



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Farydak (panobinostat)
w ramach programu lekowego „Panobinostat w
skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w
leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego
szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.24.2016

Data ukończenia: 11.08.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| AE | analiza ekonomiczna |
| AE | zdarzenia niepożądane |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AHS | Alberta Health Services |
| AKL | analiza kliniczna |
| AIAT | aminotransferaza alaninowa |
| alloHSCT | allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych |
| ASMR | poprawa rzeczywistej korzyści |
| AspAT | aminotransferaza asparaginianowa |
| autoHSCT | autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych |
| AW | analiza wrażliwości |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| BCSH UKMF | British Committee for Standards in Haematology, UK Myeloma Forum |
| BEN | bendamustyna |
| BLD | skojarzenie bendamustyny, lenalidomidu i deksametazonu |
| BOR | bortezomib |
| CCO | Cancer Care Ontario |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (confidence interval) |
| CIS | cisplatyna |
| CYK | cyklofosfamid |
| CZN | cena zbytu netto |
| DCEP | skojarzenie deksametazonu, cyklofosfamidu, etopozydu i cisplatyny |
| DEX | deksametazon |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| DOX | doksorubicyna |
| DT PACE | skojarzenie talidomidu, deksametazonu, cisplatyny, doksorubicyny, cyklofosfamidu i etopozydu |
| DTCE | skojarzenie talidomidu, deksametazonu, cyklofosfamidu i etopozydu |
| ECOG | skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group |
| EDAP | skojarzenie etopozydu, cisplatyny, deksametazonu, cytarabiny i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów |
| EFTA | Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu |
| EKG | elektrokardiografia |
| EMA | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| EORTC QLQ-C30 | kwestionariusz European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality Of Life Questionnaire C30 |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |

| | |
|---------------------|---|
| ETO | etopozyd |
| FACT-GOG-Ntx | kwestionariusz Functional Assessment for Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| FISH | fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> |
| G-BA | Gemeinsame Bundesausschuss |
| G-CSF | czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów |
| GE | grupa ekspertów |
| GvHD | choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HDAC | inhibitor deacetylazy histonowej |
| HR | hazard względny (Hazard Ratio) |
| HTA | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| IHiT | Instytut Hematologii i Transfuzjologii |
| IKS | iksazomib |
| IMWG | International Myeloma Working Group |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ISS | Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna |
| ITT | analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat analysis) |
| KAR | karfilzomib |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| KRD | skojarzenie karfilzomibu, lenalidomidu i deksametazonu |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) |
| LEN | lenalidomid |
| MEL | melfalan |
| mITT | zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem |
| MSAG | Medical Scientific Advisory Group |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NCI CTCAE | powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych według Narodowego Instytutu Nowotworów (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) |
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NHS | National Health Service |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NNH | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm) |
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat) |
| OR | iloraz szans (odds ratio) |
| OS | przeżycie całkowite (overall survival) |

| | |
|---|---|
| PAN | panobinostat |
| PAS | Patient Access Scheme |
| pc | powierzchnia ciała |
| PFS | przeżycie wolne od progresji (progression-free survival) |
| PGSz | Polska Grupa Szpiczakowa |
| POM | pomalidomid |
| PRE | prednizon |
| PSUR | okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report) |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years) |
| QTcF | odstęp QT |
| RD | różnica ryzyka (risk difference) |
| RDI | względna intensywność dawki |
| RMP | plan zarządzania ryzykiem |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) |
| RR | ryzyko względne (relative risk, risk ratio) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme) |
| SAE | ciężkie zdarzenia niepożądane |
| SIE, SIES, GITMO | Society of Hematology, Società Italiana di Ematologia Sperimentale, Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| SMR | rzeczywista korzyść |
| TAL | talidomid |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| UE | Unia Europejska |
| ULC | górną granicą normy (upper limit of normal) |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.) |
| VTD | skojarzenie bortezomibu, talidomidu i deksametazonu |
| VTD-PACE | skojarzenie talidomidu, deksametazonu, cisplatyny, doksorubicyny, cyklofosfamidu, etopozydu i bortezomibu |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 4 |
| Spis treści | 7 |
| 1. Informacje o wniosku | 9 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 10 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 10 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 10 |
| 3. Problem decyzyjny | 11 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 11 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 11 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 11 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 11 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 12 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 12 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 12 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie | 13 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 14 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 14 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 15 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 16 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 16 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 22 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 22 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 29 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 30 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 30 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 30 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 31 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 31 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 31 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 33 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 35 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 36 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 36 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 36 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 40 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł | 44 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 44 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.2.2.2. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 45 |
| 4.3. | Komentarz Agencji | 46 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 47 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 47 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 47 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 48 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 53 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 54 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 54 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 54 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 54 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 56 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 57 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 57 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 57 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 58 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 59 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy..... | 59 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy..... | 59 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 59 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 61 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 62 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy..... | 63 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości | 65 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji..... | 66 |
| 6.4. | Komentarz Agencji..... | 67 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 68 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 69 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 71 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 73 |
| 11. | Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów | 74 |
| 11.1. | Opinie ekspertów klinicznych | 74 |
| 11.2. | Opinie organizacji reprezentujących pacjentów | 74 |
| 12. | Kluczowe informacje i wnioski | 75 |
| 13. | Źródła..... | 78 |
| 14. | Załączniki..... | 81 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.06.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.161.2016.3.ISU IK: 510330

