



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak[®] (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, styczeń 2016



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	11
2. PROBLEM DECYZYJNY	11
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	12
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA	14
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	16
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	17
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ	18
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	20
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	20
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	22
3.3. HORYZONT CZASOWY	23
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	26
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH	28
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	36
3.7. OCENA KOSZTÓW	54
3.8. DYSKONTOWANIE	63
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	64
3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO ..	66
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	73
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	73
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	76
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	89
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	91
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	91
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	92
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	100
7. DYSKUSJA	101
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE	102
9. BIBLIOGRAFIA	105
10. SPIS TABEL	111
11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW	112
12. ANEKS	113
12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE	113

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego



INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót / wyrażenie	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BTZ	Bortezomib
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności (w niniejszym opracowaniu: iloraz kosztu i QALY w grupie)
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DEX	ang. <i>Dexamethasone</i> ; Deksametazon
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (w niniejszym opracowaniu: marginalny koszt uzyskania QALY)
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LEN	Lenalidomid
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NMA	ang. <i>Network Meta-Analysis</i> ; Meta-analiza sieciowa
PAN	Panobinostat
PANORAMA-1	Badanie rejestracyjne dla wnioskowanej technologii [84], [85]
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności



KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną objęcia finansowaniem ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Farydak® (6 kapsulek po 20, 15 lub 10 mg panobinostatu) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po co najmniej dwóch liniach leczenia zawierających bortezomib oraz lek immunomodulujący. Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności z latami życia skorygowanymi o jakość jako wynikiem zdrowotnymi w horyzoncie oczekiwanej maksymalnej długości życia pacjenta z analizowanej populacji [REDACTED]
- ❖ Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu leczniczego Farydak® z bortezomibem i deksametazonem w ramach proponowanego programu lekowego w horyzoncie maksymalnego czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji jest:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- ❖ W horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności dla stosowania produktu leczniczego Farydak® wyniósł [REDACTED] za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (dodatkowy QALY) w odniesieniu do bortezomibu podawanego z deksametazonem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości potwierdzała zależności obserwowane w analizie podstawowej.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) stosowanego w schemacie z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej części B. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych umożliwiając realizację proponowanego programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) (ICD10 C90.0)” [40], [99].

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- analizowana populacja obejmuje dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego [40], [99] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu Farydak® (panobinostat), w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem (PAN+BTZ+DEX), zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania wnioskowanej technologii [73] i proponowanym programem lekowym [40], [99] **(I)**,
- w ramach uzasadnienia ceny, wnioskowaną technologię porównano ze schematami chemioterapii aktualnie wykorzystywanymi we wnioskowanym wskazaniu w Polsce, wobec których efekty można było porównać z efektami wnioskowanej technologii. Do grona komparatorów zaliczono stosowanie: bortezomibu z deksametazonem (BTZ+DEX) oraz lenalidomidu z deksametazonem (LEN+DEX) [40], [41] **(C)**,
- w opracowaniu uwzględniono efekt stosowania porównywanych interwencji (przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności na etapie oceny zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych) pod postacią: czasu wolnego od progresji klinicznej, czasu całkowitego przeżycia, częstotliwości występowania działań niepożądanych, zmiany jakości życia (wagi użyteczności) oraz ryzyka dyskontynuacji stosowanego leczenia **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, lat życia skorygowanych o jakość (ang. *quality-adjusted life year, QALY*), bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności, inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, QALY) oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 i ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Na podstawie wyników analizy klinicznej [41] uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków [30] w odniesieniu do jednego komparatora – stosowania lenalidomidu z deksametazonem **(O)**.

Rozważono finansowanie produktu leczniczego Farydak® ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego” przy uwzględnieniu nowej, osobnej grupy limitowej.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy). Ze względu na znikomy udział kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy, przyjęto zbieżność wyników z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 stycznia 2016 roku [37].

Mając na uwadze brak alternatywnego źródła informacji, estymację kosztu dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie oceny zużycia zasobów medycznych przeprowadzonej w ramach badania kwestionariuszowego, w którym udział wzięło sześciu czołowych ekspertów klinicznych z Polski.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, którego wcześniejsza wersja była przedkładana NICE [103], [104] i innym zagranicznym agencjom HTA.

Model oryginalny [67], [68] opracowano na podstawie wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez autorów modelu i prezentowanego m.in. w następujących materiałach [82], [83]. Wspomniany model opracowano przy dostępie do indywidualnych danych chorych włączonych do badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii [84], [85].

Przeprowadzony niezależnie przegląd systematyczny [41] wykazał aktualność informacji klinicznych wykorzystanych przy opracowaniu modelu oryginalnego.

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono dodatkowe efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii. Na podstawie dostępnych źródeł informacji ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie wiązało się z dodatkowym efektem w odniesieniu do schematu placebo (BTZ+DEX ;por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę kosztów-efektywności uwzględniającą, jako wyniki zdrowotne lata życia skorygowane o jakość (QALY; analiza kosztów-użyteczności).

Ustalono, że z uwagi na ograniczone informacje na temat porównania skuteczności oraz różne kryteria dyskontynuacji (LEN+DEX do progresji, nieakceptowanych działań niepożądanych lub zgonu; PAN+BTZ+DEX – dodatkowo w okresie nieprzekraczającym 48 tygodni) mogą być obserwowane różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy schematem wnioskowanej technologii a LEN+DEX, co zostało ocenione w ramach analizy kosztów-efektywności pozwalającej uwzględnić brak dodatkowych efektów pomiędzy w/w schematami.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego



Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 125 955 PLN [30], [32], [36].

Horyzont czasowy został ustalony na poziomie maksymalnej oczekiwanej długości życia pacjenta z analizowanej populacji, który nie przekracza średniej długości życia standardowego Polaka będącego w wieku pacjenta z analizowanej populacji.

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową, wartości skrajnych deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W ramach „deterministycznej” analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelu (niepewność strukturalna modelu). W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

WYNIKI ANALIZY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ekstrapolacja przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego ponieważ nie zostały w pełni uchwycone w ramach badania PANORAMA-1 (zjawisko odciążenia). Wykorzystano najlepsze z dostępnych informacji;

- wagi użyteczności charakterystyczne dla opornego na leczenie lub nawrotowego szpiczaka mnogiego nie są dostępne w literaturze. Niniejsza analiza została przeprowadzona przy uwzględnieniu wyników mapowania danych dotyczących jakości życia zbieranych w badaniu PANORAMA-1 (kwestionariusz QLQ-C30) do wartości EQ-5D przy użyciu recenzowanej i opublikowanej metody konwersji opracowanej z wykorzystaniem wyników wśród pacjentów o zbliżonej charakterystyce do wnioskowanej populacji. Nie było możliwe jednakże określenie wag użyteczności w okresie poza leczeniem i po progresji. Informacje te zostały określone na podstawie opublikowanych danych;
- dostępność informacji na temat względnych efektów klinicznych wnioskowanej technologii i LEN+DEX. Wykorzystano dostępne informacje przeprowadzając szereg wariantów porównania pośredniego efektów klinicznych PAN+BTZ+DEX i LEN+DEX. W związku z pośrednim charakterem wyniki takiego porównania obarczone są niższą wiarygodnością.

Na uwagę zasługuje, że przeprowadzona analiza wrażliwości, testując różne warianty założeń i wartości parametrów stanowiących ograniczenie niniejszej analizy, potwierdza stabilność wniosków, niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń.

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Farydak[®] (panobinostat) stosowanego w schemacie z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej części B. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych umożliwiając realizację proponowanego programu lekowego „*Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD10 C90.0)*” [40], [99].

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- analizowana populacja obejmuje dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego [40], [99] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu Farydak[®] (panobinostat), w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem, zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania wnioskowanej technologii [73] i proponowanym programem lekowym [40], [99] **(I)**,
- w ramach uzasadnienia ceny, wnioskowaną technologię porównano ze schematami chemioterapii aktualnie wykorzystywanymi we wnioskowanym wskazaniu w Polsce, wobec których efekty można było porównać z efektami wnioskowanej technologii. Do grona komparatorów zaliczono stosowanie: bortezomibu z deksametazonem oraz lenalidomidu z deksametazonem [40], [41] **(C)**,

- w opracowaniu uwzględniono efekt stosowania porównywanych interwencji (przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności na etapie oceny zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych) pod postacią: czasu wolnego od progresji klinicznej, czasu całkowitego przeżycia, częstotliwości występowania działań niepożądanych, zmiany jakości życia (wagi użyteczności) oraz ryzyka dyskontynuacji stosowanego leczenia **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, lat życia skorygowanych o jakość (ang. *quality-adjusted life year*, QALY), bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności, inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, QALY) oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 i ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Na podstawie wyników analizy klinicznej [41] uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków [30] w odniesieniu do jednego komparatora – stosowania lenalidomidu z deksametazonem **(O)**.

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części B. „Leki stosowane w programach lekowych”, umożliwiając realizację proponowanego programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) (ICD10 C90.0)” [40], [99].

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Novartis Poland Sp. z o. o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Farydak® w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący (w trzeciej lub kolejnej linii chemioterapii).

Proponowany sposób refundacji obejmuje finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego” [40].

Wniosek dotyczy inicjalizacji i realizacji proponowanego programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD10 C90.0)” [40], [99]

Założono, że produkt leczniczy Farydak® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, zgodnie z aktualną praktyką finansowania substancji czynnych w programach lekowych [37], [40].

Analiza aspektów ustawy o refundacji leków [30] dotycząca kwalifikacji do osobnej lub istniejącej grupy limitowej została zestawiona w tabeli poniżej.

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Farydak®
<p>Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie</p>	<p>Kryterium niespełnione: nie są refundowane leki o takiej samej nazwie międzynarodowej jak wnioskowanej technologii; względem refundowanych opcji terapeutycznych, które mogą być stosowane w analizowanym wskazaniu i dostępne są w ramach programu lekowego (lenalidomid) obserwowane są istotne różnice we wskazaniach objętych refundacją (lenalidomid refundowany również w II linii leczenia po nietolerancji talidomidu lub bortezomibu), zakresie leków stosowanych w skojarzeniu (panobinostat podawany z bortezomibem i deksametazonem, podczas gdy lenalidomid tylko z deksametazonem) oraz odrębny mechanizm działania (lenalidomid to immunosupresant, podczas gdy panobinostat to czynnik przeciwnowotworowy o działaniu nieselektywnego inhibitora deacetylazy histonu) [37]; z uwagi na brak odpowiednich danych klinicznych dla lenalidomidu [41] nie ma możliwości jednoznacznego stwierdzenia równoważności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatora [82], [83]</p>
<p>Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie</p>	<p>Kryterium niespełnione: j.w.</p>
<p>Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie</p>	<p>Kryterium niespełnione: na etapie Analizy klinicznej wykazano dodatkowy efekt dodania panobinostatu do schematu składającego się z bortezomibu i deksametazonu; z uwagi na brak odpowiednich danych klinicznych dla lenalidomidu [41] nie ma możliwości wiarygodnego stwierdzenia równoważności klinicznej wnioskowanej technologii (panobinostat + bortezomib + deksametazon) i komparatora (lenalidomid + deksametazon); nawet przy dostępności takich danych równoważność nie jest możliwa do wykazania (porównanie schematu trójlekowego z dwulejkowym); brak możliwości oceny efektów względem innych schematów chemioterapii</p>
<p>Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa</p>	<p>Kryterium niespełnione – brak możliwości oceny ponieważ żaden lek panobinostatu nie jest refundowany [37]</p>
<p>Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie</p>	<p>Kryterium niespełnione – na etapie Analizy klinicznej wykazano dodatkowy efekt dodania panobinostatu do schematu składającego się z bortezomibu i deksametazonu; z uwagi na brak odpowiednich danych klinicznych dla lenalidomidu [41] nie ma możliwości wiarygodnego stwierdzenia równoważności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatora; brak możliwości oceny efektów względem innych schematów chemioterapii</p>

O zasadności kwalifikacji ocenianego produktu do osobnej grupy limitowej świadczy przede wszystkim brak odpowiedników/zamienników w Wykazie dla wnioskowanej technologii zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt. 2 oraz ust. 3 pkt. 1 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 6 ust. 8 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii oraz sposobu jej finansowania zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [107].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie w ramach programu lekowego produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący.

Dawkowanie panobinostatu, bortezomibu i deksametazonu ustalono zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [73], warunkami badań klinicznych dostarczających informacji na temat efektywności wnioskowanej technologii [84], [85] oraz proponowanym programem lekowym [99].

Leczenie w ramach badania rejestracyjnego [84], [85] obejmowało dwie fazy. Pierwsza faza obejmowała osiem 21-dniowych cykli. Druga faza rozpoczynała się w cyklu 9. umożliwiając kontynuację leczenia wśród pacjentów, u których nie zaobserwowano pogorszenia stanu klinicznego lub toksycznych działań niepożądanych. Faza druga składała się z czterech 42-dniowych cykli. W sumie chory mógł otrzymać maksymalnie 12 cykli obejmujących 48 tygodni leczenia.

Planowane dawkowanie wnioskowanej technologii w badaniu rejestracyjnym obejmowało:

- w cyklach od 1. do 8.: 20 mg panobinostatu (PAN) w dniach 1., 3., 5., 8., 10. i 12.; 1,3 mg/m² bortezomibu (BTZ) w dniach 1., 4., 8. i 11.; 20 mg deksametazonu (DEX) w dniach: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12.
- w cyklach od 9. do 12.: 20 mg PAN w dniach 1., 3., 5., 8., 10., 12., 22., 24., 26., 29., 31. i 33.; 1,3 mg/m² BTZ w dniach 1., 8., 22. i 29.; 20 mg DEX w dniach 1., 2., 8., 9., 22., 23., 29. i 30.

Projekt badania umożliwił modyfikację w/w schematu dawkowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Przykładowo dawka PAN mogła być zredukowana do poziomu 15 mg i następnie do 10 mg [84].

Zgodnie z wynikami badania rejestracyjnego mediana względnej intensywności dawki (ang. *relative dose intensity*, RDI) w całej grupie badanej (381 pacjentów) wyniosła: [REDACTED]

Informacje na temat RDI wśród pacjentów z wnioskowanej populacji (przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezonib oraz lek immunomodulujący) dostarczone zostały wraz z oryginalnymi modelami, które zostały zaadaptowane do warunków polskich [67], [68].

Średnie RDI wśród chorych włączonych do badania rejestracyjnego o charakterystyce zgodnej z wnioskowaną populacją wyniosło: [REDACTED]

Mając na uwadze zachowanie korelacji koszt-efekt, w opracowaniu uwzględniono w/w informacje przy ocenie kosztu stosowania BTZ i DEX w ramach ocenianego schematu chemioterapii. Ponieważ wniosek o objęcie refundacją obejmuje taką samą cenę wszystkich prezentacji produktu leczniczego Farydak® (por. rozdział 3.7.2.), niższe zużycie mg PAN wynikające z redukcji dawki leku nie przełoży się na niższy koszt refundacji wnioskowanej technologii (taka sama cena kapsułki niezależnie od zawartości panobinostatu).

Wobec powyższego w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono redukcji kwoty refundacji za PAN wynikającej z redukcji dawki jednostkowej leku – nie uwzględniono wpływu RDI na koszt stosowania PAN.

Wpływ RDI na wyniki i wnioski niniejszej analizy został przebadany w ramach analizy wrażliwości (scenariusz AW26 pomijający RDI dla wszystkich leków).

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej, jako komparatory przy uzasadnieniu ceny wnioskowanej technologii uwzględniono schematy chemioterapii aktualnie wykorzystywane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania efektów klinicznych z wnioskowaną technologią. Do grona komparatorów, które mogą zostać uwzględnione przy porównaniu kosztów i efektów zaliczono stosowanie: bortezomibu z deksametazonem oraz lenalidomidu z deksametazonem [40], [41].

W opracowaniu pośrednio uwzględniono również monoterapię bortezomibu jako komparator (schemat wskazany przez ekspertów jako stosowany we wnioskowanym wskazaniu w Polsce) ponieważ w obydwu grupach badania rejestracyjnego [84] chorym nietolerującym DEX umożliwiono kontynuację leczenia bez deksametazonu.

Z grona komparatorów zidentyfikowanych na etapie Analizy problemu decyzyjnego nie było możliwości przeprowadzenia porównania z następującymi schematami:

- bortezomib + deksametazon + talidomid (brak możliwości porównania efektów klinicznych względem wnioskowanej technologii [41], [82], [83]),
- bendamustyna + prednizon (brak możliwości porównania efektów klinicznych względem wnioskowanej technologii, brak danych klinicznych [41], [82], [83])

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

Schemat dawkowania komparatorów ustalono na podstawie danych klinicznych zidentyfikowanych w Analizie klinicznej [41]. Oceny dawkowania i długości stosowania substancji czynnych w schemacie BTZ+DEX przeprowadzono w oparciu o wyniki badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii [84] (planowane dawkowanie i okres stosowania analogiczny jak przedstawiono dla BTZ i DEX w rozdziale 2.2.).

Zgodnie z wynikami badania rejestracyjnego (377 pacjentów w grupie kontrolnej) mediana RDI w grupie BTZ+DEX wyniosła: 86,7% dla BTZ i 95,1% dla DEX.

Informacje na temat RDI wśród pacjentów z wnioskowanej populacji (przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący) dostarczone zostały wraz z oryginalnymi modelami, które zostały zaadaptowane do warunków polskich [67], [68]. Średnie RDI wśród chorych włączonych do grupy kontrolnej badania rejestracyjnego o charakterystyce zgodnej z wnioskowaną populacją wyniosło: XXXXXXXXXX

W przypadku schematu LEN+DEX, oceny efektów klinicznych dokonano na podstawie wyników badania [86] (badanie uwzględnione w ramach porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach raportu [82], [83] zidentyfikowanego na etapie Analizy klinicznej [41]).

W badaniu [86] chorzy otrzymywali 25 mg LEN w dniach od 1. do 21. 28-dniowego cyklu oraz 40 mg DEX w dniach: 1. do 4., 9. do 12. i 17. do 20. (przez pierwsze 4 cykle) lub w dniach od 1. do 4. (w kolejnych cyklach). Dla schematu LEN+DEX nie wprowadzono ograniczenia czasowego – stosowano go do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności [86].

W badaniu [86] umożliwiono redukcję dawki LEN i DEX w przypadku wystąpienia toksyczności podawanych związków. Wyniki wspomnianego badania świadczą, że mediana dawki w grupie badanej wyniosła 25 mg LEN i 40 mg DEX, co świadczy, że mediana RDI dla schematu LEN+DEX była bliska 100%.

Przy braku informacji na temat średniej wartości RDI w badaniu [86], w ramach niniejszej analizy uwzględniono RDI dla schematu LEN+DEX na takim samym poziomie jak dla schematu BTZ+DEX (odpowiednio: 82% i 88,4%), co przy uwzględnieniu przedstawionych wcześniej informacji (mediana RDI na poziomie 100% w badaniu [86]) świadczy o konserwatywnym charakterze poczynionego założenia, zaniżającym zużycie i koszt komparatora.

Jak wspomniano w rozdziale 2.2., w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ RDI na wyniki i wnioski z niniejszej analizy (scenariusz AW26 pomijający RDI dla wszystkich leków).

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który zawiera się w zarejestrowanym wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Farydak[®] (szczegóły w [40]).

