych oraz pacjentów	
Tabela 7. Działania niepożądane i powikłania stopnia 3.	32
Tabela 8. Działania niepożądane i powikłania stopnia 4.	33
Tabela 10. Etapy zmniejszania dawki lenalidomidu.	35
Tabela 11. Oszacowanie kosztu poszczególnych opakowań lenalidomidu.	40
Tabela 12. Oszacowanie kosztu poszczególnych opakowań lenalidomidu.	40
Tabela 13. Oszacowanie ceny netto poszczególnych opakowań lenalidomidu	41
Tabela 14. Rozkład procentowy lokalizacji opieki dotyczący zarządzania poszczególnymi działaniami niepożądanymi.....	42
Tabela 16. Profile pozaszpitalnego zarządzania działaniami niepożądanymi.	44
Tabela 19. Profile zarządzania działaniami niepożądanymi w ramach hospitalizacji.....	50
Tabela 20. Całkowite koszty leczenia działań niepożądanych w przeliczeniu na 1 zdarzenie.	54
Tabela 21. Profile wykorzystania zasobów w badaniach laboratoryjnych.	56
Tabela 23. Zestawienie parametrów klinicznych i kosztowych zastosowanych w scenariuszu podstawowym.	57
Tabela 24. Wyniki analiz ekonomicznych złożonych do NICE, SMC oraz AWMSG przez Celgene.	60
Tabela 25. Wyniki analizy ekonomicznej Hornberger 2012.....	61
Tabela 26. Wartości użyteczności użyte w modelu.	63
Tabela 27. Badania dotyczące wartości użyteczności stanów zdrowia w leczeniu szpiczaka mnogiego.	64
Tabela 28. Wyniki badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w leczeniu szpiczaka mnogiego.	68

Tabela 29. Parametry badane w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości.	72
Tabela 30. Parametry kliniczne [REDACTED]	74
Tabela 31. Wyniki kliniczne [REDACTED]	75
Tabela 32. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa [REDACTED]	75
Tabela 33. Wyniki kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności. Analiza podstawowa [REDACTED]	76
Tabela 34. LD vs D - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza [REDACTED] Perspektywa NFZ.	77
Tabela 35. LD vs D - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza [REDACTED] Perspektywa łączna NFZ i pacjenta.	78
Tabela 36. Oszacowanie ceny progowej przy progu opłacalności 105 801 PLN/QALY lub LYG. Perspektywa NFZ. Analiza [REDACTED]	80
Tabela 37. Oszacowanie ceny progowej przy progu opłacalności 105 801 PLN/QALY lub LYG. Perspektywa łączna NFZ i pacjenta. Analiza [REDACTED]	81
Tabela 38. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa [REDACTED]	82
Tabela 39. Wyniki kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności. Analiza podstawowa [REDACTED]	83
Tabela 40. LD vs D - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. [REDACTED] Perspektywa NFZ.	84
Tabela 41. LD vs D - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. [REDACTED] Perspektywa łączna NFZ i pacjenta.	85
Tabela 42. Oszacowanie ceny progowej przy progu opłacalności 105 801 PLN/QALY lub LYG. Perspektywa NFZ. [REDACTED]	87
Tabela 43. Oszacowanie ceny progowej przy progu opłacalności 105 801 PLN/QALY lub LYG. Perspektywa łączna NFZ i pacjenta. [REDACTED]	88
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w analizie.	111
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.03.2013 r.	120
Tabela 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 19.03.2013 r.	121
Tabela 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 19.03.2013 r.	122
Tabela 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 19.03.2013 r.	123
Tabela 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 19.03.2013 r.	123
Tabela 56. Spis badań włączonych.	125
Tabela 57. Spis badań wykluczonych.	126

Tabela 58. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 22.03.2013 r.	126
Tabela 59. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 22.03.2013 r.	128
Tabela 60. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 22.03.2013 r.	130
Tabela 61. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 22.03.2013 r.	132
Tabela 62. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 22.03.2013 r.	132
Tabela 63. Spis badań włączonych.	134
Tabela 64. Spis badań wykluczonych.	135
Tabela 65. Wyniki symulacji [REDACTED]	137