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Farydak (panobinostat), kaps. twarda, 10 mg, 6 kaps., kod EAN: 5909991231545,
 - Farydak (panobinostat), kaps. twarda, 15 mg, 6 kaps., kod EAN: 5909991231590,
 - Farydak (panobinostat), kaps. twarda, 20 mg, 6 kaps., kod EAN: 5909991231620,
 - Wnioskowane wskazanie:

Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie dla pacjenta
-

Proponowana cena zbytu netto:

- za każde opakowanie
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

Wnioskodawca:

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 08.06.2016 r., znak PLA.4600.161.2016.3.ISU IK: 510330 (data wpływu do AOTMiT 08.06.2016 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Farydak (panobinostat), kaps. twarda, 10 mg, 6 kaps., kod EAN: 5909991231545,
- Farydak (panobinostat), kaps. twarda, 15 mg, 6 kaps., kod EAN: 5909991231590,
- Farydak (panobinostat), kaps. twarda, 20 mg, 6 kaps., kod EAN: 5909991231620.

Ponadto w piśmie poproszono o „propozycję kryteriów zakończenia leczenia w programie (innych niż progresja choroby) oraz o weryfikację zasadności uwzględnienia uwagi zaproponowanej przez jednego z ekspertów, dotyczącej wykreślenia z kryteriów kwalifikacji do programu sformułowanego dotyczącego braku oporności na leczenie bortezomibem w ostatniej linii leczenia (uzasadnienie: wykazano, że panobinostat działa synergistycznie z bortezomibem, a dzięki komplementarnym mechanizmom działania obu preparatów oczekuje się zmniejszenia ryzyka rozwoju oporności na bortezomib lub przywrócenie wrażliwości w przypadku istniejącej oporności).”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.07.2016 r., znak OT.4351.24.2016.JM.PKa.PEC.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 09.08.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.410(1).2016.MR z dnia 02.08.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Farydak stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, ██████████, Kraków, grudzień 2015 r.;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Farydak stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, ██████████, Kraków, styczeń 2016 r.;
- Analiza ekonomiczna dla leku Farydak stosowanego 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, ██████████, Kraków, styczeń 2016 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Farydak stosowanego 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, ██████████, Kraków, styczeń 2016 r.;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Farydak stosowanego 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, ██████████, Kraków, styczeń 2016 r.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Farydak zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4600.410(1).2016.MR z dnia 02.08.2016 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Farydak]