Charakterystyka pacjentów uwzględniona w niniejszej analizie została określona na podstawie wyników badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii [84]. Badaniem objęto całkowitą liczbę 768 pacjentów (387 w grupie badanej i 381 w grupie kontrolnej). Spośród chorych włączonych do badania, ██████████ z grupy kontrolnej spełniało kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego (przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący). Wyniki zdrowotne tej grupy pacjentów posłużyły do oceny parametrów wykorzystanych w ramach niniejszego modelu decyzyjnego [67], [68].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego



Podstawowe informacje na temat wejściowej charakterystyki tych pacjentów zamieszczono w tabeli 1. raportu [68].

Na uwagę zasługuje, że żadna charakterystyka chorego w punkcie początkowym analizy (np. wiek, płeć, stopień zaawansowania choroby, jej charakter, czas od diagnozy) nie stanowi zmiennej modeli przeżycia uwzględnionych w opracowaniu (por. rozdziały 3.5. i 3.6.). Wyniki niniejszej analizy odzwierciedlają więc losy pacjentów o takiej samej charakterystyce jak pacjentów włączonych do badania klinicznego [84], spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Mając na uwadze wielośrodkowy i wielonarodowościowy charakter badania [84] należy uznać, że nie ma przesłanek świadczących, iż charakter pacjentów którzy będą stosować wnioskowaną technologię w Polsce odbiega od charakterystyki w/w grupy pacjentów.

Ponieważ dawkowanie części leków z porównywanych schematów zależne jest od powierzchni ciała pacjenta z analizowanej populacji, w opracowaniu uwzględniono ten parametr.

Zgodnie z informacjami dostarczonymi wraz z modelem oryginalnym [67], [68] średnia powierzchnia ciała chorego włączonego do badania [84] ██████████ ██████████

Potwierdzeniem w/w wartości są wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych (rozdział 12.1., arkusz „Questionnaire survey” modelu).

Opinie ekspertów wskazują również, że średnia powierzchnia ciała pacjenta z analizowanej populacji wynosi ██████████ ██████████ ██████████

W analizie podstawowej uwzględniono średnią z opinii ekspertów; dolną i górną granicę 95% przedziału ufności testowano w ramach analizy wrażliwości (scenariusze AW68, AW69).

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [107].

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

W ramach Analizy klinicznej ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii [41]:

- w odniesieniu do schematu BTZ+DEX wiąże się z istotnym statystycznie: wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji, większym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, a także uzyskania całkowitej lub prawie całkowitej odpowiedzi na leczenie, wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na zastosowane leczenie, a także wydłużeniem czasu do wystąpienia progresji. Pomiedzy grupami nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie

wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz odnośnie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 29 miesięcy (wnioski na podstawie wyników badania bezpośrednio porównującego efekty zdrowotne [84], [85]);

- w odniesieniu do schematu LEN+DEX wiąże się ze zbliżonymi efektami w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, jak i przeżycia całkowitego (wnioski na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego i zestawienia wyników badań klinicznych z lub bez adiustacji względem wartości początkowej charakterystyki porównywanych grup chorych [82], [83]).

Na podstawie przedstawionych informacji uwzględniono w pierwszej kolejności dodatkowy efekt kliniczny stosowania wnioskowanej technologii wykazany w ramach badań o najwyższej wiarygodności (dodatkowy efekt kliniczny pod postacią przedłużenia życia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego w odniesieniu do BTZ+DEX).

W opracowaniu uwzględniono również średnie estymatory względnej efektywności wnioskowanej technologii wobec schematu LEN+DEX pomimo braku spełnienia kryterium istotności statystycznej tych wartości. Niemniej jednak drobne różnice w efektach pomiędzy PAN+BTZ+DEX i LEN+DEX mogą być obserwowane w praktyce, a średnie estymatory względnego efektu zostały szeroko przetestowane w ramach analizy wrażliwości z uwzględnieniem zakresu niepewności ustalonym na poziomie 95% przedziału ufności.

Mając na uwadze, iż wystąpienie progresji i działań niepożądanych może wiązać się z redukcją jakości życia, w ramach niniejszego opracowania uwzględniono również wpływ stosowania porównywanych interwencji na jakość życia (uwzględniono wagi użyteczności zależne od stanu klinicznego oraz schematu leczenia).

Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego [68], w opracowaniu uwzględniono również koszt 10 najbardziej rozpowszechnionych działań niepożądanych stopnia III lub IV, zaobserwowanych w ramach badania klinicznego [84]. Uwzględniono: anemię, osłabienie (astenię), biegunkę, zmęczenie, hipokaliemię, hiponatremię, limfopenię, neutropenię, zapalenia płuc i małopłytkowość [68].

Wpływ każdego działania niepożądanego na wagę użyteczności oceniono pośrednio – do oceny wag użyteczności wykorzystano wyniki oceny jakości życia wśród wszystkich pacjentów objętych badaniem (pacjentów doświadczających jak i niedoświadczających działań niepożądanych stosowanego schematu leczenia).

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego; efekty związane z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych i/albo mających potencjalny wpływ na jakość życia oraz przeżycie pacjenta z analizowanej populacji).

Mając na uwadze, iż nie są dostępne informacje na temat efektywności wnioskowanej technologii wśród dużej grupy chorych z Polski, w opracowaniu uwzględniono w pierwszej kolejności źródła danych odnoszące się do wielośrodkowych badań klinicznych. W przypadku braku danych z badań klinicznych, w następnej kolejności wykorzystano opublikowane informacje (opcjonalne do badań randomizowanych źródła informacji) lub opinie ekspertów klinicznych z Polski.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, którego wcześniejsza wersja była przedkładana NICE [103], [104] i innym zagranicznym agencjom HTA.

Model oryginalny [67], [68] opracowano na podstawie wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez autorów modelu i prezentowanego m.in. w następujących materiałach [82], [83]. Wspomniany model opracowano przy dostępie do indywidualnych danych chorych włączonych do badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii [84], [85].

Przeprowadzony niezależnie przegląd systematyczny [41] wykazał aktualność informacji klinicznych wykorzystanych przy opracowaniu modelu oryginalnego.

Model oryginalny został zaadaptowany do warunków polskich poprzez:

- uwzględnienie danych kosztowych z Polski;
- wprowadzenie kalkulacji progowych cen zbytu netto leku Farydak[®],
- zmianę prezentacji wyników (dopasowano do wymagań w Polsce).

Dodatkowo model rozbudowano w zakresie funkcjonowania. Dodano procedurę przywracania ustawień początkowych i rozbudowano procedury przeprowadzania deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości. Wprowadzone zmiany nie zmodyfikowały metod przeprowadzania obliczeń. Otrzymane różnice w wynikach w odniesieniu do modelu Zamawiającego wynikały wyłącznie ze zmiany danych wejściowych modelowania.

Autorzy oryginalnego modelu ekonomicznego przygotowali dwie ostateczne wersje różniące się komparatorem i zakresem przeprowadzonego porównania:

- wersja podstawowa uwzględniająca porównanie PAN+BTZ+DEX z BTZ+DEX określająca wyniki zdrowotne w grupie badanej na podstawie modeli parametrycznych przeżycia wolnego od progresji i całkowitego dopasowanego wspólnie do wyników zdrowotnych chorych włączonych do badania [84] (PAN jako parametr binarny modelu przeżycia) i uwzględniającego modelowanie w zakresie zużycia zasobów medycznych w porównywanych grupach [68];
- wersja dodatkowa uwzględniająca porównanie PAN+BTZ+DEX z LEN+DEX określająca wyniki zdrowotne w grupie badanej na podstawie modeli parametrycznych przeżycia wolnego od progresji i całkowitego dopasowanego do wyników zdrowotnych chorych włączonych tylko do grupy badanej badania [84] i uwzględniającego opublikowane informacje na temat zużycia zasobów medycznych i kosztu stosowania LEN+DEX, podczas gdy w grupie PAN+BTZ+DEX wyniki kosztowe określono w ramach modelowania [67].

Mając na uwadze, iż nie są dostępne informacje na temat zużycia zasobów medycznych w trakcie stosowanie LEN+DEX w warunkach polskich, autorzy niniejszego opracowania przeprowadzili w

jednym modelem porównanie PAN+BTZ+DEX jednocześnie z BTZ+DEX i LEN+DEX, łącząc obydwie wersje modelu oryginalnego [67], [68] w jedną.

Kompilacja wersji modelu oryginalnego wiązała się ze zmianą oceny wyników zdrowotnych w grupie PAN+BTZ+DEX – odstąpiono od wariantu uwzględniającego osobny model przeżycia dla schematu PAN+BTZ+DEX, gdyż nie są dostępne informacje na temat analogicznych modeli dla grupy BTZ+DEX. Otrzymane nieznaczne różnice w efektach zdrowotnych LEN+DEX wynikają z poprawności dopasowania podstawowych modeli przeżycia w grupie PAN+BTZ+DEX (nieznaczne różnice w efektach ocenianych na podstawie modeli przeżycia dopasowanych łącznie do wyników zdrowotnych chorych leczonych PAN+BTZ+DEX i BTZ+DEX, a modeli dopasowanych wyłącznie do wyników zdrowotnych chorych leczonych PAN+BTZ+DEX w ramach badania [84]).

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W ramach analizy podstawowej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego, gdyż zidentyfikowane koszty z perspektywy pacjentów (koszt współpłacenia za DEX na poziomie ryczaftu, który często może być pomijany w przypadku wydawania DEX pacjentom w szpitalu, czy koszt współpłacenia za leki stosowane w leczeniu działań niepożądanych – czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów, jeżeli wydawane w aptece, loperamid) nie wpływają istotnie na wysokość całkowitego kosztu stosowania porównywanych schematów chemioterapii nawet (udział kosztu z perspektywy pacjenta w całkowitym koszcie z perspektywy wspólnej nie przekracza 0,18% dla dożywotnego horyzontu czasowego).

Tym samym prezentowane wyniki analizy ekonomicznej należy traktować jako wyniki zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej.

Udowadniając w/w aspekt, w ramach scenariusza AW27 analizy wrażliwości uwzględniono zidentyfikowane koszty z perspektywy pacjenta przyjmując, że pacjent zawsze płaci za leki otrzymywane/przepisywane w szpitalu.

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż kategorie kosztów pośrednich leczenia szpiczaka mnogiego w warunkach polskich nie są możliwe do określenia. Co więcej średni wiek pacjentów z analizowanej populacji wynoszący około 60 lat [68] może świadczyć, iż podstawowe kategorie kosztu pośredniego (płatna praca) nie stanowią istotnego udziału w całkowitych kosztach opieki nad pacjentem z analizowanej populacji.

Należy również zaznaczyć, że nie odnaleziono wiarygodnych informacji świadczących o wpływie wnioskowanej technologii na wysokość kosztów pośrednich (absenteizm, prezenteizm, długotrwała nieobecność na rynku pracy, opieka nieformalna). Niemniej jednak, mając na uwadze wyższą skuteczność wnioskowanej technologii, ewentualne koszty pośrednie będą kwalifikować się do kategorii kosztu różniącego porównywane schematy terapeutyczne. Tym samym należy uznać, że pominięcie perspektywy społecznej stanowi konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Oceniana interwencja będzie stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu, do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów (progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia, utrzymujące się działania niepożądane IV stopnia) lub zakończenia zdefiniowanego maksymalnego okresu jej stosowania (48 tygodni; 8 cykli 3-tygodniowych i 4 cykle 6-tygodniowe).

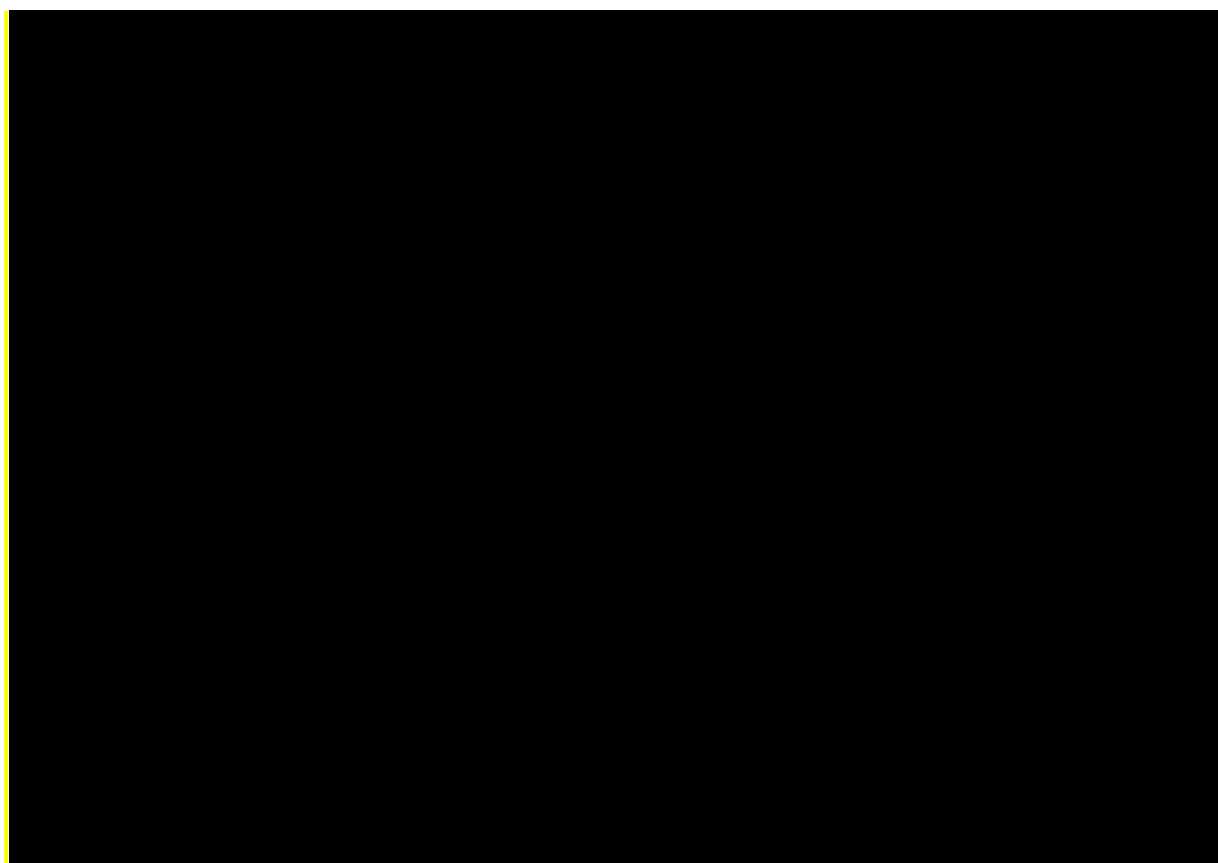
Dostępne informacje kliniczne dotyczą okresu do kilku lat stosowania leku wśród pacjentów z analizowanej populacji [41]. Niemniej jednak dostępne informacje mogą sugerować, że dodanie panobinostatu do schematu BTZ+DEX przekłada się na wydłużenie życia pacjenta z analizowanej populacji [41].

Na podstawie przytoczonych aspektów, a także przy uwzględnieniu zapisów rozporządzenia [3] i wytycznych AOTMiT [1], horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Nie są dostępne informacje dotyczące oczekiwanej długości życia pacjenta z analizowanej populacji w Polsce. Analiza przeżycia całkowitego przeprowadzona na podstawie danych z badania rejestracyjnego została przeprowadzona w maksymalnym horyzoncie wynoszącym około 66 miesięcy; mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów po co najmniej dwóch liniach leczenia zawierających bortezomib oraz lek immunomodulujący, którzy zostali włączeni do grupy PAN+BTZ+DEX wyniosła 25,5 miesiąca [85].

Niemniej jednak w/w informacje uwzględniają zjawisko odcięcia (nie wszystkich pacjentów obserwowano przez maksymalny okres obserwacji). Przykładowo modele przeżycia całkowitego które zostało uwzględnione w modelu ekonomicznym określono z uwzględnieniem od 45% do 55% obserwacji odciętych; por. tabela 7. opracowania [68]).

Przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji włączonych do badania rejestracyjnego dla Farydak® zostało zaprezentowane na wykresie poniżej.



Wykres 1. Przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji. Porównanie informacji z analizy Kaplan-Meier'a z predykcją przy uwzględnieniu modelu parametrycznego przeżycia całkowitego Weibull'a.

Informacje przedstawione na wykresie powyżej oraz w arkuszach „Markov PAN+BTZ+DEX”, „Markov BTZ+DEX” i „Markov LEN+DEX” dołączonego modelu decyzyjnego świadczą, że przeżycie całkowite poniżej 5% we wszystkich grupach obserwowane jest po około [REDACTED]

Zidentyfikowane przez autorów modelu oryginalnego badania ekonomiczne dotyczące szpiczaka mnogiego różniły się istotnie w zakresie przyjmowanego horyzontu czasowego – opublikowane analizy ekonomiczne uwzględniały horyzont czasowy od 10 do 30 lat, z najczęściej przyjmowanym horyzontem na poziomie 25 lat (modelowanie kohortowy oparte na funkcjach przeżycia) lub czasu do zgonu u każdego pacjenta (mikrosymulacje) – por. informacje przedstawione w tabeli 2. opracowania [68].

Na podstawie przedstawionych informacji i zgodnie z założeniami modelu oryginalnego [67], [68], horyzont czasowy analizy podstawowej został ustalony na poziomie [REDACTED]

Tak ustalony horyzont nie przekracza istotnie średniego przeżycia osób z populacji generalnej Polski w wieku osób włączonych do badania rejestracyjnego (oczekiwana długość dalszego życia osoby z populacji generalnej w wieku 60 lat [68] wynosi: 19,17 lat wśród mężczyzn i 24,27 lat wśród kobiet) [54].

Na uwagę zasługuje, że model zakłada stopniowo zwiększające się prawdopodobieństwo zgonu w każdym cyklu, co wiąże się z odrzuceniem po każdym cyklu pacjentów umierających – przyjęty horyzont czasowy nie zakłada obserwacji całej kohorty włączanej do modelu od punktu początkowego analizy do końca [REDACTED] okresu obserwacji. Przejawem opisanej powyżej struktury modelu jest ocena średniej długości życia pacjentów z analizowanej populacji, która wynosi [REDACTED] lat w grupie PAN+BTZ+DEX (wartości niezdyskontowane), jest więc istotnie niższa od średniej długości trwania życia wśród osób z populacji generalnej Polski, będących w takim samym wieku, jak pacjenci w punkcie początkowym analizy (wspomniane wcześniej 19,17 lat wśród mężczyzn i 24,27 lat wśród kobiet [54]).

Przyjęcie [REDACTED] horyzontu czasowego zapewnia, że żaden z pacjentów z analizowanej populacji nie będzie generował wyników zdrowotnych i kosztów poza średnie oczekiwane przeżycie osoby z populacji generalnej Polski będącej w takim samym wieku.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krótszy horyzont czasowy, od 57 cykli 21-dniowych (około 40 miesięcy – maksymalny okres obserwacji pacjenta z analizowanej populacji uwzględnionego przy ocenie parametrycznych modeli przeżycia [68]; brak ekstrapolacji poza okres obserwacji

randomizowanego badania klinicznego) do 25 lat (maksymalny horyzont czasowy) – scenariusze od AW4 do AW25 analizy wrażliwości.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono dodatkowe efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii. Na podstawie dostępnych źródeł informacji ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie wiązało się przede wszystkim z dłuższym przeżyciem wolnym od progresji wśród pacjentów z analizowanej populacji (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę kosztów-efektywności uwzględniającą, jako wyniki zdrowotne lata życia skorygowane o jakość (QALY; analiza kosztów-użyteczności).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego wskazującego na przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną (LEN+DEX) i na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 125 955 PLN [30], [32], [36].