Spis ilustracji

Rysunek 1. Modelowany efekt leczenia.....	21
Rysunek 2. Schemat modelu leczenia szpiczaka mnogiego lenalidomidem.....	24
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Rysunek 5. LD vs D - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. [REDACTED] Perspektywa NFZ.....	78
Rysunek 6. LD vs D - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. [REDACTED] Perspektywa łączna NFZ i pacjenta.....	79
Rysunek 7. LD vs D - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. [REDACTED] Perspektywa NFZ.....	84
Rysunek 8. LD vs D - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. [REDACTED] Perspektywa łączna NFZ i pacjenta.....	85
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Rysunek 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla lenalidomidu (diagram QUOROM/PRISMA).....	124
Rysunek 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim (diagram QUOROM/PRISMA).....	133

Piśmiennictwo

¹ Wewnętrzne dane Wnioskodawcy.

² Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa, kwiecień 2009 [18.03.2013].

³ Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckij M, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007 Nov 22;357(21):2133-42.

⁴ Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckij M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007 Nov 22;357(21):2123-32.

⁵ Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, Petrucci MT, Yu Z, Olesnyckij M, Zeldis JB, Knight RD, Weber DM. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2009 Nov;23(11):2147-52.

⁷ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

⁸ Rekomendacja nr 31/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia”.


⁹ 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 [18.03.2013].

¹⁰ Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.

¹¹ Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011 rok. Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytowy i inne dyskrazje plazmocytowe. http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok_1_2011__09_Szpiczak_plazmocytowy.pdf [18.03.2013].

¹² [redacted] Instytut Arcana. Analiza efektywności kosztów preparatu Revlimid®. Instytut Arcana, Kraków 2010.

- ¹³ Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006 Sep;20(9):1467-73.
- ¹⁴ Drayson MT, Augustson BM, Begum G, Dunn Janet A, Barth NJ, Davies F, Morgan G, Behrens J, Smith A, Child JA. Survival from relapse and the influence of therapy. 11th International Myeloma Workshop/4th International Workshop on Wladenestroms Macroglobulinemia, June 25-30, 2007, Kos Island, Greece. *Haematologica* 2007;92(6, s2):173. Abstract No. PO-665.
- ¹⁵ The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance TA129: Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma. Październik 2010.
- ¹⁶ Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Fonseca R, Witzig TE, Lust JA, Larson DR, Kyle RA, Greipp PR. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2004 Jul;79(7):867-74.
- ¹⁷ Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych.
- ¹⁸ National Cancer Institute (NCI). Common Toxicity Criteria (CTC) Version 2.0. 1999 http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf [18.03.2013].
- ¹⁹ European Medicines Agency (EMA). Revlimid®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf [08.04.2013].
- ²⁰ Hoyle M, Rogers G, Garside R, Moxham T, Stein K. The clinical and cost-effectiveness of lenalidomide for multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy: an evidence review of the submission from Celgene. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG) 2008.
- ²¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-3/2012. Warszawa, luty 2013.
- ²² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. [10.05.2013].
- ²³ Indeks Leków Medycyny Praktycznej, <http://indeks.mp.pl/> [10.05.2013].
- ²⁴ <http://www.zdrowastrona.pl> [10.05.2013].
- ²⁵ Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami (DGL). Wstępne wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wstępne wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2012 r.
- ²⁶ Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- ²⁷ Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 19/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 kwietnia 2013 r.
- ²⁸ CEA. Cost-effectiveness Analysis Registry. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> [19.03.2013].
- ²⁹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [19.03.2013].



³⁰ 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.

³¹ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Medicine 2009; 6(7): e1000097.

³² Komunikat w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość; <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=677> [08.04.2012 r.].

³³ Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc. 1958;53:457-481.

³⁴ Weber D, Knight RD, Chen C, Spencer A, Yu Z, Zeldis J, et al. Prolonged Overall Survival with Lenalidomide Plus Dexamethasone Compared with Dexamethasone Alone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Blood 2007;110:Abstract 412.