| | |
|--|--|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | <ul style="list-style-type: none"> Farydak kaps. twarda, 10 mg, 6 kaps., kod EAN: 5909991231545, Farydak kaps. twarda, 15 mg, 6 kaps., kod EAN: 5909991231590, Farydak kaps. twarda, 20 mg, 6 kaps., kod EAN: 5909991231620. |
| Kod ATC | L01XX42 (Inne środki przeciwnowotworowe) |
| Substancja czynna | panobinostat |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)” |
| Dawkowanie | <p>Leczenie produktem leczniczym Farydak powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p>Zalecana dawka początkowa panobinostatu wynosi 20 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę, w 1., 3., 5., 8., 10. i 12. dniu 21-dniowego cyklu. Początkowo pacjenci powinni otrzymać osiem cykli leczenia. Zaleca się, by pacjenci odnoszący kliniczne korzyści z leczenia kontynuowali terapię przez kolejnych osiem cykli. Całkowity czas trwania leczenia wynosi maksymalnie 16 cykli (48 tygodni).</p> <p>Panobinostat jest podawany w skojarzeniu z bortezomibem (1. 4. 8. 11. dzień w 21-dniowym cyklu 1-8 oraz 1. 8. dzień w 21-dniowym cyklu 9-16) i deksametazonem (1. 2. 4. 5. 8. 9. 11. 12. dzień 21-dniowego cyklu 1-8 oraz 1. 2. 8. 9. dzień w 21-dniowym cyklu 9-16). Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy dokładnie zapoznać się z drukami informacyjnymi bortezomibu i deksametazonu, sprawdzając czy nie będzie konieczne zmniejszenie dawki.</p> <p>Zalecana dawka bortezomibu to 1,3 mg/m² pc., podawana we wstrzyknięciu, a deksametazonu to 20 mg przyjmowana doustnie, przy wypełnionym żołądku.</p> <p>Może zajść konieczność modyfikacji dawki i (lub) schematu leczenia, w zależności od indywidualnej tolerancji. Jeśli u pacjenta wystąpi działanie niepożądane leku, decyzję o sposobie kontynuowania leczenia należy podjąć na podstawie oceny klinicznej.</p> <p>W razie konieczności zmniejszenia dawki, dawkę panobinostatu należy zmniejszać stopniowo, o 5 mg (tzn. z 20 mg do 15 mg lub z 15 mg do 10 mg). Nie należy zmniejszać dawki do wielkości poniżej 10 mg i należy zachować ten sam schemat dawkowania (3-tygodniowy cykl leczenia).</p> |
| Droga podania | doustna |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Farydak jest inhibitorem deacetylazy histonowej (HDAC) hamującym aktywność enzymatyczną enzymów HDAC w stężeniach nanomolarnych. Enzymy HDAC katalizują usuwanie grup acetylowych z reszt lizynowych histonów i pewnych białek niehistonowych. Zahamowanie aktywności HDAC skutkuje nasileniem acetylacji białek histonowych, zmianą epigenetyczną powodującą relaksację chromatyny, co prowadzi do aktywacji transkrypcji. <i>In vitro</i> panobinostat powodował kumulację acetylowanych histonów i innych białek, co prowadziło do zatrzymania cyklu komórkowego i (lub) apoptozy niektórych zmienionych komórek. W przeszczepach międzygatunkowych pobranych od myszy leczonych panobinostatem obserwowano zwiększone stężenia acetylowanych histonów. Panobinostat wykazuje większe działanie cytotoksyczne względem komórek nowotworowych niż wobec komórek prawidłowych. |

Wnioskowany produkt leczniczy do obrotu dopuszczony jest także w ww. dawkach, ale w opakowaniach zawierających po 12 i 24 kapsułek [ChPL Farydak].

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Farydak]

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 28 sierpnia 2015 r., EMA (urząd wydający pozwolenie) |
|---|--|

| | |
|--|--|
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Farydak w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. |
| Status leku sierocego | Tak w opornym i/lub nawrotowym szpiczaku mnogim |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Produkt leczniczy Farydak znajduje się pod dodatkowym nadzorem (jest intensywniej monitorowany niż inne leki). Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (<i>EURD list</i>), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. |
| Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego | Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w planie zarządzania ryzykiem (RMP), przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Farydak do obrotu w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z krajowymi Organami ds. Zdrowia treść i format programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, kanały dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu. Celem programu edukacyjnego jest zwrócenie uwagi na ryzyko błędów w stosowaniu leku. Podmiot odpowiedzialny zapewni, by w każdym kraju członkowskim, w którym Farydak znajduje się w obrocie, wszyscy pacjenci/opiekunowie mogący stosować Farydak mieli dostęp/zostali wyposażeni w następujący pakiet edukacyjny: pakiet informacyjny dla pacjenta (ulotkę informacyjną dla pacjenta i kartę stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich). |

Produkt leczniczy Farydak został dopuszczony do obrotu przez amerykańską agencję ds. żywności i leków (FDA) we wskazaniu: w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy, w tym bortezomib i lek immunomodulujący. Zatwierdzono go w przyspieszonej procedurze¹ na podstawie przeżycia wolnego od progresji (PFS). Poinformowano, że dalsze postępowanie może być uzależnione od weryfikacji i opisu korzyści klinicznej w kolejnych badaniach [FDA 2015, HPI 2015].

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia medyczna nie była wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|--|--|
| Proponowana cena zbytu netto | [redacted] za każde opakowanie |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Lek stosowany w ramach programu lekowego |
| Poziom odpłatności | bezpłatny |
| Grupa limitowa | nowa |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | [redacted] |

¹ Przyspieszona procedura pozwala dopuścić do obrotu produkt leczniczy stosowany w chorobie zagrażającej życiu na podstawie danych klinicznych pokazujących, że lek ma wpływ na zastępczy punkt końcowy, co uzasadnia możliwość przewidzenia kliniczną korzyść pacjentów.