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę inkrementalną. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] jako pierwszorzędowy punkt końcowy analizy inkrementalnej uwzględniono inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności uwzględniający QALY jako efekty zdrowotne.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w koszcie całkowitym i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami,

- bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness ratio*, CER) dla każdej z uwzględnionych interwencji (zgodnie z § 5 ust. 6 pkt 1 i 2 Rozporządzenia [3]),
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej, wnioskowaną technologią (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia [3]),
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (dodatkowego QALY) w odniesieniu do komparatora jest równy 125 955 PLN (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [3]),
- ceny zbytu netto, przy której bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności dla wnioskowanej technologii nie jest wyższy od tego współczynnika dla komparatora (zgodnie z § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia [3]).

Przy obliczeniach, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 i ust. 3 (w przypadku różnicy w QALY równej 0) Rozporządzenia [3], uwzględniono współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje opłacalność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej, co jest tożsame z wartością ICUR niższą od progu [22].

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie w/w punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości i podstawowe wyniki – wszystkie w/w punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, arkuszach „DSA” i „PSA”).

Dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej wyniku analizy (średnia, mediana), rozstępu kwartalnego (ang. *interquartile range*, IQR) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności),
- prawdopodobieństw zdarzeń, że wnioskowana technologia: wiąże się z dodatkowym efektem, wyższym kosztem, wyższym CER lub jest kosztowo-użyteczna w odniesieniu do komparatora,
- krzywej akceptowalności kosztów-użyteczności.

3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.).

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

- konieczność określenia lat życia skorygowanych o jakość [3] na podstawie wyników badań klinicznych – potrzeba konwersji wyników badań klinicznych na wyniki użyteczności (por. rozdziały: 2.5. i 3.4.),
- konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji (podobnie jak w każdym badaniu klinicznym również w badaniu rejestracyjnym dla Farydak® w pełni nie uchwycono rozpatrywanych zdarzeń, tj. progresji i zgonu, wprowadzając zjawisko odcięcia obserwacji),
- precyzyjna ocena zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji,
- przypisanie rozpatrywanym stanom klinicznym zasobów medycznych rozliczanych w warunkach polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło określić wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu porównywanych interwencji oraz długość życia pacjenta z analizowanej populacji wyrażonego jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Zaadaptowano do warunków polskich model Markowa dostarczony przez Zamawiającego [67], [68] (szczegóły w rozdziale 3.1.).

Wykorzystany model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono modelowanie probabilistyczne z uwzględnieniem zmienności wszystkich parametrów niepewnych,
- dynamiczność (uwzględniono zmienne w czasie charakterystyki pacjentów i prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych zdarzeń),
- agregacja (rozpatrywanie losów całej kohorty bez oceny przebiegu choroby u każdego pacjenta),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- brak liniowości oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

3.5.1. MODELOWANY PRZEBIEG CHOROBY

Analogicznie jak inne opublikowane analizy ekonomiczne zidentyfikowane przez autorów (rozdział 3.3.1. raportów [67], [68]) model składa się z trzech głównych stanów: przed progresją („*Pre-progression*”), po progresji („*Post-progression*”) i zgon („*Dead*”).

Ponadto, stan „*Pre-progression*” podzielono na dwa stany w zależności od tego, czy pacjent otrzymuje leczenie („*Tx1*”^{*}), czy też nie („*no Tx1*”), w celu uchwycenia wszystkich konsekwencji stosowania porównywanych technologii w zakresie oceny użyteczności i zużycia zasobów.

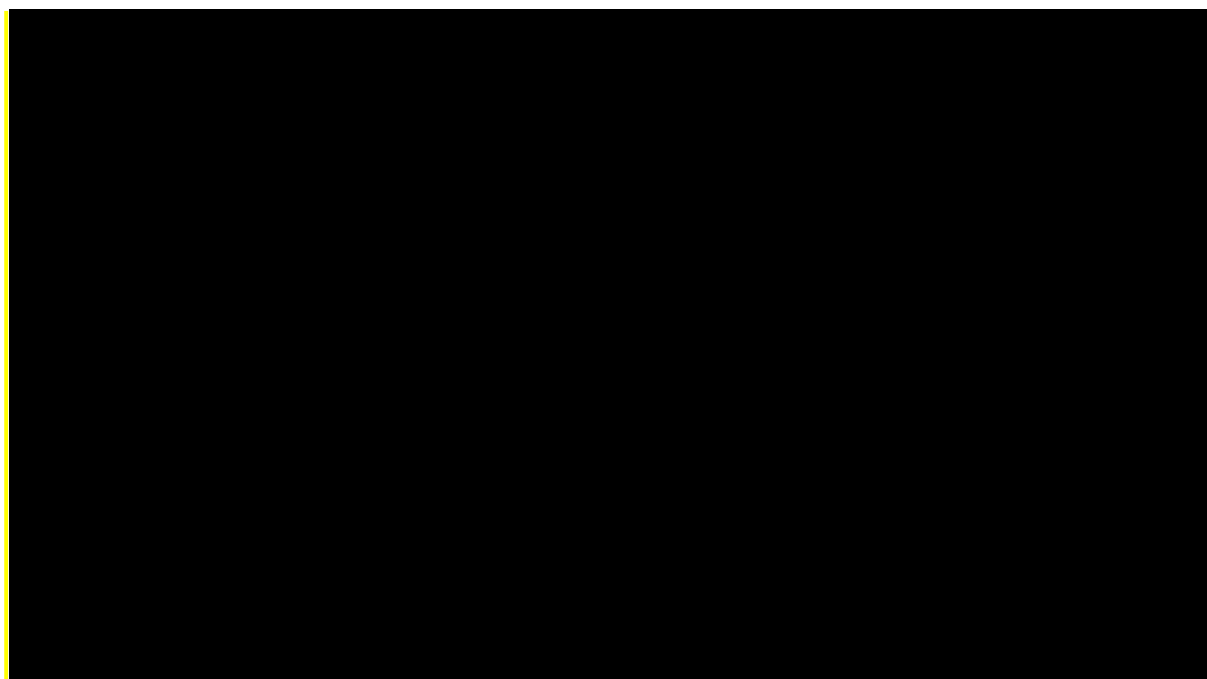
Stan „*Pre-progression, no Tx1*” skupia pacjentów, u których nie wystąpiła progresja, a którzy nie otrzymują leczenia.

Odzwierciedlając przebieg leczenia wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim, stan zdrowia „*Post-progression*” umożliwia pacjentom otrzymywanie kolejnych linii leczenia lub najlepszej opieki wspomagającej.

Definicje stanów zgodne są z planowaną analizą statystyczną wyników badania klinicznego [84]. Model zaprojektowano przy uwzględnieniu informacji z rejestracyjnego badania klinicznego dla wnioskowanej technologii [84] i uwzględnia funkcje przeżycia opracowane z uwzględnieniem wyników zdrowotnych poszczególnych pacjentów włączonych do tego badania – w niniejszym opracowaniu uwzględniono tylko informacje dotyczące pacjentów którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący.

Strukturę modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

* gdzie Tx1 określa pierwszy schemat leczenia w analizowanym okresie



Rysunek 1. Uproszczona struktura modelu Markowa.

Wszyscy pacjenci wprowadzani są do modelu poprzez stan „*Pre-progression, Tx1*”, gdzie otrzymują: PAN+BTZ+DEX, BTZ+DEX lub LEN+DEX.

W kolejnych cyklach pacjenci mogą doznać pierwszego w horyzoncie obserwacji epizodu progresji, przechodząc do pierwszej prezentacji stanu „*Post-progression*”; mogą również umrzeć przechodząc do stanu „*Dead*” lub zakończyć leczenie z innych powodów przechodząc do stanu „*Pre-progression, no Tx1*”.

W stanie „*Post-progression*” pacjenci otrzymują leczenie od momentu progresji do śmierci i bez nadzorowania kolejnych epizodów progresji (i co za tym związane wyraźnego wskaźnika zmiany schematu leczenia). Problem braku nadzorowania kolejnych epizodów progresji w trakcie kolejnych linii leczenia rozwiązano uwzględniając mieszanekę różnych schematów terapeutycznych w stanie „*Post-progression*” (por. rozdział 3.5.4.).

Ze stanu „*Post-progression*” mogą przejść do stanu absorbującego „*Dead*”.

Model zakłada 21-dniowe cykle zgodnie ze schematem podawania wnioskowanej technologii; model uwzględnia korektę połowy cyklu [67], [68].

Struktura modelu pozwala uchwycić wszystkie potencjalne korzyści kliniczne stosowania schematu PAN+BTZ+DEX, tj. czas spędzony poza leczeniem, dłuższy czas przeżycia bez progresji i dłuższy czas przeżycia całkowitego.

Kolejną zaletą uwzględnionego modelu jest fakt, iż umożliwia inkorporację wyników porównań pośrednich (np. względnych hazardów) i w ten sposób umożliwia porównanie wnioskowanej technologii ze schematem LEN+DEX przy uwzględnieniu dostępnych informacji klinicznych [82], [83].

Model rejestruje trzy kluczowe aspekty związane z leczeniem szpiczaka mnogiego: przeżycie kohorty chorych, ich jakość życia i koszt opieki nad pacjentami. Wszystkie wspomniane aspekty związane są z wystąpieniem progresji choroby a więc efektem stosowania porównywanych technologii. Tym sposobem model pozwala na określenie wyników, które są istotne dla służby zdrowia i decydentów.

3.5.2. DANE DOTYCZĄCE EFEKTYWNOŚCI PORÓWNYWANYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

Przeżycie pacjentów w modelu ekonomicznym podzielono na okresy przed i po progresji. Okres przed progresją dodatkowo podzielono na okresy: aktywnego leczenia i poza leczeniem.

W celu przeprowadzenia modelowania przepływu w czasie pacjentów przez różne stany zdrowia, prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zostały oszacowane w ramach analizy *post-hoc* uwzględniającej indywidualne dane pacjenta z analizowanej populacji włączonego do badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii (uwzględniono dane dotyczące wyłącznie chorych którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący) [84].

Do wyekstrahowanych z badania klinicznego indywidualnych informacji dotyczących pacjentów z analizowanej populacji dopasowano parametryczne modele: przeżycia wolnego od progresji, dyskontynuacji leczenia i przeżycia całkowitego.

Za wyjątkiem modeli dyskontynuacji leczenia, oceny przeżycia (wolnego od progresji i całkowitego) w grupach PAN+BTZ+DEX i BTZ+DEX dokonano z uwzględnieniem wspólnej funkcji przeżycia wprowadzając dodatkowy parametr określający obecność PAN w schemacie chemioterapii [68].

Ocenę przeżycia w grupie LEN+DEX dokonano przy uwzględnieniu wyników zdrowotnych w grupie PAN+BTZ+DEX i względnych parametrów efektywności określonych w ramach porównań pośrednich [67], szczegółowo opisanych w [82], [83].

Różnica pomiędzy założeniami modelu przystosowanego do warunków polskich a modelu oryginalnego dla porównania z LEN+DEX polega wyłącznie na zaimplementowanych funkcjach przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego w grupie PAN+BTZ+DEX (w modelu oryginalnym [67] uwzględniono parametryczne modele przeżycia dopasowane do wyników zdrowotnych pacjentów z grupy badanej, podczas gdy w niniejszym modelu uwzględniono modele parametryczne z podstawowej wersji modelu oryginalnego, tj. dopasowane do wyników zdrowotnych pacjentów z obydwu grup badania klinicznego [84]).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego



Szczegółowe informacje na temat dopasowania uwzględnionych funkcji przeżycia przedstawiono w rozdziale 3.6.1.

Dysponując informacjami na temat przeżycia wolnego od analizowanych zdarzeń (progresja lub zgon przed progresją w ramach oceny przeżycia wolnego od progresji, zgon w ramach przeżycia całkowitego), liczbę pacjentów znajdujących się w stanie „*Post-progression*” określono jako [REDACTED]

Ryzyko dyskontynuacji schematu PAN+BTZ+DEX lub BTZ+DEX w danym cyklu określono na podstawie dopasowanych modeli parametrycznych do wyników wśród pacjentów przez zdarzeniami uwzględnionymi w ramach analizy przeżycia wolnego od progresji (por. rozdział 3.6.1.2.). Określone odsetki przeżycia wolnego od dyskontynuacji leczenia wśród pacjentów stanu „*Pre-progression*” w danym cyklu wykorzystano do kalkulacji prawdopodobieństwa wystąpienia dyskontynuacji w danym cyklu, wykorzystując wzór:

$$[REDACTED]$$

Nie było możliwości wiarygodnego porównania ryzyka dyskontynuacji leczenia LEN+DEX i PAN+BTZ+DEX, ponieważ stosowanie LEN+DEX nie wiąże się z ograniczeniami czasowymi jak w przypadku ocenianego schematu terapii [67].

W modelu [67] ryzyko dyskontynuacji leczenia LEN+DEX określono indywidualnie na podstawie dostępnych informacji w zakresie mediany czasu do progresji i mediany czasu leczenia w grupie LEN+DEX [67].

Na podstawie ilorazu w/w wartości (względnego hazardu przy uwzględnieniu wykładniczego modelu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia na terapii) przyjęto założenie, że ryzyko przerwania leczenia jest o [REDACTED]

Biorąc pod uwagę przeżycie wolne od progresji w grupie LEN+DEX, prawdopodobieństwo przerwania leczenia niezależnie od powodu w danym cyklu określono [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości testowano dolną i górną granicę zakresu niepewności dla ilorazu mediany czasu do progresji i mediany czasu leczenia w grupie LEN+DEX, przyjmując zmienność na poziomie $\pm 20\%$ [67] – scenariusze AW65 i AW66.

3.5.3. DANE DOTYCZĄCE JAKOŚCI ŻYCIA

Każdemu stanowi z modelu przypisano wagę użyteczności określoną przede wszystkim na podstawie wyników badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii [84] (konwersja EORTC QLQ-C30 do indeksów EQ-5D) oraz wyników badania [88] w zakresie oceny wagi użyteczności po progresji.

Iloraz wagi użyteczności i długości cyklu wyrażonego w latach pozwolił określić maksymalną liczbę QALY w danym cyklu. Suma iloczynów tak obliczonej wartości i liczby pacjentów w poszczególnych stanach w danym cyklu pozwoliła określić sumaryczną liczbę QALY w danym cyklu, którą następnie poddano dyskontowaniu do punktu początkowego analizy i zsumowano określając wypadkową liczbę QALY w horyzoncie analizy ekonomicznej.

Szczegóły dotyczące źródeł danych i wartości parametrów dotyczących jakości życia przedstawiono w rozdziale 3.6.2.

3.5.4. SCHEMATY CHEMIOTERAPII KOLEJNYCH LINII

Oceny przeżycia całkowitego w modelu dokonano na podstawie wyników zdrowotnych pacjentów włączonych do badania [84], którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący [67], [68].

W badaniu klinicznym pacjenci po progresji otrzymywali kolejne linie leczenia, które mogły wpłynąć na końcowe oszacowania przeżycia całkowitego pacjentów z porównywanych grup.

Mając na uwadze korelację efektu z zastosowanym leczeniem w ramach niniejszej analizy ekonomicznej oceny kolejnych linii leczenia dokonano przy uwzględnieniu danych z badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii [68].

Koszt kolejnych linii leczenia w stanie „*Post-progression*” obliczono jako średnią ważoną kosztów schematów uwzględniających: lenalidomid (LEN), doksorubicynę (DOX), talidomid (THAL) i cyklofosfamid (CYCLO).

Stopień wykorzystania w/w substancji został określony na podstawie informacji na temat najczęściej stosowanych po progresji schematów chemioterapii wśród pacjentów, którzy przed włączeniem do badania otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący.

Dwa ważne założenia przyjęto przy kalkulacji średniego ważonego kosztu. Założono, że zidentyfikowane leki nie były w badaniu podawane w monoterapii i przyjęto, że leki te stosowane były w połączeniu z BTZ i/lub DEX.

Wykorzystane w obliczeniach informacje zostały przedstawione w tabeli poniżej (opracowano na podstawie tabeli 14. raportu [68]).

W/w informacje zostały uwzględnione w ramach analizy podstawowej. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości estymowanym udziałem schematów kolejnej linii przypisano rozkład Dirichlet'a.

W przypadku schematu LEN+DEX nie było możliwe określenie kolejnych linii leczenia. Zgodnie z praktyką kliniczną w Wielkiej Brytanii w modelu oryginalnym jako schemat kolejnej linii uwzględniono pomalidomid [67], który:

- nie jest refundowany w Polsce [37];
- z wysokim prawdopodobieństwem nie stanowił schematu leczenia stosowanego po LEN+DEX w ramach badania [86] (pomalidomid zarejestrowano dopiero w 2013 roku, por. www.ema.europa.eu) i na pewno nie odzwierciedla schematów stosowanych wśród pacjentów po progresji w grupach badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii.

Testując założenia dotyczące schematów kolejnej linii leczenia pacjentów z analizowanej populacji, w scenariuszu AW29 analizy wrażliwości pominięto koszt kolejnych linii chemioterapii.

W/w scenariusz odzwierciedla założenie, w którym wszyscy pacjenci po progresji generują wyłącznie koszt najlepszej opieki wspomagającej (pacjenci leczeni w badaniach klinicznych, pacjenci nie mogący dostępu do jakichkolwiek leczenia).

3.5.5. PODSUMOWANIE

Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie procedur medycznych, szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą postępowania w ramach chorób, w których terapia jest długotrwała.

Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność, a następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA badania kwestionariuszowego (tylko przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów klinicznych).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi szacunkowymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 2.3., 3.7., 3.8.-3.10. i 12.1.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego



Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skrócie MS Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA). Sprawdzono poprawność obliczeń modelu w wersjach MS Excel®: 2007, 2013 i 2016.

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. Nie wykorzystano bezpośrednio wyników badań klinicznych, tylko parametryczne modele przeżycia bez rozpatrywanych zdarzeń dopasowane do indywidualnych danych pacjentów włączonych do badania klinicznego, którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący i danych dotyczących jakości życia po konwersji ich do wag użyteczności.

W przypadku porównania ze schematem LEN+DEX wykorzystano wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego przez autorów modelu oryginalnego [82], [83].

3.6.1. EFEKTYWNOŚĆ WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

W kolejnych rozdziałach przedstawiono efekty stosowania wnioskowanej technologii stanowiące bezpośrednie dane wejściowe modelu Markowa.

3.6.1.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI W GRUPACH: PAN+BTZ+DEX I BTZ+DEX

Ryzyko wystąpienia zdarzeń uwzględnionych w pierwszorzędownym punkcie końcowym badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii [84] określono na podstawie dopasowania 5 parametrycznych modeli przeżycia do informacji na temat indywidualnego czasu do wystąpienia progresji lub zgonu przed progresją wśród pacjentów leczonych PAN+BTZ+DEX lub BTZ+DEX [68].

W ramach analizy przeżycia uwzględniono informacje dotyczące wyłącznie pacjentów, którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący [68].