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

| | |
|---|---|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)” |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | Do programu kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący oraz w przypadku otrzymywania bortezomibu w ostatniej linii leczenia nie obserwowano oporności na ten lek. Dopuszczalne jest rozłączne stosowanie bortezomibu i leków immunomodulujących w dwóch różnych liniach leczenia. |
| Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo | 1) bezwzględna liczba neutrofilii $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$; dopuszczalna jest niższa liczba płytek krwi, ale $> 30 \times 10^9/l$ w sytuacji, kiedy małopłytkowość związana jest z nacieczeniem szpku przez nowotworowe plazmocyty; 2) utrzymująca się polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli wcześniejszy protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli wcześniejszy protokół obejmował bortezomib; 3) ciąża i karmienie piersią lub niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na panobinostat, bortezomib, boron lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 5) ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia; 6) QTcF > 480 msec; 7) schyłkowa choroba nerek; 8) ECOG > 2 . |
| Kryteria zakończenia udziału w programie: | 1) utrzymujące się działania niepożądane IV stopnia wg NCI CTCAE 4.0, z wyłączeniem toksyczności hematologicznej, pomimo czasowego odstawienia leku i redukcji dawki; 2) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia. |
| Określenie czasu leczenia w programie | Leczenie kontynuuje się do 12 cykli, jeśli wcześniej nie wystąpiły kryteria zakończenia udziału w programie. |
| Dawkowanie | Panobinostat w postaci kapsułek twardych 10 mg, 15 mg i 20 mg jest stosowany w terapii skojarzonej z deksametazonem i bortezomibem Panobinostat jest stosowany w dawce 20 mg doustnie w dniach 1, 3, 5, 8, 10 i 12 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz w dniach 1, 3, 5, 8, 10, 12, 22, 24, 26, 29, 31 i 33 cykli 42-dniowych (cykle 9-12). Bortezomib jest stosowany w dawce $1,3 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała, jest podawany dożylnie lub podskórnie w dniach 1, 4, 8 i 11 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz w dniach 1, 8, 22 i 29 cykli 42-dniowych (cykle 9-12). Deksametazon podaje się doustnie w dawce 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9 i 11, 12 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz w dniach 1, 2, 8, 9, 22, 23 i 29, 30 cykli 42-dniowych (cykle 9-12). U pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, niewykluczające ich z udziału w programie, należy modyfikować dawkowanie panobinostatu, bortezomibu i deksametazonu zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych. Dopuszcza się modyfikacje dawki początkowej i dawkowania w zależności od wieku i stanu ogólnego zgodnie z ogólnymi zaleceniami, w tym z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej. Leczenie panobinostatem może być rozpoczynane od dawki 15 mg, a w przypadku dobrej tolerancji w pierwszym cyklu dawkę można zwiększyć do 20 mg w drugim cyklu. |
| Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu | Badania przy kwalifikacji: 1) morfologia krwi; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka monoklonalnego; 8) badania obrazowe kośćca (wybór metody obrazowania do decyzji lekarza); 9) mielogram lub trepanobiopsja; |
| | 10) EKG (badanie wykonane nie wcześniej niż 7 dni przed kwalifikacją do niniejszego programu). Powyższe badania, oprócz EKG, winny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zająć w ciążę należy wykonać test ciążowy. |

| | |
|---|--|
| Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu | <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Badania kontrolne, w szczególności:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) EKG; 8) badania przedmiotowe uwzględniające ocenę neurologiczną (może być wykonane przez lekarza prowadzącego); <p>powinny być wykonywane w zależności od wskazań klinicznych, nie rzadziej jednak niż przed każdym cyklem leczenia.</p> <p>Ponadto co 2 cykle należy dokonać oceny odpowiedzi na leczenie na podstawie :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenia białka monoklonalnego; 2) badań obrazowych kośćca (w zależności od sytuacji medycznej do decyzji lekarza). 3) mielogramu i trepanobiopsji (w zależności od sytuacji medycznej do decyzji lekarza) <p>Oceny odpowiedzi na zakończenie leczenia należy dokonać na podstawie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 7) stężenia białka monoklonalnego; 8) badań obrazowych kośćca (wybór metody obrazowania do decyzji lekarza); 9) mielogramu i/lub trepanobiopsji (wybór metody do decyzji lekarza). |
|---|--|

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy wnioskodawcy odpowiadają zarówno wnioskowanej populacji, jak i wnioskowanej technologii lekowej. Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją omówiono w roz. 6.3. niniejszej AWA.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Szpiczak plazmocytowy jest niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M [PGSz 2015].

Oporny szpiczak jest określanej jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka plazmocytozy: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli minimalną odpowiedź lub lepiej w pewnym momencie wcześniej, a następnie postępuje w ich przebiegu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca u pacjentów, którzy nigdy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi lub lepiej na jakąkolwiek terapię.

Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia leczenia ratunkowego, ale nie spełnia kryteriów pierwotnie opornego szpiczaka ani nawrotowego i opornego szpiczaka [Rajkumar 2011].

Tabela 5. Odpowiedzi na leczenie wg IMWG [Rajkumar 2011]

| Odpowiedź | Kryteria wg IMWG |
|---------------------|---|
| Minimalna odpowiedź | ≥25 ale ≤49% redukcja białka M w surowicy i redukcja o 50-89% białka M w moczu podczas 24 h. Oprócz ww. kryterium wymaga się redukcji 25-49% plazmocytozy w tkankach miękkich, jeżeli są obecne w wartościach początkowych. Brak wzrostu w rozmiarze lub liczbie litycznych zmian kostnych (rozwój złamania kompresyjnego nie wyklucza odpowiedzi). |
| Progresja choroby | Wzrost ≥25% z najniższej wartości odpowiedzi w jednej lub więcej z następujących: <ul style="list-style-type: none"> • białka M w surowicy i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥0,5 g/dl), • białka M w moczu i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥200 mg/24 h), • tylko u pacjentów bez mierzalnego białka M w surowicy i moczu; różnica stężeń pomiędzy klonalnym wolnym łańcuchem lekkich a łańcuchem nieklonalnym (absolutny wzrost wynosi > 10 mg/dl), • odsetek plazmocytozy w szpiku (absolutny odsetek wynosi ≥10%), |

| | |
|--------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> wyraźny rozwój nowych zmian kostnych lub plazmocytoza w tkankach miękkich a bo udokumentowane powiększenie istniejących zmian kostnych lub plazmocytoza w tkankach miękkich, rozwój hiperkalcemii (skorygowany wapń w surowicy >11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związanej z proliferacją. |
| Nawrót | <p>Kliniczny nawrót wymaga jednego lub więcej z następujących bezpośrednich wskaźników postępu choroby i/lub dysfunkcji końcowej narządów (cechy CRAB), które uważane są za związane z proliferacyjnym zaburzeniem plazmocytoz:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozwój nowych plazmocytoz w tkankach miękkich lub zmiany kostne w przeglądzie kostnym, obrazie rezonansu magnetycznego lub innym obrazie, wyraźny wzrost rozmiaru istniejących plazmocytoz lub zmian kostnych. Udokumentowany wzrost jest definiowany jako 50% (a na ≥ 1 cm) zwiększenie mierzonych kolejno sum produktów wzdłuż średnicy mierzalnych zmian chorobowych, hiperkalcemia (>11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l), spadek hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol) lub o mniej niż 10 g/dl, wzrost kreatyniny w surowicy o ≥ 2 mg/dl (≥ 177 mmol/l), lepkość krwi (<i>hyperviscosity</i>). |

Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 5,8/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku < 60 lat, a 2% przed 40 r.ż. [Szczeklik 2015].

W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niedorejestrowania, na co wskazuje niski wskaźnik zachorowania/zgony (odpowiednio: 1,3 i 1,2) [PGSz 2015, KRn]. Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

Rokowanie i przebieg naturalny

Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź [MSAG 2015]. Nawrót szpiczaka może rozwijać się powoli bez klinicznych oznak i objawów lub szybko z lub bez klinicznych komplikacji [IMWG 2013].

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych [Szczeklik 2015]. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych [Cornell 2016].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przedstawiono liczebności poszczególnych populacji dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 (szpiczak mnogi) w latach 2013-2016 oszacowane na podstawie danych NFZ otrzymanych pismem z dnia 20.07.2016 r. znak: DGL.036.63.2016 W.19279.PD.

Tabela 6. Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem C90.0 wg danych NFZ

| Liczba pacjentów | Rok | | | | |
|---|-------|-------|---------|-------|--------|
| | 2013 | 2014 | 2015 | 2016* | Razem# |
| z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 (szpiczak mnogi) | 7 766 | 8 542 | 9 150 | 6 238 | 15 022 |
| • którzy otrzymali jakąkolwiek chemioterapię (w tym niestandardową oraz w ramach importu docelowego) | 3 806 | 4 232 | 4 688 | 2 968 | 8 059 |
| • którzy otrzymali bortezomib | 808 | 1 001 | 1 620** | 918 | 3 272 |
| • którzy otrzymali lenalidomid | - | 768 | 1 078 | 737 | 1 540 |
| • którzy otrzymali talidomid | 2 440 | 2 554 | 2 450 | 1 323 | 5 198 |

* dane obejmują okres od stycznia do marca 2016 r. **w tym w ramach programu lekowego: 1 130. # niepowtarzające się numery PESEL.