Dopasowano 5 rozkładów prawdopodobieństwa standardowo rozpatrywanych przy analogicznych analizach – rozkład wykładniczy, Weibull’a, log-logistyczny, log-normalny i Gompertz’a [68].

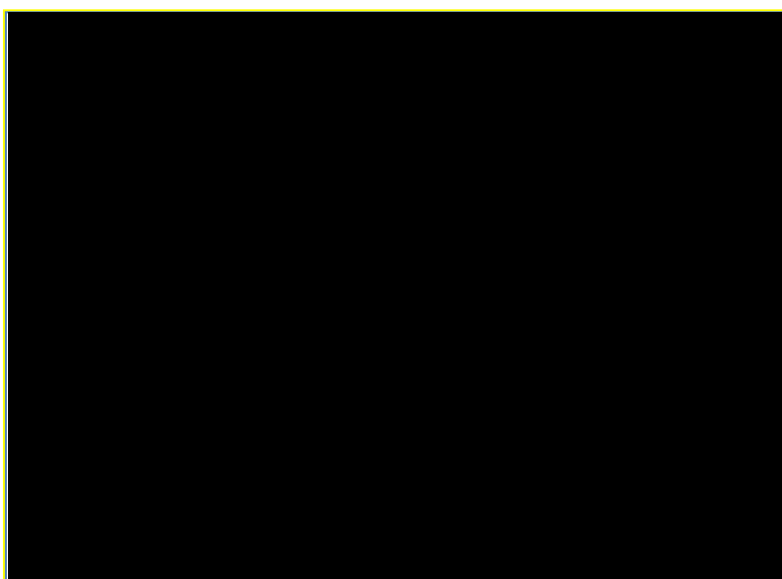
Modele regresji porównano stosując kryterium Akaike (AIC), kryterium Bayes’a (BIC) i oceniając wizualnie dopasowanie modelu do krzywych wygenerowanych metodą Kaplan-Meier’a.

Model o najlepszym dopasowaniu został uwzględniony w ramach analizy podstawowej w ramach intra- i ekstrapolacji informacji dotyczących przeżycia wolnego od progresji.

Za najlepiej dopasowany uznano [redacted] niemniej jednak bez istotnej statystycznie przewagi nad pozostałymi opcjami, co prawdopodobnie wynikało z niskiej liczby obserwacji uwzględnionych przy analizie [103].

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

W ramach analizy podstawowej uwzględniono najlepiej dopasowany model przeżycia uwzględniający [redacted] W ramach analizy wrażliwości testowano wszystkie pozostałe parametryczne modele przeżycia wolnego od progresji (scenariusze od AW30 do AW35).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego



3.6.1.2. RYZYKO DYSKONTYNUACJI LECZENIA W GRUPACH: PAN+BTZ+DEX I BTZ+DEX

Przeżycie na terapii, tj. wolne od zdarzeń przerywających stosowanie porównywanych schematów określono w ramach analizy analogicznej do przedstawionej w poprzednim rozdziale.

Analizie poddano czas trwania chemioterapii wśród pacjentów przyjmujących co najmniej jedną dawkę leków z porównywanych schematów leczenia w ramach badania [84], którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący (72 i 73 pacjentów stosujących odpowiednio PAN+BTZ+DEX i BTZ+DEX) [68].

W analizowanym zbiorze danych, mediana czasu trwania chemioterapii wyniosła [REDACTED]

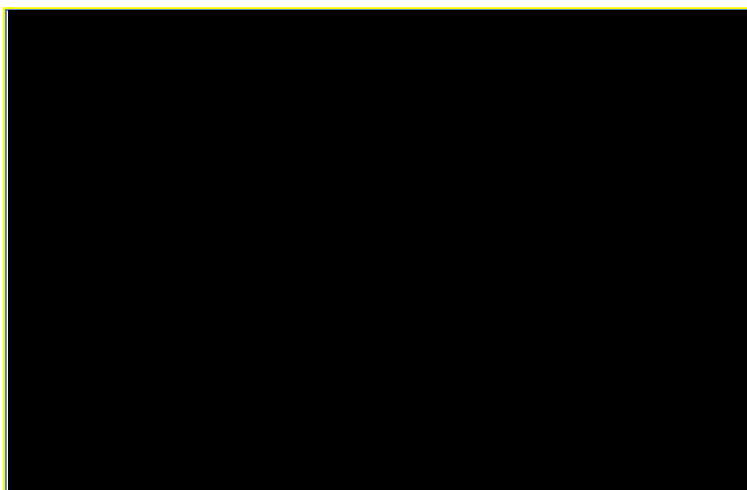
Dopasowano 5 rozkładów prawdopodobieństwa standardowo rozpatrywanych przy analogicznych analizach – rozkład wykładniczy, Weibull'a, log-logistyczny, log-normalny i Gompertz'a.

Modele regresji porównano stosując kryterium Akaike (AIC), kryterium Bayes'a (BIC) i oceniając wizualnie dopasowanie modelu do krzywych wygenerowanych metodą Kaplan-Meier'a.

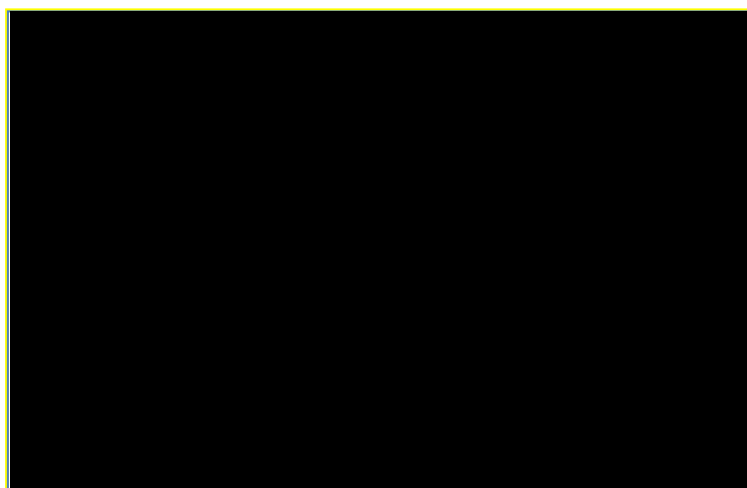
Na podstawie statystyk AIC i BIC, a także oceny wizualnej dopasowania uwzględniono [REDACTED] do intrapolacji danych dotyczących dyskontynuacji schematu odpowiednio: PAN + BTZ + DEX i BTZ + DEX.

Nie przeprowadzono ekstrapolacji dostępnych danych, gdyż zgodnie z założeniami porównywanych schematów chemioterapii po 48 tygodniach wszyscy pacjenci przerywają leczenie. Niemniej na uwagę zasługuje fakt, iż u części pacjentów w badaniu [84] terapia trwała dłużej niż 48 tygodni.

Najlepiej dopasowane rozkłady zostały uwzględnione w ramach analizy podstawowej (wykresy poniżej).



[Redacted text]



[Redacted text]

W ramach analizy wrażliwości nie uwzględniono intrapolacji dostępnych danych – wykorzystano prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia określone na podstawie estymatorów przeżycia określanych w analizie Kaplan–Meier’a (scenariusz AW43) [68].

Szczegóły na temat dopasowania rozpatrywanych modeli przedstawiono w rozdziale 3.4.4. i załącznikach do raportu [68].

3.6.1.3. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE W GRUPACH: PAN+BTZ+DEX I BTZ+DEX

W ramach analizy przeżycia całkowitego uwzględniono informacje dotyczące wyłącznie pacjentów, którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący.

[REDACTED]

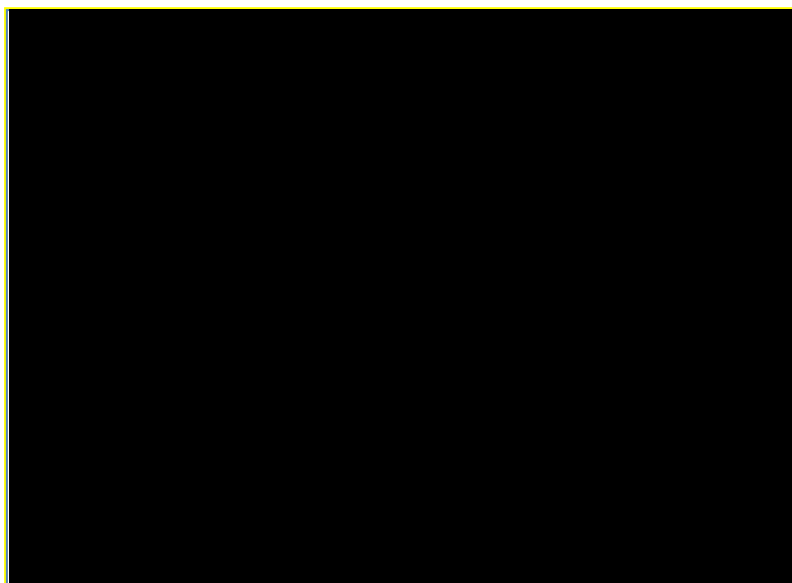
Dopasowano 5 rozkładów prawdopodobieństwa standardowo rozpatrywanych przy analogicznych analizach – rozkład wykładniczy, Weibull’a, log-logistyczny, log-normalny i Gompertz’a.


Modele regresji porównano stosując kryterium Akaike (AIC), kryterium Bayes’a (BIC), oceniając wizualnie dopasowanie modelu do krzywych wygenerowanych metodą Kaplan-Meier’a i rozważając poprawność przyjętych założeń rozpatrywanych modeli (ich zgodności z praktyką kliniczną i oczekiwaną zmianą ryzyka zgonu) [68].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



. W ramach analizy wrażliwości testowano wszystkie pozostałe parametryczne modele przeżycia wolnego od progresji (scenariusze od AW36 do AW41).

Szczegóły na temat dopasowania rozpatrywanych modeli przedstawiono w rozdziale 3.4.5. i załącznikach do raportu [68].

3.6.1.4. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI I PRZEŻYCIE CAŁKOWITE DLA PORÓWNIANIA: PAN+BTZ+DEX VS. LEN+DEX

Przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite po zastosowaniu LEN+DEX zostało określone na podstawie estymatorów przeżycia w grupie PAN+BTZ+DEX oraz względnego hazardu określonego w ramach jednej z siedmiu wariantów porównania pośredniego [67], [82], [83].

Wykorzystano 4 metody porównania pośredniego w dwóch wariantach dotyczących uwzględnionych populacjach z badań klinicznych.

W ramach pierwszego wariantu uwzględnione pełne populacje ITT badań klinicznych dla PAN+BTZ+DEX i LEN+DEX, zakładając tym samym, że względny efekt kliniczny wnioskowanej technologii nie jest różny pomiędzy podgrupami, tj. względny efekt wnioskowanej technologii wśród pacjentów z pełnej populacji badania [84] jest taki sam jak wśród pacjentów którzy na wcześniejszych

etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący.

Drugi wariant dotyczył porównania efektów wyłącznie wśród pacjentów po co najmniej dwóch liniach leczenia.

Pierwszą metodą zastosowaną wyłącznie do oceny względnych efektów w całej populacji badania było typowe adjustowane porównanie pośrednie przeprowadzone w ramach meta-analizy sieciowej (ang. *network meta-analysis*, NMA). Metoda ta znajduje szerokie zastosowanie w analogicznych problemach decyzyjnych i cechuje się metodologią o stosunkowo wysokiej wiarygodności i akceptowalności. Niemniej jednak z uwagi na istotne różnice w populacjach badań włączonych do analizowanej sieci schematów leczenia, założenie stanowiące podstawę przeprowadzenia NMA (czynniki, które mogą wpływać na względną skuteczność leczenia są zrównoważone w całej sieci badań) może nie być spełnione [67], [82], [83].

W tej sytuacji autorzy model oryginalnego przetestowali jeszcze trzy metody:

- naiwne porównanie pośrednie na podstawie zagregowanych wyników poszczególnych schematów leczenia (zestawienie informacji na temat median czasu wolnego od analizowanych zdarzeń i określenie ich ilorazu);
- naiwne porównanie pośrednie na podstawie indywidualnych danych pacjentów (analiza przeżycia Cox'a uwzględniająca indywidualne dane pacjentów stosujących PAN+BTZ+DEX oraz wygenerowane na podstawie zagregowanych danych indywidualne dane pacjentów stosujących LEN+DEX),
- adjustowane porównanie pośrednie na podstawie indywidualnych danych pacjentów (analiza przeżycia Cox'a uwzględniająca indywidualne dane pacjentów stosujących PAN+BTZ+DEX, wygenerowane na podstawie zagregowanych danych indywidualne dane pacjentów stosujących LEN+DEX, oraz zagregowane charakterystyki porównywanych grup pacjentów – wariant zakłada uwzględnienie grupy pacjentów stosujących PAN+BTZ+DEX, której zagregowana charakterystyka w zakresie: wieku, płci, czasu od diagnozy, punktacji ECOG, wcześniejszej liczby linii chemioterapii, wcześniejszego stosowania BTZ i leku immunomodulującego oraz poziomu β 2-mikroglobuliny w surowicy odpowiada charakterystyce grupy pacjentów stosujących LEN+DEX) .

Szczegóły estymacji przeprowadzonych porównań przedstawiono w rozdziałach: 3.6.1. i 7.5. raportu [67] oraz w [82], [83].

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego przedstawiono poniżej.

[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 text]

W ramach analizy wrażliwości rozważano wszystkie 7 wariantów porównania efektów PAN+BTZ+DEX i LEN+DEX (scenariusze od AW48 do AW54).

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted] Uwzględniono więc informacje bezpośrednio odnoszące się do populacji o najbliższej charakterystyce do wnioskowanej oraz wyniki świadczące o najniższym dodatkowym efekcie wnioskowanej technologii.

W ramach analizy wrażliwości testowano również granice 95% przedziału ufności estymowanych względnych hazardów (scenariusze od AW61 do AW64).

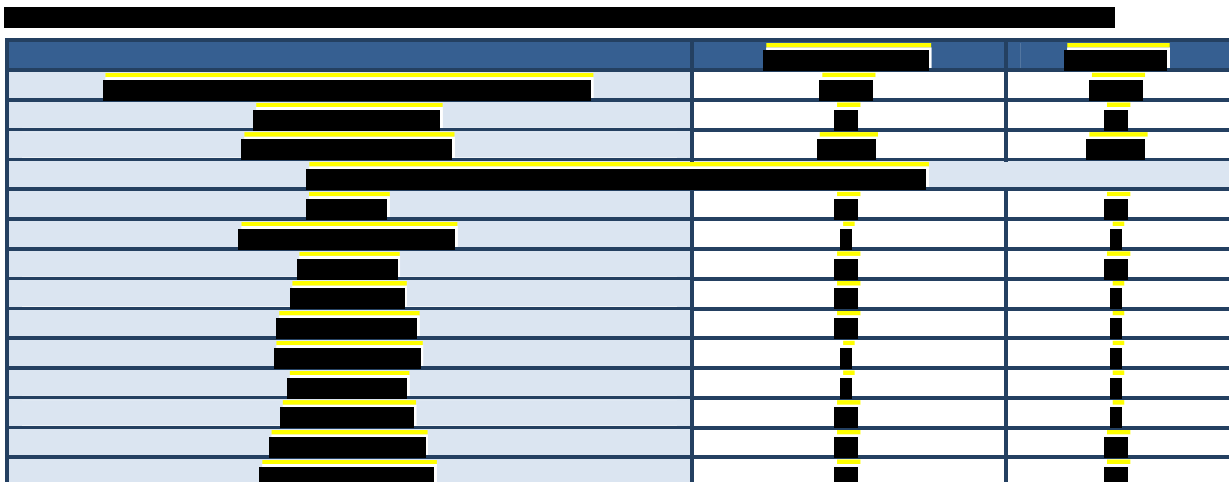
[Redacted text]

3.6.1.5. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

W ramach analizie uwzględniono 10 najbardziej rozpowszechnionych działań niepożądanych stopnia III lub IV raportowanych w badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej technologii (uwzględniono anemię, osłabienie / astenię, biegunkę, zmęczenie, hipokaliemię, hiponatremię, limfopenię, neutropenię, zapalenia płuc i małopłytkowość). Określono dzienne współczynniki hazardu wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych jako iloraz liczby pacjentów zgłaszających dane działanie niepożądane i okresu ekspozycji wyrażonego jako liczba pacjento-dni [68]. Następnie dzienne współczynniki hazardu wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych przekonwertowano na prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń w cyklu 3-tygodniowym [68].

Uwzględniono również odsetek zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji – przypisano taki samo prawdopodobieństwo konieczności hospitalizowania pacjenta z działaniem niepożądany, niezależnie od stosowanego schematu chemioterapii [68].

Dane wejściowe obliczeń 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]

Szczegóły na temat przeprowadzonych kalkulacji przedstawiono w rozdziale 3.6.4. raportu [68] oraz arkuszu „Adverse events” modelu dołączonego do opracowania.

Ponieważ względem schematu LEN+DEX nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie oceny ryzyka występowania poszczególnych działań niepożądanych w ramach analizy podstawowej uwzględniono taką samą częstotliwość występowania działań niepożądanych w grupie LEN+DEX jak w grupie BTZ+DEX.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano:

- założenie takiej samej częstotliwości występowania działań niepożądanych w grupie LEN+DEX jak dla PAN+BTZ+DEX (scenariusz AW47);
- pominięcie wpływu działań niepożądanych na koszt całkowity porównywanych technologii (scenariusz AW67).

3.6.2. UWZGLĘDNIONE ZAŁOŻENIA DOTYCZĄCE JAKOŚCI ŻYCIA I PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY DANYCH DOTYCZĄCYCH JAKOŚCI ŻYCIA

3.6.2.1. ZAŁOŻENIA DOTYCZĄCE JAKOŚCI ŻYCIA ZAIMPLEMENTOWANE W MODELU ORYGINALNYM [67], [68]

Model dostarczony przez Zamawiającego uwzględnia wagi użyteczności określone na podstawie konwersji wyników kwestionariusza EORTC-QLQ30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life*) uwzględnionego w ramach badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii [84] na wagi użyteczności (indeksy EQ-5D) przy uwzględnieniu opublikowanego algorytmu [97].

W ramach badania [84] informacje na temat jakości życia zbierano na początku badania, co 6 tygodni w trakcie jego trwania oraz przy ostatniej wizycie pacjenta. Oceny jakości życia dokonano wyłącznie wśród pacjentów kontynuujących leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji. Uwzględniono ocenę jakości życia wśród pełnej populacji badania [84]; ze względu na charakter analizowanej procedury (informacje raportowane przez pacjentów) ograniczenie wielkości próby przy ocenie jakości życia wyłącznie do pacjentów którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący co wiązałoby się z istotną redukcją wiarygodności i precyzji oszacowań [67], [68].

Z dostępnych źródeł wybrano algorytm konwersji, który został określony wśród pacjentów o zbliżonej charakterystyce do pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii. Uwzględniono algorytm prezentowany w [97] – porównanie charakterystyk pacjentów włączonych do badania [97] i pacjentów włączonych do badania [84] przedstawiono w tabeli 9. opracowania [68].

Wyniki konwersji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Średnia i mediana wagi użyteczności została określona na odpowiednio:



Przedstawione wartości zostały wykorzystane w niniejszym opracowaniu do oceny wag użyteczności stanu „*Pre-progression, Tx1*” (wśród pacjentów poddawanych aktywnemu leczeniu przed wystąpieniem progresji).