Zgodnie z opinią przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów w Polsce jest ok 3 000-3 500 osób z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim i 400-500 nowych przypadków w ciągu roku. Natomiast liczbę chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, którzy spełniają łącznie wszystkie kryteria selekcji do ocenianego programu lekowego określił na 500-600, a liczbę nowych przypadków w ciągu roku na 60-70.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazy informacji naukowej PubMed i Embase (zastosowano słowa kluczowe dotyczące populacji: multiple myeloma, plasma cell myeloma, myelomatosis, Kahler's disease i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus)
- National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov
- Trip DataBase www.tripdatabase.com
- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/guidance>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- National Health and Medical Research Council <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications>
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <http://kce.fgov.be>
- New Zealand Guidelines Group <http://www.nzgg.org.nz/search>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów <http://pthit.pl/>
- Polska Grupa Szpiczakowa <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- International Myeloma Working Group <https://myeloma.org/IndexPage.action?tabId=0&indexPageId=284&categoryId=0&parentNuggetId=18>
- European Society for Medical Oncology <http://www.esmo.org/Guidelines>
- European Hematology Association <http://www.ehaweb.org/>
- National Comprehensive Cancer Network <https://www.nccn.org/>
- American Society of Hematology <http://www.hematology.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 08 i 11 lipca 2016 r. Wyszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim z ostatnich 5 lat. Ponadto przepatrzono wytyczne kliniczne odnaleziono przy poprzednich ocenach leków w szpiczaku mnogim przeprowadzonych w Agencji.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---------------------------------|--|
| PGSz 2015 (Polska) ^A | <p><u>Leczenie opornych i nawrotowych postaci szpiczaka mnogiego</u> Wszyscy chorzy powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych (A1). Pacjenci bez przeciwwskazań powinni być kwalifikowani do leczenia wysokodawkowego z autoHSCT (A1). Terapia ratunkowa oparta na bortezomibie (BOR) jest zalecana dla chorych nietolerujących talidomidu (TAL) lub opornych na ten lek w I linii (B2). Chorzy z polineuropatią obwodową stopnia >2. powinni być leczeni układami z lenalidomidem (LEN) (B1).</p> <p><u>Leczenie szpiczaka mnogiego z nawrotem</u> Wybór sposobu leczenia nawrotu powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników, takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czas utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta (A1). Leczenie pierwszego, jak i kolejnych nawrotów powinno opierać się na BOR, LEN lub TAL albo innych lekach nowej generacji dostępnych w badaniach klinicznych (A1). Do leczenia nawrotu należy wybrać lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym z deksametazonem (DEX) +/- cytostatyk, o ile nie ma przeciwwskazań (A1).</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|--|
| | <p>Skuteczność leczenia opartego na BOR, LEN lub TAL nie zależy od liczby i rodzaju przebytych linii leczenia (C2). Powtórzenie chemioterapii wysokodawkowej z autoHSCT należy rozważyć, jeżeli po pierwszej transplantacji odpowiedź utrzymywała się >24 miesiące (B1).</p> <p>Każdy pacjent powinien otrzymywać niezbędne leczenie wspomagające (A1).</p> <p>Wybrane schematy stosowane w leczeniu chorych na opornego/nawrotowego szpiczaka mnogiego to: LEN+DEX, bendamustyna(BEN)+BOR+DEX, pomalidomid(POM)+DEX, karfilzomib(KAR)+LEN+DEX (KRD), BEN+LEN+DEX (BLD), BEN+TAL+prednizon(PRE), LEN+BOR+DEX, BOR+TAL, etopozyd(ETO)+cisplatyna (CIS)+DEX+cytarabina(CIS)+G-CSF (EDAP), TAL+DEX+CIS+doksorubicyna(DOX)+cyklofosfamid(CYK)+ETO (DT PACE), TAL+DEX+CYK+ETO (DT CE), puls steroidowy DEX wg Aleksaniana.</p> |