Dodatkowe informacje na temat w/w przekształceń przedstawiono w rozdziale 3.5.1. raportu [68].

Mając na uwadze działania niepożądane schematów chemioterapii, należy się spodziewać, że jakość życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim ulegnie poprawie w przypadku zaprzestania stosowania chemioterapii i przy braku progresji. Świadczą o tym m.in. wyniki badania [87].

Ponieważ w ramach badania [84] nie były dostępne informacje na temat jakości życia wśród pacjentów po zakończonym leczeniu, w modelu wagę użyteczności określono na podstawie wyników badania [87].



W ramach badania [84] nie były dostępne również informacje na temat jakości życia wśród pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby. Wysokość wagi użyteczności stanu „Post-progression” ustalono więc na podstawie wyników badania [88] – [REDACTED]

Ponieważ nie są dostępne informacje na temat wagi użyteczności pacjentów stosujących schemat LEN+DEX rozważono dwa scenariusze. W ramach analizy podstawowej wagę użyteczności przypisaną schematowi BTZ+DEX uwzględniono również dla LEN+DEX [67].

W ramach scenariusza AW45 analizy wrażliwości, dla LEN+DEX przyjęto taką samą wagę użyteczności dla okresu bez aktywnego leczenia [67].

Podsumowanie informacji na temat wykorzystanych wag użyteczności 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]

3.6.2.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY DANYCH DOTYCZĄCYCH JAKOŚCI ŻYCIA

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu sprawdzenie dostępności dodatkowych informacji dotyczących wag użyteczności analizowanych stanów, nieuwzględnionych w modelu oryginalnym (badania wykorzystywane w modelu Zamawiającego opisano w poprzednim rozdziale) [67], [68].

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat wag użyteczności pacjentów poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz wag użyteczności pacjentów, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii (progresja choroby, działania niepożądane, remisja, wpływ analizowanych interwencji na wagę użyteczności).

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [7], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012), oraz dodatkowo przeszukano zasoby

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego



superbazy DIMDI (głównie bazę raportów HTA; www.dimdi.de), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*, Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*, Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics (NCPE)*, Irlandia,
- *State Institute for Drug Control (SUKL)*, Czechy.

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat jakości życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich, syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosek dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*). Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .

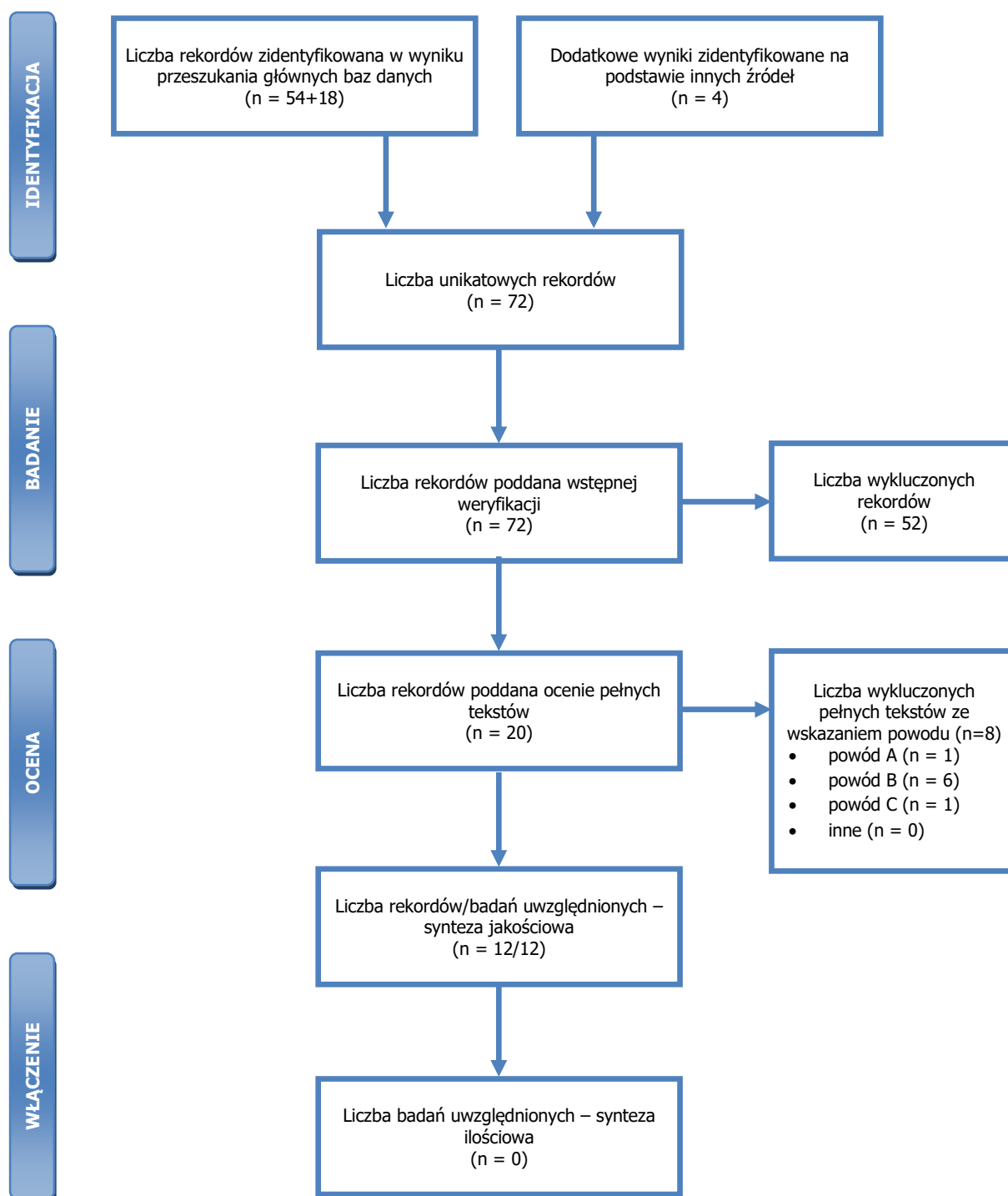


Tabela 9. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (ostatnia aktualizacja przeglądu: 05.01.2016).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	Populacja <i>(multiple myeloma) OR (myeloma multiplex) OR (MM) OR (plasma cell myeloma) OR (Kahler disease) OR (myelomatosis)</i>	42 662	717 060
#2	Interwencja <i>panobinostat OR farydak</i>	421	2 253
#3	Punkty końcowe <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	329 358	500 764
#4	#3 AND (#1 OR #2)	766	8 576
#5	Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	83 492	6 464
#6	#4 AND #5	54	18
Suma rekordów		54 + 18 = 72	
Liczba unikatowych rekordów:		54 + 14 = 68	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [44] oraz Cochrane Library (tylko: <i>Technology Assessments</i> i <i>Economic Evaluations</i>) dla poszczególnych składowych zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:		4	
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska) dla wyrażenia „szpiczak mnogi”		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		54 + 14 + 4 = 72	

Kwerendy		Wynik
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		$54 + 14 + 4 = 72$
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		$18 + 2 + 0 = 20$
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	8
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	1
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	6
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	1
	inne:	0
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		<u>12</u>

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA – dodano powody wykluczeń; analizowano liczbę rekordów do momentu syntezy jakościowej).

Zidentyfikowano 72 unikatowe rekordy, z czego 4 odnaleziono w wyniku przeszukania dodatkowych źródeł informacji. 20 tekstów włączono do analizy pełnych tekstów, z czego 12 zakwalifikowano do

przeglądu jakości życia pacjentów z szpiczakiem mnogim. Głównym powodem wykluczenia badań z przeglądu był brak ocenianych punktów końcowych lub punkty końcowe w postaci oceny jakości życia w skali niedającej się przekonwertować do wag użyteczności. Po jednym badaniu wykluczono z powodu nieprawidłowej populacji (osoby z różnymi typami nowotworu, brak wyszczególnienia szpiczaka mnogiego) oraz z powodu wtórnych informacji niewnoszących dodatkowych danych do przeglądu.

W poniższej tabeli przedstawiono opis badań włączonych do przeglądu.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu jakości życia.

Autor	Populacja, kraj	Metoda pomiaru	Wynik
Acaster 2013 [87]	N = 402, szpiczak mnogi, Wielka Brytania	EQ-5D	I linia leczenia: 0,63 (SD = 0,26) Pierwszy okres braku leczenia: 0,72 (0,26) II linia leczenia: 0,67 (0,25) Kolejne etapy: 0,63 (0,29)
Van Agthoven 2004 [88]	Szpiczak mnogi, Wielka Brytania	EQ-5D	I linia leczenia: 0,644 (-19,5% od stanu ogólnego użyteczności; dla Wielkiej Brytanii = 0,8)
Delea 2012 [89]	N = 1551, nowozdiagnozowany szpiczak mnogi w stadium I-III, pierwsza linia leczenia kłodronatem lub kwasem zoledronowym	EQ-5D	Wartość wyjściowa kłodronatem/kwas zoledronowy: 0,48 (SD = 0,37) / 0,49 (0,38) Leczenie kłodronatem lub kwasem zoledronowym (3 miesiące po początkowej randomizacji): 0,55 (0,30) Leczenie kłodronatem lub kwasem zoledronowym (3 miesiące po randomizacji do podtrzymania): 0,67 (0,27) i 0,66 (0,26)
Delforge 2015 [90]	nowozdiagnozowany szpiczak mnogi, pierwsza linia leczenia, N = 1623, w tym lenalidomid+ deksametazon (Rd) = 1076, melfalan+ prednizon+ tialidomid (MPT) = 547	EQ-5D	Wartość wyjściowa: 0,5 (SD = 0,4)
Esen 2012 [91]	N = 66, dorośli pacjenci ze szpiczakiem mnogim, w tym 11 z zespołem niespokojnych nóg (RLS)	SF-36	Z RLS = 0,49 Bez RLS = 0,50
Etto 2011 [92]	N = 49 pacjentów ze szpiczakiem mnogim	SF-36	Bezpośrednio po diagnozie = 0,47 Po leczeniu, przed autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (ASCT) = 0,59 100 dni po ASCT = 0,67
Groot 2005 [93]	N = 25, pacjenci ze szpiczakiem mnogim	EQ-5D	Wartość wyjściowa = 0,52 (SD = 0,33)
Kent 2015 [94]	N = 110 pacjentów ze szpiczakiem mnogim	SF-36	0,44
Kharroubi 2015 [95]	N = 1839 pacjentów ze szpiczakiem mnogim	EQ-5D	0,52 (IQR: 0,26-0,76)
Lind 2002 [96]	N = 19 pacjentów ze szpiczakiem mnogim	SF-36	0,68
Proskorovsky 2014 [97]	N = 154 pacjentów ze szpiczakiem mnogim	EQ-5D	0,7 (SD = 0,3)
Slovacek 2007 [98]	N = 32 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych wysokodawkową chemioterapią i po przeszczepie	EQ-5D	0,689

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



Przy braku wiarygodnych informacji dotyczących pacjentów ze szpiczakiem mnogim z Polski oceniono, iż uwzględnione w analizie zestawy wag użyteczności są najbardziej odpowiednie do rozważanego problemu decyzyjnego. W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie zidentyfikowano źródeł informacji, które stanowiłyby istotną alternatywę dla źródeł uwzględnionych w modelu oryginalnym [67], [68].

W ramach scenariusza AW70 analizy wrażliwości rozważono tylko alternatywny zestaw wag użyteczności określony na podstawie wyników badania Acaster 2013 [87].

W ramach tego scenariusza:

- wagę użyteczności równą 0,63 przypisano analizowanej linii leczenia, niezależnie od schematu chemioterapii (waga stanu „*Pre-progression, Tx1*”; w badaniu [87] opisuje wagę użyteczności wśród pacjentów 3. i kolejnej linii leczenia);
- redukcję wagi użyteczności na poziomie 0,04 przypisano kolejnej linii (stanu „*Post-progression*”; wysokość redukcji określono jako różnica wagi użyteczności między 2. a kolejnymi liniami leczenia, tj. 0,67-0,63 [87]; określona waga użyteczności stanu „*Post-progression*” wyniosła więc 0,59);
- wagę użyteczności stanu „*Pre-progression, no Tx1*” pozostawiono bez zmian (0,72 na podstawie [87]).

3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest porównanie kosztów leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Farydak®, w połączeniu z BTZ i DEX w odniesieniu do stosowania opcjonalnych technologii – schematu BTZ+DEX i LEN+DEX (por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj.

kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano kategorie kosztów należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie dostępnej literatury i opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 12.1.).

Dane kosztowe zebrano w okresie od listopada 2015 do stycznia 2016 roku (z datą odjęcia 5 stycznia 2016 roku).

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [46]-[52], [56]-[58], [71], [72], [74], [81] (styczeń 2016).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 stycznia 2016 roku [37].

Zaplanowano ocenę kosztu leków nierefundowanych na podstawie przeglądu dostępnych w Polsce baz danych: KS-BLOZ Kamsoftu [39] i Medycyny Praktycznej [38].

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów (na podstawie uwzględnionego dawkowania porównywanych leków lub informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych w ramach badania kwestionariuszowego) → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

Przy ocenie kosztu dodatkowej opieki nad pacjentami z analizowanej populacji (wszystkich świadczeń medycznych za wyjątkiem porównywanych schematów leczenia) uwzględniono wyniki badania

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych z Polski (por. informacje przedstawione w rozdziale 12.1. oraz arkusza „Questionnaire survey” modelu decyzyjnego).

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego leczenie pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego.

W ramach oceny kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:

- koszt stosowania leków z analizowanych schematów chemioterapii,
- koszt świadczeń diagnostycznych,
- koszt rutynowych wizyt pacjenta w poradni i pobyków w szpitalu związanych z preskrypcją analizowanych leków lub oceną ich skuteczności.

Wycenę jednostki rozliczeniowej świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i opieki paliatywnej/hospicyjnej dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami w 2015 roku [45]. W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej kwocie kontraktu na dany zakres świadczeń obejmujący analizowane świadczenia.

Dysponując w/w danymi określono średnią cenę jednostki rozliczeniowej ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa głównych świadczeniodawców, określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski (szczegóły w arkuszu „Unit costs” modelu dołączonego do opracowania).

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostki rozliczeniowej (NFZ)
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

* uwzględniono najbardziej aktualny, obowiązujący wszystkich świadczeniodawców z Polski koszt punktu.

Szczegóły dotyczące kalkulacji średniego kosztu jednostek rozliczeniowych świadczeń medycznych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w części 4. arkusza „Unit costs” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Wycenę punktową uwzględnionych świadczeń medycznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Kod grupy / kod i nazwa zakresu	Kod produktu	Nazwa	Wycena	Koszt	Źródło
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5 pkt.	[REDAKTOWANE]	[56]
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0 pkt.	[REDAKTOWANE]	[56]
W13	5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13,0 pkt.	[REDAKTOWANE]	[56]
02.7250.072.02 badania rezonansu magnetycznego (RM)	5.03.00.0000081	spektroskopia - MR	75,0 pkt.	[REDAKTOWANE]	[58]
-	5.08.07.0000001 / 5.08.07.0000003	hospitalizacja związana z wykonaniem programu / hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9,0 pkt.	[REDAKTOWANE]	[46]
-	5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowani e - pierwsze 3 doby	12,0 pkt.	[REDAKTOWANE]	[48]
-	5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowani e - doba 4. i późniejsze	11,0 pkt.	[REDAKTOWANE]	[48]
-	5.08.08.0000019 / 5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie leczenia szpiczaka plazmocytoowego / Diagnostyka w programie Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	54,0 pkt.	[REDAKTOWANE]	[47] (nieaktualny – informacje dotyczące ryczału dla BTZ), [81] (aktualny)
-	5.53.01.0000943	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej, za jednostkę	1,74 pkt.	[REDAKTOWANE]	[52]
-	5.53.01.0001322	Przetoczenie osocza, za jednostkę	2,16 pkt.	[REDAKTOWANE]	[52]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



Kod grupy / kod i nazwa zakresu	Kod produktu	Nazwa	Wycena	Koszt	Źródło
-	5.53.01.0001373	Przetoczenie napromienianego i filtrowanego KKCz	5,56 pkt.	██████████	[52]
-	5.08.05.0000040	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (<i>Thalidomidum</i>) - 100 mg	0,1545 pkt.	██████████	[72]
D48	5.51.01.0004048	Zapalenie płuc bez pw	25,0 pkt.	██████████	[50]

Średnie koszty jednostkowe leków, innych niż Farydak® (omówionych w kolejnym rozdziale) przedstawiono w tabeli poniżej.

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki stosowane w terapii rozpatrywanych stanów klinicznych (leków, których ceny wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli poniżej), przedstawiono w części 3. arkusza „Unit costs” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

W obliczeniach kosztów jednostkowych leków refundowanych uwzględniono informacje dotyczące refundacji poszczególnych produktów w 2015 roku [42].

W ramach analizy podstawowej uwzględniono oficjalne ceny leków stosowanych w analizowanym wskazaniu. Dane z komunikatu DGL NFZ cechują się niską wiarygodnością i trudno jednoznacznie stwierdzić czy przedstawiają realny koszt leków, gdyż mogą zawierać błędy, niepełne dane, lub mogą uwzględniać porozumienia podziału ryzyka obniżające koszt leku, ale wyłącznie w niektórych wskazaniach.

Dane z komunikatu DGL NFZ [42] uwzględniono w analizie wrażliwości (scenariusz AW28).

Tabela 13. Koszt jednostkowy leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [42]. Dane w PLN.

Produkt / substancja	Jednostka	Koszt jednostki (oficjalne ceny [37]; analiza podstawowa)		Koszt jednostki (ceny obliczone na podstawie komunikatu DGL NFZ [42] analiza wrażliwości)	
		Pacjent	Płatnik publiczny	Pacjent	Płatnik publiczny
Katalog A1 [37]					
<i>Loperamidi hydrochloridum</i>	DDD = 10 mg [33]	0,6300	0,6300	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<i>Dexamethasonum</i>	2 mg	0,3293	1,9724	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Katalog C [37]					
Neulasta® , pegfilgrastim	1 amp.	0	3 028,08	0	3 028,08*
Kwas zoledronowy - wskazania: C.68.b.	4 mg	0	110,0000	0	35,5733

Produkt / substancja	Jednostka	Koszt jednostki (oficjalne ceny [37]; analiza podstawowa)		Koszt jednostki (ceny obliczone na podstawie komunikatu DGL NFZ [42] analiza wrażliwości)	
		Pacjent	Płatnik publiczny	Pacjent	Płatnik publiczny
<i>Bortezomibum</i>	3,5 mg	0	2 381,4000	0	2 381,4000**
<i>Doxorubicinum - wskazania: C.20. i C.22.</i>	10 mg	0	58,0700	0	45,6714
<i>Cyclophosphamidum</i>	50 mg	0	2,9328	0	2,8562
Katalog B [37]					
<i>Lenalidomidum</i>	25 mg	0	1 334,1889	0	1 015,2549

* w obliczeniach przyjęto cenę oficjalną gdyż jest niższa od skalkulowanej na podstawie komunikatu DGL: średni koszt leku w okresie sty-wrz 2015 wynosi 3132,06 PLN [42]; od stycznia obowiązuje niższa oficjalna cena leku [37];

** w obliczeniach przyjęto cenę oficjalną gdyż jest niższa od skalkulowanej na podstawie komunikatu DGL: średni koszt leku w okresie sty-wrz 2015 wynosi 3437,83 PLN [42]; od września wprowadzono odpowiednika BTZ [37]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.7.2. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ

W opracowaniu uwzględniono proponowaną przez Zamawiającego cenę zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Farydak® wynoszącą [REDACTED]

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Farydak® w ramach programu lekowego (por. rozdział 2.1).