| PTOK 2013 (Polska) | <p><u>Leczenie nawrotów i oporności w szpiczaku plazmocytowym</u></p> <p>Wybór schematu terapii jest trudny i powinien uwzględniać: wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów, a także decyzję chorego (np. co do intensywności, a więc ryzyka planowanego leczenia).</p> <p>Możliwości terapeutyczne w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocytowym obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z nowym lekiem – zalecane w każdej sytuacji; • powtórzenie leczenia ostatnio stosowanym schematem – zalecane, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6, a najlepiej 12-18 miesięcy (zależnie od liczby nawrotów); • zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o kolejny lek/leki o innym mechanizmie działania (np. BOR po leku immunomodulującym) zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała poniżej 6 miesięcy (oporność) i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej; • kolejne leczenie wysokimi dawkami melfalanu i autoHSCT – zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 24 miesiące; • alloHSCT z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem, które nadal jest uważane za terapię eksperymentalną – zalecane u młodszych chorych z negatywnymi czynnikami rokowniczymi i złą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie; • postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek CYK z DEX) – zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u chorych z wysokim ryzykiem powikłań. <p>Zasadniczo, jeżeli w pierwszej linii stosowano schemat oparty na TAL i nie ma podstaw do powtórzenia tej terapii, uzasadnionym wyborem w drugiej linii jest schemat zawierający BOR, a w przypadku kolejnego nawrotu – schemat zawierający LEN. Leczeniem z wyboru szpiczaka plazmocytowego opornego/nawrotowego z polineuropatią jest skojarzenie LEN+DEX. Opcją terapeutyczną są również schematy zawierające BEN.</p> <p>W przypadku wytworzenia się oporności na BOR i LEN należy rozważyć możliwość leczenia niedawno zarejestrowanymi nowymi lekami, to jest inhibitorem proteasomu II generacji – KAR oraz nowym lekiem immunomodulującym – POM.</p> |
| IHIT 2013 (Polska) | <p><u>Leczenie nawrotów i oporności w szpiczaku plazmocytowym</u></p> <p>W chorobie nawrotowej w pierwszym rzędzie należy uwzględnić możliwość leczenia BOR lub LEN w ramach programów lekowych NFZ.</p> <p>W pierwszym nawrocie choroby, gdy leczenie pierwszorazowe było oparte na schemacie zawierającym TAL, najbardziej celowe wydaje się zastosowanie schematu zawierającego BOR. Istotnym przeciwwskazaniem do BOR jest zaawansowana polineuropatia (stopnie 3. i 4.). W przypadku polineuropatii stopnia 2. decyzje należy podejmować indywidualnie po rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń związanych z leczeniem BOR. Zalecanymi schematami reindukującymi opartymi na BOR są: BOR+DEX, BOR+CYK+DEX, BOR+DOX+DEX, BOR+TAL+DEX (VTD). Schemat VTD wiąże się z dużym ryzykiem polineuropatii i w przypadku, gdy w pierwszym rzucie stosowano TAL, jest mniej rekomendowany. W przypadku kolejnego nawrotu chorego, u którego wcześniej stosowano BOR z dobrym efektem (odpowieź co najmniej częściowa utrzymująca się przez \geq 12 miesięcy) można rozważyć ponowne leczenie BOR, jeżeli pacjent spełnia warunki programu lekowego NFZ.</p> <p>W przypadku pierwszego nawrotu z zaawansowaną polineuropatią lub drugiego i kolejnego nawrotu, w tym szczególnie po zastosowaniu BOR, zaleca się rozważenie kwalifikacji chorego do nowo wdrożonego programu lekowego NFZ z zastosowaniem LEN. Korzystne jest wczesne włączenie LEN, to znaczy w pierwszym nawrocie choroby, jeżeli wystąpiła zaawansowana polineuropatia, lub w drugim nawrocie, jeśli leczenie pierwszego nawrotu było oparte na BOR. Za zaawansowaną polineuropatię przyjmuje się polineuropatię w 2. stopniu po leczeniu TAL oraz w 3. stopniu po leczeniu BOR. Leczenie LEN powinno być prowadzone w skojarzeniu z małymi dawkami DEX. Należy je stosować do progresji szpiczaka.