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie proponowanej przez Zamawiającego ceny zbytu netto, określono urzędową cenę leku i limit refundacji dla ocenianego produktu (por. tabela poniżej) [REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na uwagę zasługuje, iż na podstawie informacji z badań klinicznych (RDI panobinostatu, ilorazu liczby zdarzeń wymagających redukcji dawki PAN do 15 mg i liczby zdarzeń wymagających redukcji dawki do 10 mg) możliwa jest ocena kształtu rynku sprzedaży analizowanego produktu (odsetka wykorzystania poszczególnych jego prezentacji).

Zakładając, że okres leczenia poszczególnymi dawkami leku jest zbliżony, a iloraz liczby zdarzeń wymagających redukcji dawki PAN do 15 mg i liczby zdarzeń wymagających redukcji dawki do 10 mg wynosi 3 (brak dokładnych danych dla wnioskowanej technologii), przy wykorzystaniu RDI wynoszącym [REDACTED] (por. rozdział 2.2.) można określić, że odsetek wykorzystania poszczególnych prezentacji analizowanego produktu wynosi: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7.3. DODATKOWY KOSZT OPIEKI NA PACJENTEM ZE SZPICZAKIEM MNOGIM

Aktualnie w Polsce realizowany jest program lekowy uwzględniający stosowanie LEN w skojarzeniu z DEX w szerszej populacji niż wnioskowanej (program „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego”). Do września 2015 roku realizowany był również program lekowy „Leczenie szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” uwzględniający stosowanie komparatora

adekwatnego dla wnioskowanej technologii – BTZ w skojarzeniu z DEX, który obecnie jest dostępny w ramach chemioterapii niestandardowej [37].

Roczny ryczałt za diagnostykę w obydwu w/w programach ustalony został na poziomie 54 pkt, tj. 2 808 PLN [47], [81]. Tym samym uznano, że roczny ryczałt za diagnostykę w proponowanym programie będzie zbliżony do w/w kwoty.

W ramach badania kwestionariuszowego ekspertów zapytano, czy kwota 2 808 PLN jest wystarczająca na pokrycie kosztu badań związanych ze wnioskowaną technologią. [REDACTED]

W ramach oceny dodatkowego kosztu opieki nad pacjentami z analizowanej populacji oceny zużycia wszystkich zasobów (porad ambulatoryjnych, świadczeń pobytowych, dodatkowego leczenia, badań diagnostycznych) dokonano na podstawie opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym. Niemniej jednak przy ocenie sumarycznego kosztu opieki założono, że koszt wszystkich świadczeń diagnostycznych w trakcie stosowania innych schematów niż PAN+BTZ+DEX będzie wynosił 2 808 PLN, czyli tak jak dla programów lekowych uwzględniających pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim.

W przypadku możliwości rozliczenia świadczeń zarówno w ramach świadczeń towarzyszących chemioterapii jak i świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego, uwzględniono wycenę droższych świadczeń.

Szczegółowe informacje na temat wskazywanych przez ekspertów zasobów i poczynionych założeń przy estymacji kosztu dodatkowego zamieszczono w arkuszu „Questionnaire survey” modelu decyzyjnego. Poniżej przedstawiono podsumowanie.

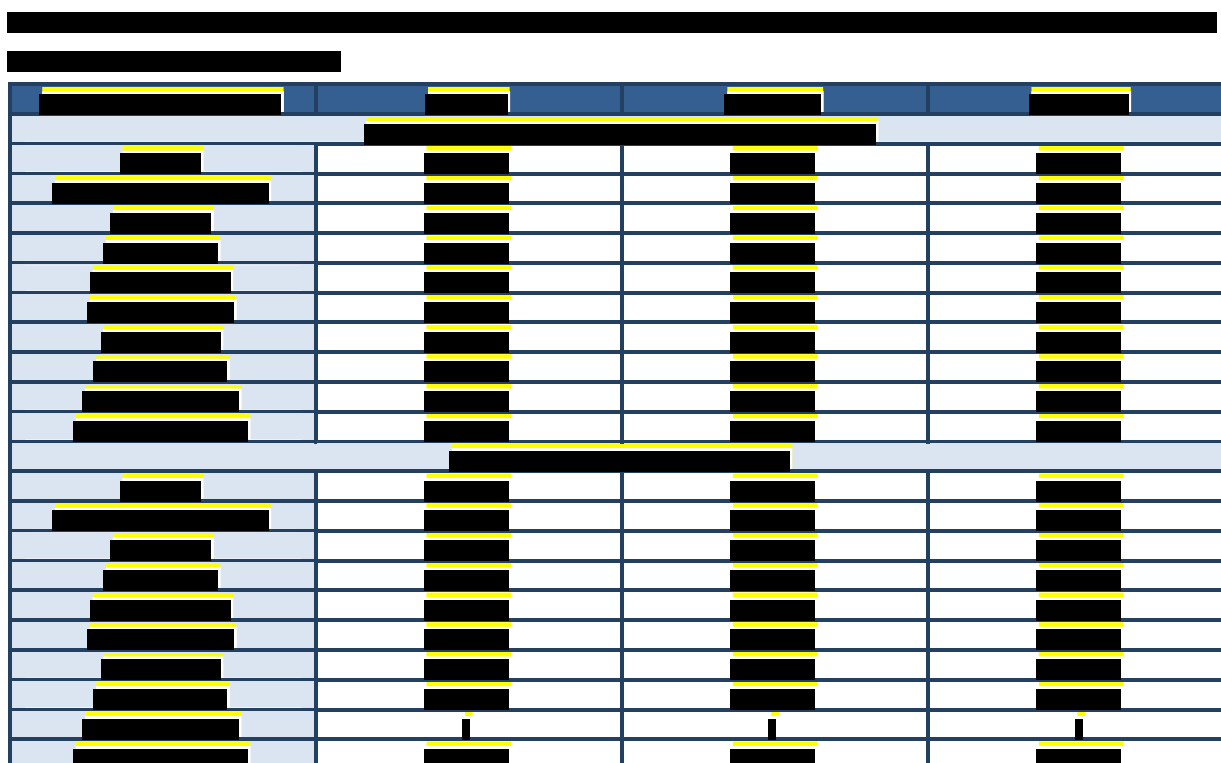
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie podstawowej uwzględniono średnie wartości poszczególnych parametrów określających koszt opieki nad analizowanym pacjentem. W scenariuszach AW55 i AW56 analizy wrażliwości uwzględniono dolną i górną granicę 95% przedziału ufności dla tych parametrów.

3.7.4. KOSZT LECZENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszt leczenia poszczególnych działań niepożądanych ustalono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (rozdział 12.1.; arkusz „Questionnaire survey” dołączonego modelu).

Podsumowanie uzyskanych informacji przedstawiono w tabelach poniżej.



W analizie podstawowej uwzględniono średnie wartości poszczególnych parametrów określających koszt leczenia działań niepożądanych. W scenariuszach AW57 i AW58 analizy wrażliwości uwzględniono dolną i górną granicę 95% przedziału ufności dla w/w parametrów.

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych przy rocznej stopie dyskontowej równej odpowiednio 5,0% i 3,5% [1], [3].

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości (scenariusze AW1 – AW3) uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

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

co odzwierciedla wytyczne AOTMiT [1].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



Każdego roku horyzontu czasowego analizy punkty końcowe modelu ekonomicznego korygowano w oparciu o czynnik:

$$\frac{1}{(1 + s)^t}$$

Gdzie: s to roczna stopa dyskontowa, a t to czas (w latach), jaki upłynął od punktu początkowego analizy.

Wskazana formuła określa przyjęcie dyskontowania przyszłych kosztów do 1. cyklu okresu obserwacji w modelu.

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji, niepewność strukturalną modelu oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości mając na celu sprawdzenie zakresu zmian wyników w odniesieniu do zmiany poszczególnych parametrów modelu i sprawdzenie, czy wyniki modelu są wrażliwe na różnice w wartości poszczególnych parametrów.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie zakresu: minimum - maksimum lub 95% przedziału ufności (CI).

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Dodatkowe informacje na temat poszczególnych scenariuszy znajdują się w tekście zasadniczym, w rozdziałach od 2.2. do 3.8. niniejszego raportu.

Tabela 18. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Scenariusz	Zmieniane parametry / opis scenariusza	Wartość parametrów
AW1	Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów, odpowiednio:	0% i 0%
AW2		5% i 5%
AW3		5% i 0%
AW4	Horizont czasowy:	Okres obserwacji badań PANORAMA
AW5		5 lat
AW6		6 lat
AW7		7 lat
AW8		8 lat
AW9		9 lat
AW10		10 lat
AW11		11 lat
AW12		12 lat
AW13		13 lat
AW14		14 lat
AW15		15 lat
AW16		16 lat
AW17		17 lat
AW18		18 lat
AW19		19 lat
AW20		20 lat
AW21	21 lat	
AW22	22 lat	
AW23	23 lat	
AW24	24 lat	
AW25	25 lat	
AW26	Pomiń RDI przy ocenie kosztu porównywanych schematów chemioterapii	
AW27	Uwzględnij koszt z perspektywy pacjenta	
AW28	Uwzględnij koszt leków na podstawie komunikatu DGL NFZ [42]	
AW29	Pomiń koszt kolejnej linii chemioterapii	
AW30	Model oceny przeżycia wolnego od progresji w grupach PAN+BTZ+DEX i BTZ+DEX:	[Redacted]
AW31		[Redacted]
AW32		[Redacted]
AW33		[Redacted]
AW34		[Redacted]
AW35		[Redacted]
AW36	Model oceny przeżycia całkowitego w grupach PAN+BTZ+DEX i BTZ+DEX:	[Redacted]
AW37		[Redacted]
AW38		[Redacted]
AW39		[Redacted]
AW40		[Redacted]
AW41		[Redacted]
AW42	Model dyskontynuacji z leczenia w grupach: PAN+BTZ+DEX i BTZ+DEX (osobne modele)	Dopasowany model (analiza podstawowa)
AW43		Dane Kaplan-Meier
AW44	Waga użyteczności w trakcie leczenia LEN+DEX	Takie jak BTZ+DEX (analiza podstawowa)
AW45		Takie jak poza leczeniem
AW46	Koszt leczenia działań niepożądanych w trakcie leczenia LEN+DEX	Takie jak BTZ+DEX (analiza podstawowa)

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



Scenariusz	Zmienne parametry / opis scenariusza	Wartość parametrów
AW47		Takie jak PAN+BTZ+DEX
AW48	Warianty porównania PAN+BTZ+DEX i LEN+DEX - oceny względnych parametrów efektywności (HR-ów dla PFS i OS)	Pełna populacja - meta-analiza sieciowa
AW49		Pełna populacja - naiwne porównanie
AW50		Pełna populacja - nieadjustowana analiza Cox'a
AW51		Pełna populacja - adjustowana analiza Cox'a
AW52		Co najmniej po 2 linii - naiwne porównanie
AW53		Co najmniej po 2 linii - nieadjustowana analiza Cox'a
AW54		Co najmniej po 2 linii - adjustowana analiza Cox'a
AW55		Dodatkowy koszt związany z chemioterapią i opieką nad pacjentami (wizyty, porady, diagnostyka)
AW56	95% UCI	
AW57	Koszt leczenia poszczególnych działań niepożądanych	95% LCI
AW58		95% UCI
AW59	Wagi użyteczności uwzględnione w modelu	95% LCI
AW60		95% UCI
AW61	HR dla PFS dla porównania PAN+BTZ+DEX vs. LEN+DEX	95% LCI
AW62		95% UCI
AW63	HR dla OS dla porównania PAN+BTZ+DEX vs. LEN+DEX	95% LCI
AW64		95% UCI
AW65	Iloraz hazardów dla dyskontynuacji i PFS w grupie LEN+DEX	dolna -20%
AW66		górna +20%
AW67	Pomiń działania niepożądane w modelu	
AW68	Średnia powierzchnia ciała pacjenta	95% LCI
AW69		95% UCI
AW70	Wagi użyteczności na podstawie badania Acaster 2013 [87] (0,63 dla analizowanej linii, niezależnie od schematu; -0,04 dla kolejnej linii (0,59); bez leczenia - 0,72)	

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „DSA”.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach niniejszego opracowania. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „PSA”.

3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO

Przyjęto pewne założenia umożliwiające przeprowadzenie analizy w sytuacji braku innych danych lub w przypadku, gdy ograniczenia dostępnych danych istotnie wpływały na zakres i elastyczność modelowanego przebiegu choroby.

Do najważniejszych założeń analizy zaliczono (szczegóły na temat każdego założenia zostały przedstawione w rozdziałach: 2.2.-2.5., 3.5.-3.7.):

- analiza ekonomiczna została przeprowadzona dla porównania PAN+BTZ+DEX z: BTZ+DEX i LEN+DEX; z grona komparatorów zidentyfikowanych na etapie Analizy problemu decyzyjnego nie było możliwości przeprowadzenia porównania z następującymi schematami: bortezomib + deksametazon + talidomid (brak możliwości porównania efektów klinicznych względem wnioskowanej technologii [41], [82], [83]) i bendamustyna + prednizon (brak możliwości porównania efektów klinicznych względem wnioskowanej technologii, brak danych klinicznych [41], [82], [83]);
- dawkowanie porównywanych interwencji oraz wypadkowe zużycie leków określono na podstawie badań klinicznych (dawkowanie PAN zgodne z Charakterystyką produktu leczniczego Farydak®) w celu zachowania korelacji dawka – efekt;
- analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, której wyniki są zbieżne z perspektywą wspólną, co zostało wykazane w ramach analizy wrażliwości (scenariusz AW27 uwzględniający wszystkie potencjalne koszty dla pacjenta);
- horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie maksymalnego przeżycia pacjentów z analizowanej populacji, nieprzekraczającego średniego oczekiwanego przeżycia osób z populacji generalnej Polski będących w takim samym wieku jak pacjenci z analizowanej populacji;
- w opracowaniu wykorzystano model Zamawiającego, który został przystosowany do warunków polskich na podstawie opublikowanych źródeł danych oraz opinii 6 ekspertów w przypadku braku opublikowanych źródeł informacji w danym zakresie;
- model zakłada, że po progresji pacjenci otrzymują nowe leczenie do końca życia; koszt leczenia kolejnych linii (stanu „*Post-progression*”) określono jako średni ważony koszt schematów stosowanych po PAN+BTZ+DEX i BTZ+DEX w badaniu PANORAMA-1;
- z uwagi na brak danych dotyczących RDI dla schematów kolejnej linii (stanu „*Post-progression*”) ustalono RDI dla tych schematów na 100%;
- śmiertelność analizowanych pacjentów określono na podstawie wyników grupy chorych włączonych do badania PANORAMA-1, którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący; łącznie analizowano śmiertelność związaną i niezwiązaną ze szpiczakiem mnogim;
- wykorzystane w modelu dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego zostały poddane ekstrapolacji ponieważ nie zostały w pełni uchwycone w ramach badania PANORAMA-1 (zjawisko odcięcia);
- przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite modelowano niezależnie (standardowe podejście, które jednak może prowadzić do przeszacowania okresu stosowania kolejnych linii – okresu od progresji do zgonu);

- uwzględniono wagi użyteczności określone na podstawie wyników: badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii (PANORAMA-1) oraz opublikowanych badań;
- poczyniono założenia dotyczące schematu LEN+DEX z uwagi na brak danych (RDI, koszt leczenia działań niepożądanych, schematy kolejnej linii i waga użyteczności takie jak dla BTZ+DEX);
- uwzględniono wpływ stosowania PAN na: przeżycie wolne od progresji, długość okresu poza leczeniem, przeżycie całkowite, jakość życia i wysokość kosztu opieki;
- koszt dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji, koszt opieki końca życia oraz koszt leczenia działań niepożądanych określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych z Polski;

[Redacted text block]

Wykaz parametrów analizy podstawowej został przedstawiony w tabeli poniżej. Przedstawiono wyłącznie wartości parametrów uwzględnionych w ramach analizy podstawowej, założenia i wartości parametrów scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w tekście zasadniczym niniejszego raportu.

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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



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

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

Model decyzyjny został dołączony do niniejszego opracowania. W modelu znajduje się również opis rozkładów prawdopodobieństwa przypisanych parametrom niepewnym z tabeli powyżej.

Model umożliwia modyfikację podstawowych założeń i danych wejściowych analizy ekonomicznej w arkuszach: „Model Settings”, „Utilities” i „Costs”. Użytkownik może wprowadzać własne wartości do zdefiniowanych w modelu komórek niezależnie od tego czy znajduje się w nich formuła czy stała wartość.

Model w czasie rzeczywistym (po zmianie założeń/danych wejściowych ulega automatycznemu aktualizowaniu, tj. wyświetla wyniki w arkuszu „CEA Results” z uwzględnieniem zmian).

Po zmianie jakichkolwiek ustawień modelu w celu aktualizacji wyników analizy wrażliwości (arkusz „DSA” i arkusz „PSA”) należy uruchomić odpowiednie makra (model nie zawiera modułu automatycznie aktualizującego wyniki analizy wrażliwości).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



Przyciski opisane, jako „Reset model” umożliwiają powrót do ustawień początkowych modelu (komórki przywracane uruchamianą procedurą znajdują się w arkuszach: „Model Settings”, „Utilities”, „Costs”, „BIA assumptions”).

Wybranie wariantu z lub bez proponowanego RSS możliwe jest poprzez wybór odpowiedniej opcji formantu formularza dostępnego w większości arkuszy lub zmianę wartości komórki F13 arkusza „Costs”.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kod	Kategoria 1		Kategoria 2		Kategoria 3		Kategoria 4	
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 4.1	Podkategoria 4.2
1	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
2	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
3	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
4	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
5	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
6	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
7	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
8	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
9	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
10	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2

[Redacted Section Header]

Kod	Kategoria 1		Kategoria 2		Kategoria 3		Kategoria 4	
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 4.1	Podkategoria 4.2
1	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
2	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
3	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
4	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
5	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
6	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
7	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
8	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
9	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
10	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
11	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
12	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
13	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
14	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
15	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
16	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
17	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
18	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
19	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2
20	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



A large table grid with 10 columns and approximately 30 rows. The grid contains a pattern of black and white cells, with yellow horizontal lines separating the rows. The first column is primarily white with some black cells at the top and bottom. The other columns consist of alternating black and white cells in a regular, repeating pattern. The table is framed by a dark blue border.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



[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 text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted Title]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do najważniejszych ograniczeń analizy należy zaliczyć dostępność informacji na temat wyników zdrowotnych i charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji oraz kosztów opieki nad pacjentami w warunkach polskich.

Wszystkie założenia przedstawione w rozdziale 3.10. można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonej analizy. Do najważniejszych należy zakwalifikować:

- brak możliwości przeprowadzenia porównania ze schematami, które na etapie Analizy problemu decyzyjnego zostały wstępnie (przed oceną dostępności dowodów klinicznych) zakwalifikowane do grona komparatorów [40]: bortezomib + deksametazon + talidomid (brak możliwości porównania efektów klinicznych względem wnioskowanej technologii [41], [82], [83]) i bendamustyna + prednizon (brak możliwości porównania efektów klinicznych względem wnioskowanej technologii, brak danych klinicznych [41], [82], [83]);

- wykorzystane w modelu dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego zostały poddane ekstrapolacji ponieważ nie zostały w pełni uchwycone w ramach badania PANORAMA-1 (zjawisko odcięcia); przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite modelowano niezależnie (standardowe podejście, które jednak może prowadzić do przeszacowania okresu stosowania kolejnych linii – okresu od progresji do zgonu);
- poczyniono założenia dotyczące schematu LEN+DEX z uwagi na brak danych (RDI, koszt leczenia działań niepożądanych, schematy kolejnej linii i waga użyteczności takie jak dla BTZ+DEX);
- z uwagi na brak odpowiednich danych klinicznych, różnice w efektach klinicznych pomiędzy PAN+BTZ+DEX a LEN+DEX zostały określone w ramach pośredniego porównania.

Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń lub opinie sześciu ekspertów klinicznych. Zdecydowano, że przy braku wystarczających informacji dotyczących warunków polskich w pierwszej kolejności wykorzystywane będą dane z wielośrodkowych badań klinicznych potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii (por. rozdziały: 2.2.-2.5., 3.5.- 3.7.). Dostępne informacje na temat wyników zdrowotnych pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są ograniczone, przede wszystkim z uwagi na niską liczbę takich pacjentów w badaniu PANORAMA-1. Niska liczebność tej grupy chorych spowodowała, że modele parametryczne przeżycia dopasowane do jej wyników cechowały się stosunkowo wysoką zmiennością w odniesieniu do pełnej populacji badania. Konieczna była ekstrapolacja przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego ponieważ nie zostały w pełni uchwycone w ramach badania PANORAMA-1 (zjawisko odcięcia). Niemniej jednak, uwzględniając informacje z badania klinicznego zostały wykorzystane najlepsze dostępne dowody kliniczne, a ekstrapolacja przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego z wykorzystaniem różnych modeli parametrycznych wykazała, że wyniki stworzonego modelu ekonomicznego były w znacznym stopniu niewrażliwe na zmiany w tym zakresie.

Wagi użyteczności charakterystyczne opornego na leczenie lub nawrotowego szpiczaka mnogiego nie są dostępne w literaturze. Dlatego niniejsza analiza została przeprowadzona przy uwzględnieniu wyników mapowania danych dotyczących jakości życia zbieranych w badaniu PANORAMA-1 (kwestionariusz QLQ-C30) do wartości EQ-5D przy użyciu recenzowanego i opublikowanej metody konwersji opracowanej z wykorzystaniem wyników wśród pacjentów o zbliżonej charakterystyce do wnioskowanej populacji. Pomimo ograniczeń samego mapowania, przeprowadzone obliczenia pozwoliły dodatkowo na otrzymanie wag użyteczności zależnych od schematu leczenia uwzględniając tym samym wpływ ewentualnej różnicy w ryzyku występowania działań niepożądanych pomiędzy rozpatrywanymi schematami chemioterapii. Nie było możliwe jednakże określenie wag użyteczności w

okresie poza leczeniem i po progresji. Informacje te zostały określone na podstawie opublikowanych danych.

Ograniczeniem związanym z analizą względem schematu LEN+DEX była dostępność informacji na temat względnych efektów klinicznych wnioskowanej technologii i lenalidomidu. Wykorzystano dostępne informacje przeprowadzając szereg wariantów porównania pośredniego efektów klinicznych PAN+BTZ+DEX i LEN+DEX. W związku z pośrednim charakterem wyniki takiego porównania obciążone są niższą wiarygodnością. Niemniej jednak wykorzystano najlepsze dostępne dowody kliniczne, a analiza wrażliwości testująca poszczególne warianty porównania pośredniego wykazała, że wyniki stworzonego modelu ekonomicznego były w znacznym stopniu niewrażliwe na zmiany w tym zakresie.

Na uwagę zasługuje, że przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdza stabilność wniosków, niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń.

Szczególną kwestią są informacje na temat rzeczywistych kosztów leczenia lekami refundowanymi w analizowanym wskazaniu. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że jeżeli informacje przedstawione w komunikacie DGL NFZ [42] obrazują realny koszt stosowania lenalidomidu z perspektywy płatnika publicznego, wówczas zmianie ulegają wnioski z wariantu uwzględniającego proponowane porozumienie podziału ryzyka. Niemniej jednak z uwagi na niejawny charakter wszelkich porozumień między Ministrem Zdrowia a firmami farmaceutycznymi, nie ma możliwości jednoznacznego rozwiązania w/w kwestii.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki obliczeń; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; uwzględniono bazy danych NHS EED i HTA, przy czym baza NHS EED nie jest już aktualizowana od 1 stycznia 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR), Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de), *ISPOR Scientific Presentations Database* oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) stosowania panobinostatu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań; przeglądy niespełniające kryteriów systematyczności,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak panobinostatu),

- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako część raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analizy ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi [62].

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie pełnego, pierwotnego filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [61] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP; baza aktualizowana tylko do końca 2014 roku) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności technologii medycznych.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej.

Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażen Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażen Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażen Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



Tabela 25. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

Tabela 26. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 05.01.2016).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 1 stycznia 2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Populacja <i>(multiple myeloma) OR (myeloma multiplex) OR (MM) OR (plasma cell myeloma) OR (Kahler disease) OR (myelomatosis)</i>	1445	42 662	717 060
#2	Interwencja <i>panobinostat OR farydak</i>	2	421	2 253
#3	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED PubMed: <i>((((((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp]) NOT (((((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab]) OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab])))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND</i>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje uproszczony filtr NHS EED)	604 878	812 224

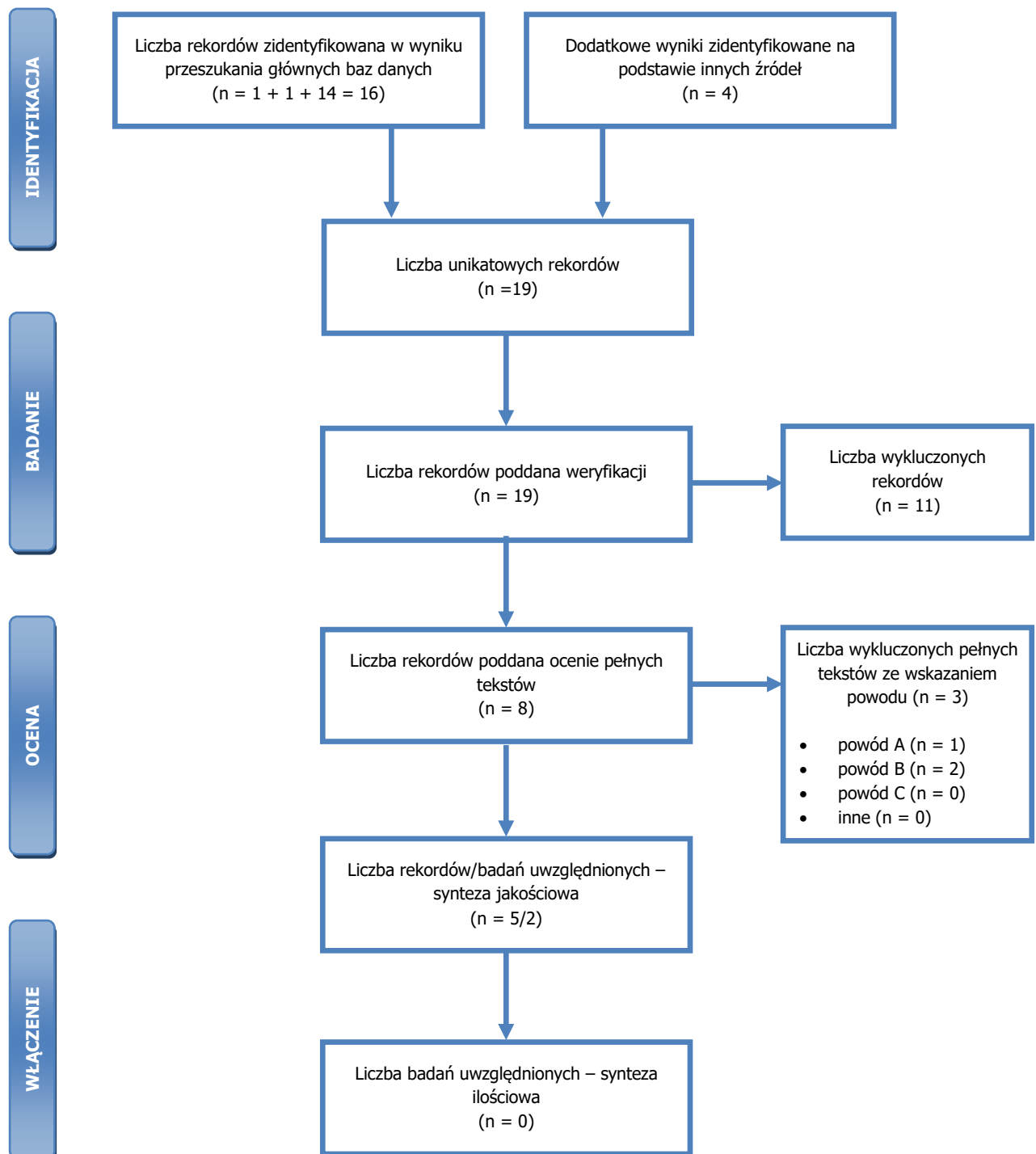
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 1 stycznia 2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<i>animals[mesh:noexp])</i> EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))			
#4	Podsumowanie CRD: #1 AND #2 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 AND #3 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	1	1	14
Suma rekordów		1 + 1 + 14 = 16		
Liczba unikatowych rekordów:		1 + 1 + 13 = 15		
Liczba wyników głównych baz danych poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		1 + 1 + 13 = 15		
Dodatkowe źródła informacji*:		Łącznie 4 rekordy opisujące jedno badanie ekonomiczne dostępne w kilku wersjach – model Zamawiającego i jego ocenę ERG lub NICE [67], [68], [103], [104]		
Liczba wyników głównych baz danych poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		1 + 1 + 13 + 4 = 19		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		1 + 1 + 2 + 4 = 8		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	Sumarycznie (rekord mógł być wykluczony z kilku powodów):	0 + 1 + 2 + 0 = 3		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	0 + 0 + 2 + 0 = 2		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 1 stycznia 2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<ul style="list-style-type: none"> z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych, dostępności w oparciu tylko o streszczenie i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B): 	0 + 1 + 0 + 0 = 1		
	<ul style="list-style-type: none"> z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C): 	0		
	<ul style="list-style-type: none"> inne: 	0		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		5 (2): [67], [68], [103], [104]; [105]		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażenia dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD) – pojedyncze słowa kluczowe z wyrażenia #1.



Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu zidentyfikowano 19 unikatowych rekordów. Po weryfikacji na podstawie streszczeń do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 8 rekordów. W ramach oceny pełnych tekstów odrzucono 37,5% rekordów, głównie ze względu na nieprawidłowy typ badania (2/3 rekordów wykluczono z tego powodu).

Do przeglądu włączono 5 rekordów opisujących 2 badania ekonomiczne: wykorzystywany w ramach niniejszego opracowania model decyzyjny przystosowany do warunków brytyjskich [67], [68], [103], [104] oraz naiwne zestawienie modelowanych kosztów leczenia z wykorzystaniem podstawowych schematów chemioterapii stosowanej w szpiczaku mnogim w Stanach Zjednoczonych [105].

Zestawienie podstawowych informacji na temat włączonych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

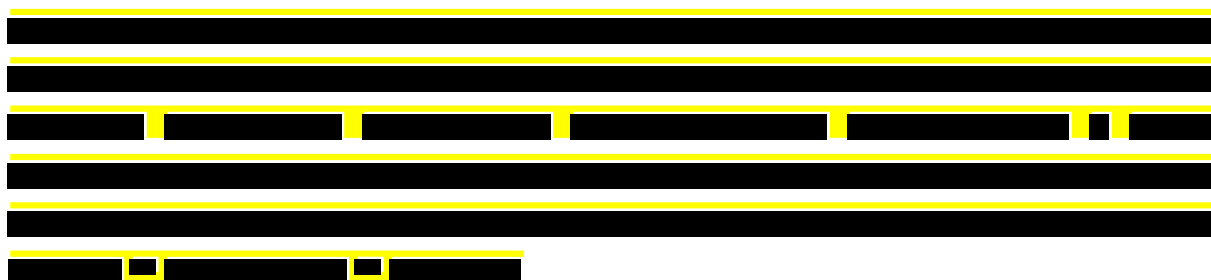
Tabela 27. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Badanie	Metody	Wyniki i wnioski
<p>1. Model po konsultacjach z NICE [103], [104]</p>	<p>Analiza ekonomiczna przedłożona NICE wraz z wnioskiem o objęcie refundacją.</p> <p>Przedstawiono wyniki rozpatrywane przez ERG i NICE (po korektach dokonanych przez ERG), przedstawione w dokumentach [103], [104], w którym wprowadzono modyfikację polegającą na uwzględnieniu sekwencji kolejnych linii po zastosowaniu PAN+BTZ+DEX lub BTZ+DEX.</p> <p>Przedstawiono wyniki dotyczące wnioskowanej populacji i wyniki dotyczące pełnej populacji badania PANORAMA-1</p> <p>Technika: CEA na podstawie modelowania analogicznego do niniejszej; całkowity koszt LEN+DEX określono na podstawie opublikowanych informacji (brak modelowania analogicznego do pozostałych schematów)</p> <p>Dyskontowanie: 3,5% dla efektów i kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: 25 lat</p> <p>Perspektywa ekonomiczna: płatnik publiczny w Wielkiej Brytanii</p> <p>Porównanie: PAN+BTZ+DEX vs. LEN+DEX (wnioskowana populacja); PAN+BTZ+DEX vs. BTZ+DEX (pełna populacja badania PANORAMA-1)</p> <p>Cena PAN: 776 GBP za 20 mg</p> <p>Cena LEN: 208 GBP za 25 mg</p> <p>Cena BTZ: 762, 38 GBP za 3,5 mg</p>	<p><u>Pełna populacja badania PANORAMA-1 (PAN+BTZ+DEX vs. BTZ+DEX):</u></p> <p>i) różnica w kosztach: 43 330 GBP [103]</p> <p>ii) różnica w QALY: 0,563 [103]</p> <p>ii) ICER: 76 970 GBP [103]</p> <p><u>Wnioskowana populacja (PAN+BTZ+DEX vs. LEN+DEX):</u></p> <p>i) różnica w kosztach: nie podano [103]</p> <p>ii) różnica w QALY: 0,052 (nieadjustowany model Cox'a), 0,102 (adjustowany model Cox'a) lub 0,183 (NMA) [103]</p> <p>ii) ICER: nie podano [103]; 11 527 GBP (nieadjustowany model Cox'a; z RSS?) [104]</p>
<p>1. Model oryginalny zaadaptowany w niniejszej analizie [67], [68] (wersja opracowana na podstawie [103], [104] i przystosowana do</p>	<p>W odniesieniu do modelu ocenianego przez NICE [103], [104] model [67], [68] uwzględnił tylko odmienne założenia dotyczące schematów kolejnych linii (brak sekwencji leczenia; dane z badania PANORAMA-1 dotyczące odsetek wykorzystania leków) przy niezmiennych pozostałych założeniach (w modelu wprowadzono również korekty sugerowane</p>	<p><u>Wnioskowana populacja (PAN+BTZ+DEX vs. LEN+DEX):</u></p> <p>i) różnica w kosztach: 7 911 GBP</p> <p>ii) różnica w QALY: 0,05</p> <p>ii) ICER: 152 761 GBP [67]</p> <p><u>Wnioskowana populacja (PAN+BTZ+DEX vs. BTZ+DEX):</u></p>

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



Badanie warunków światowych)	Metody	Wyniki i wnioski
<p>2. Roy i wsp. [105]</p>	<p>przez ERG [103]) W modelu [68] oceniono także efekty BTZ+DEX we wnioskowanej populacji.</p> <p>Opublikowana analiza ekonomiczna porównująca estymowane koszty stosowania porównywanych schematów leczenia szpiczaka mnogiego zapewniające roczny okres przeżycia wolnego od progresji</p> <p>Horyzont czasowy: rok przeżycia wolnego od progresji (\leq roku w przypadku oceny kosztów)</p> <p>Perspektywa ekonomiczna: płatnik publiczny – prywatny ubezpieczyciel lub publiczny w Stanach Zjednoczonych (Medicare)</p> <p>Okres leczenia wymagany do uzyskania roku przeżycia wolnego od progresji określono na podstawie ilorazu median czasu do progresji i czasu leczenia w ramach badań klinicznych</p> <p>Interwencje (uwzględniono tylko substancje czynne refundowane w Polsce i wnioskowaną technologię): PAN+BTZ+DEX, BTZ+DEX, LEN+DEX, LEN+BTZ+DEX</p> <p>Cena PAN: 6860 USD za 6 kapsułek, niezależnie od mocy</p> <p>Cena LEN: 9855 USD za 21 kapsułek, niezależnie od mocy</p> <p>Cena BTZ: 2134 USD za fiolkę, niezależnie od mocy</p>	<p>i) różnica w kosztach: 31 579 GBP ii) różnica w QALY: 0,32 ii) ICER: 100 138 GBP [68]</p> <p>Koszt uzyskania roku wolnego od progresji rósł w następującej kolejności: BTZ+DEX → PAN+BTZ+DEX → LEN+DEX → LEN+BTZ+DEX.</p> <p>Określono, że stosowanie PAN+BTZ+DEX jest tańsze od LEN+DEX, ale droższe od BTZ+DEX.</p> <p>Przedstawione porównanie kosztu zapewniających uzyskanie roku życia wolnego od progresji można traktować jako porównanie bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności z pewnym zastrzeżeniem dotyczącym horyzontu czasowego oceny kosztu</p>



6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Farydak[®] w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego.

Oceniono adekwatność ceny i proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje uzyskane od ekspertów klinicznych.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3., 5. i 12.1.

Przeprowadzona analiza pozwoliła wykazać, że stosowanie produktu Farydak[®] w analizowanym wskazaniu (schemat PAN+BTZ+DEX) jest:

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wysoką stabilność przedstawionych wniosków. Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.2.

Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę ograniczony budżet płatnika publicznego.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Farydak[®] została przedstawiona 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]

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

[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]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



[Redacted content]

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (dostęp: 2 stycznia 2016).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: *Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: *Prognozowanie ekonomiczne*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: *Statistical analysis of cost-effectiveness data*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. *Medical Decision Making*, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? *Value Health*. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine*; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. *Continuous Univariate Distributions*, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.

- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2015 poz. 345.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154, 879, 983, 1290, 1623, 1646, 1650, z 2014 r. poz. 24, 295, 496, 567, 619, 773, 1004, 1136, 1138, 1146, 1175, 1188, 1491, 1831 (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 2 stycznia 2016).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013. M.P.2015.1070.

-
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.86).
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: styczeń 2016).
- [39] Katalog produktów leczniczych OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamsoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szczegoly/8090303> (ostatnia aktualizacja: styczeń 2016).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, styczeń 2016 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, styczeń 2016 roku.
- [42] Komunikat DGL z 23-12-2015. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do września 2015 r. www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 21.07.2015 r. Errata informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r.; <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6715.html> oraz komunikat DGL z 23.04.2015.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: 3 stycznia 2016)
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2015 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (styczeń 2016).
- [46] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 85/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [47] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. www.nfz.gov.pl (stary, dla programu dla BTZ)
- [48] Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik do zarządzenia nr 20/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 kwietnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1e do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [49] Charakterystyka JGP. Załącznik nr 9 do zarządzenia nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [50] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 88/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ. www.nfz.gov.pl
- [51] Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 51/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniający załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ. www.nfz.gov.pl
- [52] Katalog do sumowania. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1c do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ. www.nfz.gov.pl
- [53] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020> (2 stycznia 2016).
- [54] GUS. Trwanie życia w 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2014-r-2,9.html>
-

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



- [55] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ*. 1998 Jan 10;316(7125):129.
- [56] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [57] Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [58] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [59] Katalog Grup portal Statystyka JGP. Rok 2014 – katalog 1a. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>
- [60] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(7). http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0013/134203/FullReport-hta19070.pdf
- [61] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [62] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [63] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [64] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [65] Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [66] Uchwała Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [67] Pharmerit BV. Panobinostat in combination with Bortezomib and Dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Technical Report – Core cost-utility model for Lenalidomide + Dexamethasone comparison. July 3, 2015. *Data on file*.
- [68] Pharmerit BV. Panobinostat in combination with Bortezomib and Dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Technical Report – Core cost-utility model for Bortezomib + Dexamethasone comparison. June 24, 2015. *Data on file*.
- [69] Charakterystyka produktu Neulasta. http://leki.urpl.gov.pl/files/Neulasta_centra_all.pdf
- [70] Charakterystyka produktu Feyton. http://leki.urpl.gov.pl/files/12_Fayton_4mg_5ml_konc.pdf
- [71] Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik nr 1j do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [72] Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 87/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1t do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r www.nfz.gov.pl
- [73] Charakterystyka produktu leczniczego Farydak. http://www.novartis.pl/products/Farydak/2015_08_Farydak_ChPL.pdf
- [74] Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej. Załącznik nr 1 do zarządzenia Prezesa NFZ, z dnia 9 grudnia 2013 r. Nr 73/2013/DSOZ.
- [75] Sprawozdanie ze spotkania Komitetu Doradczego dotyczącego leku Farydak. Szczecin, 23.09.2015 (data on file).
- [76] Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/>
- [77] Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Raport KRN. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Biul2012net.pdf>

- [78] Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Raport KRN. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/COI_Nowotwory2013_web.pdf
- [79] Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Raport KRN. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2010.pdf
- [80] DGL NFZ. Pismo o znaku DGL.0123.34.2015 W.31328.PIM. 11 listopada 2015 roku (data on file).
- [81] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 85/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. www.nfz.gov.pl (nowy)
- [82] Pharmerit BV. Efficacy of Panobinostat in combination with Bortezomib and Dexamethasone versus other treatments in relapsed and / or refractory multiple myeloma. Technical Report – Indirect treatment comparison. July 10, 2015 (*data on file*).
- [83] G. Richardson. 2638 Efficacy of Treatments in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: An Indirect Treatment Comparison. Oral and Poster Abstract. 56th ASH Annual Meeting and Exposition (December 6-9, 2014). <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper70196.html>
- [84] San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, i wsp. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Oct;15(11):1195-206.
- [85] San-Miguel JF. 3026 Final Analysis of Overall Survival from the Phase 3 Panorama 1 Trial of Panobinostat Plus Bortezomib and Dexamethasone Versus Placebo Plus Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 57th ASH Annual Meeting&Exposition. Orlando, FL; December 5-8, 2015. <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper79871.html>
- [86] 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, Olesnyckyj 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.
- [87] Acaster S, Gaugris S, Velikova G, Yong K, Lloyd AJ. Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. *Support Care Cancer.* 2013 Feb;21(2):599-607.
- [88] van Agthoven, M, Buijt, I, Lokhorst, H M, Segeren, C M, Sonneveld, P, Uyl-de Groot, C A, van Agthoven, M, van der Holt, B, A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study., *Eur J Cancer*;2004-May; 40(8):1159-69
- [89] Delea, T E, El Ouagari, K, Kaura, S, Morgan, G J, Rotter, J, Wang, A, Cost-effectiveness of zoledronic acid compared with clodronate in multiple myeloma., *Curr Oncol*; 19(6):e392-403
- [90] Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC, Arnulf B, Canepa L, Fragasso A, Leyvraz S, Langer C, Ezaydi Y, Vogl DT, Giraldo-Castellano P, Yoon SS, Zarnitsky C, Escoffre-Barbe M, Lemieux B, Song K, Bahlis NJ, Guo S, Monzini MS, Ervin-Haynes A, Houck V, Facon T. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica.* 2015 Jun;100(6):826-33
- [91] Esen R, Ediz L, Gulcu E, Demirdag F, Turktas U, Guner S, Ebinc S, Cifci A, Demir C. Restless legs syndrome in multiple myeloma patients. *J Clin Med Res.* 2012 Oct;4(5):318-22. Epub 2012 Sep 12.
- [92] Etto LY, Morelli VM, Silva VC, Hungria VT, Ciconelli RM, Almeida MS, Oliveira JS, Barros JC, Durie BG, Colleoni GW. Autologous stem cell transplantation improves quality of life in economically challenged, Brazilian multiple myeloma patients. *Clinics (Sao Paulo).* 011;66(11):1855-9
- [93] Uyl-de Groot CA, Buijt I, Gloudemans IJ, Ossenkopppele GJ, Berg HP, Huijgens PC. Health related quality of life in patients with multiple myeloma undergoing a double transplantation. *Eur J Haematol.* 2005 Feb;74(2):136-43

- [94] Kent EE, Ambs A, Mitchell SA, Clauser SB, Smith AW, Hays RD. Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers: data from the SEER-MHOS linkage. *Cancer*. 2015 Mar 1;121(5):758-65.
- [95] Kharroubi SA, Edlin R, Meads D, Browne C, Brown J, McCabe C. Use of Bayesian Markov chain Monte Carlo methods to estimate EQ-5D utility scores from EORTC QLQ data in myeloma for use in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making*. 2015 Apr;35(3):351-60
- [96] Lind M, Vernon C, Cruickshank D, Wilkinson P, Littlewood T, Stuart N, Jenkinson C, Grey-Amante P, Doll H, Wild D. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. *Br J Cancer*. 2002 Apr 22;86(8):1243-9
- [97] Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD, Jordan K, Kyriakou C, Ishak J, Davies FE. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Mar 11;12:35
- [98] Slovacek L, Slovackova B, Pavlik V, Hrstka Z, Macingova Z, Jebavy L, Horacek JM. Health-related quality of life in multiple myeloma survivors treated with high dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: a retrospective analysis. *Neoplasma*. 2008;55(4):350-5
- [99] Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (mnogiego) (ICD10 C90.0). projekt programu lekowego.
- [100] AOTM. Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-431-18/2011. Warszawa, październik 2012.
- [101] Analiza weryfikacyjna AOTM nr AOTM-OT-431-12/2014. 29 maja 2014 roku.
- [102] Analiza weryfikacyjna AOTM nr AOTM-OT-4351-16/2013. 6 października 2013 roku.
- [103] Durand A, Rteladze K, Pritchard C, Cooper C, Mujica-Mota R. The clinical and cost-effectiveness of panobinostat for treating multiple myeloma in people received at least one prior therapy. Single Technology Appraisal NIHR HTA Programme, Optimity Advisors and Peninsula Technology Assessment Group, 2015. <http://www.nets.nihr.ac.uk/projects/hta/146101>
- [104] NICE Guidelines. Panobinostat for treating multiple myeloma after at least 2 previous treatments. *Data on file*.
- [105] Roy A, Kish JK, Bloudek L, Siegel DS, Jagannath S, Globe D, Kuriakose ET, Migliaccio-Walle K. Estimating the Costs of Therapy in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Model Framework. *Am Health Drug Benefits*. 2015 Jun;8(4):204-15.
- [106] Ankiety uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego. *Data on file*.
- [107] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, styczeń 2016 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.	13
Tabela 2. Schematy leczenia kolejnych linii [68].	34
Tabela 3. Udział schematów kolejnej linii.	34
Tabela 4. Wyniki porównania pośredniego PAN+BTZ+DEX i LEN+DEX. HR – względny hazard (LEN+DEX vs. PAN+BTZ+DEX); PFS – przeżycie wolne od progresji, OS – przeżycie całkowite; LCI i UCI – dolna i górna granica 95%, obustronnego przedziału ufności.	43
Tabela 5. Informacje na temat działań niepożądanych uwzględnionych w analizie – ryzyko wystąpienia.	44
Tabela 6. Tabela 7. Informacje na temat działań niepożądanych uwzględnionych w analizie – odsetek hospitalizacji w obydwu grupach łącznie.	45
Tabela 8. Wagi użyteczności analizy podstawowej modelu oryginalnego [67], [68].	47
Tabela 9. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (ostatnia aktualizacja przeglądu: 05.01.2016).	50
Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu jakości życia.	53
Tabela 11. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [45].	56
Tabela 12. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	57
Tabela 13. Koszt jednostkowy leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [42]. Dane w PLN.	58
Tabela 14. Kalkulacja cen i limitów wszystkich prezentacji produktu leczniczego Farydak®. Wartości zaokrąglone.	60
Tabela 15. Wyniki badania kwestionariuszowego – 3-tygodniowy koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji.	61
Tabela 16. Wyniki badania kwestionariuszowego – koszt leczenia działań niepożądanych z perspektywy płatnika publicznego.	62
Tabela 17. Wyniki badania kwestionariuszowego – koszt leczenia działań niepożądanych z perspektywy pacjenta (analiza wrażliwości).	63
Tabela 18. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	65
Tabela 19. Wykaz parametrów analizy podstawowej [67], [68].	68
Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej: zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy inkrementalnej.	73
Tabela 21. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Wariant z RSS.	77
Tabela 22. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Wariant bez RSS.	79
Tabela 23. Wyniki PSA – prawdopodobieństwo analizowanych zdarzeń.	86
Tabela 24. Wyniki PSA – zakres zmienności punktów końcowych niniejszej analizy.	88
Tabela 25. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	94
Tabela 26. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 05.01.2016).	95
Tabela 27. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	99
Tabela 28. Analiza SWOT.	102
Tabela 29. Respondenci badania kwestionariuszowego.	113
Tabela 30. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu. Wersja pierwsza.	114
Tabela 31. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu. Wersja druga.	119

11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunek 1. Uproszczona struktura modelu Markowa.....	30
Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA – dodano powody wykluczeń; analizowano liczbę rekordów do momentu syntezy jakościowej).....	52
Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	98
Wykres 1. Przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji. Porównanie informacji z analizy Kaplan-Meier’a z predykcją przy uwzględnieniu modelu parametrycznego przeżycia całkowitego Weibull’a.	24
Wykres 2. Przeżycie wolne od progresji. Krzywe Kaplan-Meier’a i dopasowany model Weibull’a do danych pacjentów leczonych PAN+BTZ+DEX (trt=1, czerwona i jasnoniebieska seria) lub BTZ+DEX (trt=0, żółta i ciemnoniebieska seria).....	37
Wykres 3. Przeżycie na leczeniu PAN+BTZ+DEX – krzywa Kaplan-Meier’a (niebieska seria) i dopasowany model wykładniczy (szary).....	39
Wykres 4. Przeżycie na leczeniu BTZ+DEX – krzywa Kaplan-Meier’a (niebieska seria) i dopasowany model Gompertz’a (szary).39	
Wykres 5. Przeżycie całkowite. Krzywe Kaplan-Meier’a i dopasowany model Weibull’a do danych pacjentów leczonych PAN+BTZ+DEX (trt=1, czerwona i jasnoniebieska seria) lub BTZ+DEX (trt=0, pomarańczowa i ciemnoniebieska seria).....	41
Wykres 6. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności. Wariant bez RSS.	87
Wykres 7. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności. Wariant z RSS.	87

12. ANEKS

12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE

W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym udział wzięło 6 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z analizowanej populacji).

[Redacted text]

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej i w sprawozdaniu z w/w spotkania [75].

[Redacted text]

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

[Redacted text]

Poniżej przedstawiono ankiety wykorzystane w badaniu. Odpowiedzi ekspertów oraz ich podsumowanie zamieszczono w części zasadniczej niniejszego raportu oraz w arkuszu „Questionnaire survey” modelu dołączonego do opracowania.

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

	[Redacted]																					
■	[Redacted]																					
■	[Redacted]	<table border="1"> <tr><td data-bbox="1361 424 1783 478">[Redacted]</td><td data-bbox="1792 424 2047 478">[Redacted]</td></tr> <tr><td data-bbox="1361 485 1783 539">[Redacted]</td><td data-bbox="1792 485 2047 539"></td></tr> <tr><td data-bbox="1361 545 1783 600">[Redacted]</td><td data-bbox="1792 545 2047 600"></td></tr> <tr><td data-bbox="1361 606 1783 660">[Redacted]</td><td data-bbox="1792 606 2047 660"></td></tr> <tr><td data-bbox="1361 667 1783 721">[Redacted]</td><td data-bbox="1792 667 2047 721"></td></tr> <tr><td data-bbox="1361 727 1783 782">[Redacted]</td><td data-bbox="1792 727 2047 782"></td></tr> <tr><td data-bbox="1361 788 1783 842">[Redacted]</td><td data-bbox="1792 788 2047 842"></td></tr> <tr><td data-bbox="1361 849 1783 903">[Redacted]</td><td data-bbox="1792 849 2047 903"></td></tr> <tr><td data-bbox="1361 909 1783 963">[Redacted]</td><td data-bbox="1792 909 2047 963"></td></tr> <tr><td data-bbox="1361 970 1783 1024">[Redacted]</td><td data-bbox="1792 970 2047 1024">[Redacted]</td></tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]																					
[Redacted]																						
[Redacted]																						
[Redacted]																						
[Redacted]																						
[Redacted]																						
[Redacted]																						
[Redacted]																						
[Redacted]																						
[Redacted]	[Redacted]																					
■	[Redacted]																					
■	[Redacted]																					
■	[Redacted]																					
■	[Redacted]																					
■	[Redacted]																					
■	[Redacted]																					
■	[Redacted]	[Redacted]																				
■	[Redacted]																					
■	[Redacted]																					

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



█	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
█	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	
	█ [Redacted]	

	<p>[Redacted]</p>	
	<ul style="list-style-type: none">[Redacted]	
	<ul style="list-style-type: none">[Redacted]	
	<ul style="list-style-type: none">[Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted]	
	<ul style="list-style-type: none">[Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted]	
	<ul style="list-style-type: none">[Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted]	
	<ul style="list-style-type: none">[Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted][Redacted]	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



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

Tabela 31. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu. Wersja druga.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



	[REDACTED]																				
■	[REDACTED]	<table border="1"> <tr><td data-bbox="1359 394 1783 448">[REDACTED]</td><td data-bbox="1783 394 2051 448">[REDACTED]</td></tr> <tr><td data-bbox="1359 448 1783 502">[REDACTED]</td><td data-bbox="1783 448 2051 502"></td></tr> <tr><td data-bbox="1359 502 1783 557">[REDACTED]</td><td data-bbox="1783 502 2051 557"></td></tr> <tr><td data-bbox="1359 557 1783 611">[REDACTED]</td><td data-bbox="1783 557 2051 611"></td></tr> <tr><td data-bbox="1359 611 1783 665">[REDACTED]</td><td data-bbox="1783 611 2051 665"></td></tr> <tr><td data-bbox="1359 665 1783 719"> </td><td data-bbox="1783 665 2051 719"></td></tr> <tr><td data-bbox="1359 719 1783 774"> </td><td data-bbox="1783 719 2051 774"></td></tr> <tr><td data-bbox="1359 774 1783 828"> </td><td data-bbox="1783 774 2051 828"></td></tr> <tr><td data-bbox="1359 828 1783 882"> </td><td data-bbox="1783 828 2051 882">[REDACTED]</td></tr> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]									[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]																				
[REDACTED]																					
[REDACTED]																					
[REDACTED]																					
[REDACTED]																					
	[REDACTED]																				
■	[REDACTED]																				
■	[REDACTED]																				
■	[REDACTED]																				
■	[REDACTED]																				
■	[REDACTED]																				
■	[REDACTED]																				
■	[REDACTED]	[REDACTED]																			
■	[REDACTED]																				

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																																															
[REDACTED]	[REDACTED]	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1108 494 1523 526">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1523 494 1792 526">[REDACTED]</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 526 1523 558">[REDACTED]</td> <td></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 558 1523 590">[REDACTED]</td> <td></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 590 1523 622">[REDACTED]</td> <td></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 622 1523 654">[REDACTED]</td> <td></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 654 1523 686">[REDACTED]</td> <td></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 686 1523 718">[REDACTED]</td> <td></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 718 1523 750">[REDACTED]</td> <td></td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>				[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]																															
[REDACTED]	[REDACTED]																																																																
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]	[REDACTED]	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1108 790 1444 821">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1444 790 1635 821">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1635 790 1803 821">[REDACTED]</td> <td data-bbox="1803 790 2027 821">[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 821 1444 853">[REDACTED]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 853 1444 885">[REDACTED]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 885 1444 917">[REDACTED]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 917 1444 949">[REDACTED]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 949 1444 981">[REDACTED]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 981 1444 1013">[REDACTED]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 1013 1444 1045">[REDACTED]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 1045 1444 1077">[REDACTED]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 1077 1444 1109">[REDACTED]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 1109 1444 1141">[REDACTED]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 1141 1444 1173">[REDACTED]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 1173 1444 1204">[REDACTED]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 1204 1444 1236">[REDACTED]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1108 1236 1444 1268">[REDACTED]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																																														
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]																																																																	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]																																																															

	<p>[Redacted text]</p>																	
■	<p>[Redacted text]</p>																	
■	<p>[Redacted text]</p>	<table border="1"><tr><td data-bbox="1111 839 1603 970"><p>[Redacted text]</p></td><td data-bbox="1603 839 2045 970"><p>[Redacted text]</p></td></tr><tr><td data-bbox="1111 970 1603 1027"><p>[Redacted text]</p></td><td data-bbox="1603 970 2045 1027"></td></tr><tr><td data-bbox="1111 1027 1603 1085"><p>[Redacted text]</p></td><td data-bbox="1603 1027 2045 1085"></td></tr><tr><td data-bbox="1111 1085 1603 1142"><p>[Redacted text]</p></td><td data-bbox="1603 1085 2045 1142"></td></tr><tr><td data-bbox="1111 1142 1603 1200"><p>[Redacted text]</p></td><td data-bbox="1603 1142 2045 1200"></td></tr><tr><td data-bbox="1111 1200 1603 1257"><p>[Redacted text]</p></td><td data-bbox="1603 1200 2045 1257"></td></tr><tr><td data-bbox="1111 1257 1603 1315"><p>[Redacted text]</p></td><td data-bbox="1603 1257 2045 1315"></td></tr><tr><td data-bbox="1111 1315 1603 1337"><p>[Redacted text]</p></td><td data-bbox="1603 1315 2045 1337"></td></tr></table>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>	
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>																	
<p>[Redacted text]</p>																		
<p>[Redacted text]</p>																		
<p>[Redacted text]</p>																		
<p>[Redacted text]</p>																		
<p>[Redacted text]</p>																		
<p>[Redacted text]</p>																		
<p>[Redacted text]</p>																		

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego .



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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.