</p> <p>Chorzy z nawrotem choroby, u których uzyskano długi czas odpowiedzi po autoHSCT (> 24 miesiące), ponownie mogą zostać poddani autoHSCT. Podobnie u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni za pomocą wysokich dawek melfalanu, ale obecnie spełniają kryteria kwalifikacji do tej procedury, zaleca się przeprowadzenie auto-HSCT.</p> <p>W kolejnych nawrotach można rozważyć leczenie BEN oraz klasyczne schematy chemioterapii, w tym schemat winkrystyna(WIN)+DOX+DEX (VAD) oraz schemat MP (melfalan z prednizonem).</p> <p>W sytuacji oporności na większość stosowanych leków lub/i złego stanu ogólnego chorego, który uniemożliwia intensywniejszą terapię, wskazane jest rozważenie chemioterapii paliatywnej. Schemat wygodny w stosowaniu oraz obciążony niskim ryzykiem powikłań to doustne skojarzenie CYK (2 × 50 mg/d.) oraz PRE (30 mg/d.), podawane co 2. dzień. Można również stosować melfalan (MEL) w monoterapii, DEX w monoterapii lub cotygodniowe cykle CYK.</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| IMWG 2016 (Świat) | <p><u>Leczenie pierwszego nawrotu w szpiczaku mnogim</u></p> <p>Uczestniczenie w badaniu klinicznym powinno być zaoferowane, jeżeli jest ono dostępne.</p> <p>U pacjentów z wysoką jakością, długotrwałą odpowiedzią z minimalną toksycznością na wstępną terapię można rozważyć ponowne jej podanie, jeżeli przerwa od leczenia wyniosła $\geq 6-9$ miesięcy. Alternatywą jest zmiana na inną klasę leku i zarezerwowanie oryginalnego schematu leczenia na drugi nawrót choroby.</p> <p>AutoHSCT jest zalecane do rozważenia u kwalifikujących się pacjentów, którzy nie mieli tego rodzaju przeszczepienia w I linii leczenia lub mieli je z długo trwającą odpowiedzią.</p> <p>Pacjentom, u których wystąpiła suboptymalna odpowiedź lub istotna toksyczność na wstępną terapię radzi się, aby otrzymali schemat z co najmniej 1 nowym lekiem, którego wcześniej nie przyjmowali.</p> <p>Nie ma specyficznych preferencji pomiędzy schematami opartymi na LEN, BOR lub obu tych lekach; schemat powinien być wybrany na podstawie odpowiedzi i tolerancji wcześniejszej terapii, aktualnego stanu klinicznego i chorób współistniejących oraz dostępności leków.</p> <p>Proponuje się, żeby pacjenci o złych cechach rokowniczych w momencie nawrotu zostali rozważeni do 3- lub 4-lekowych schematów, podczas gdy osoby z indolentną postacią choroby do 1- lub 2-lekowych kombinacji, uznając że randomizowane badania są konieczne do potwierdzenia tych zaleceń.</p> <p>Pacjentom o złych cechach rokowniczych zaleca się leczenie do progresji choroby, rozpoznając ryzyko szybkiego nawrotu w przypadku braku podtrzymywania ekspozycji na chemioterapię. Przerwa w leczeniu może być rozważona u pacjentów z indolentnymi cechami choroby na podstawie decyzji lekarza i preferencji pacjenta.</p> <p>Zaleca się przede wszystkim stosowanie KAR i POM u pacjentów z opornym szpiczakiem i/lub z nietolerancją na BOR i LEN.</p> <p>Zaleca się dyskusję nad przeprowadzeniem alloHSCT u kwalifikujących się pacjentów ze złymi cechami prognostycznymi, najlepiej w ramach badania klinicznego.</p> <p><u>Leczenie drugiego nawrotu i kolejnych</u></p> <p>Powinno się zaoferować udział w badaniu klinicznym, jeżeli właściwe jest dostępne.</p> <p>Pacjentom z drugim nawrotem lub kolejnymi zaleca się podanie schematu ratunkowego składającego się z co najmniej 1 leku, dla którego nie wykazano wcześniej oporności lub nietolerancji.</p> <p>Pacjentom z agresywną chorobą w czasie nawrotu sugeruje się rozważenie 3- lub 4-lekowego schematu, a osobom z indolentną chorobą rozważenie 1- lub 2-lekowego schematu, tu leki cytotoksyczne mogą być dodane do właściwego inhibitora proteasomu i skojarzeń opartych na leku immunomodulującym.</p> <p>Pacjentom z drugim nawrotem i kolejnym zaleca się kontynuowanie terapii do czasu wystąpienia nietolerancji lub dowodów na progresję choroby, w którym to czasie powinno się wybrać alternatywny schemat.</p> <p>W leczeniu opornego-nawrotowego szpiczaka mnogiego można stosować (wybór na podstawie doświadczenia lekarza):</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapię: BOR, KAR, TAL, LEN, • schemat 2-lekowy: BOR+DEX, BOR+DOX, TAL+DEX, LEN+DEX, POM+DEX, LEN+BOR, • schemat 3-lekowy: BOR+TAL+DEX, CYK+BOR+PRE, CYK+LEN+DEX, CYK+TAL+DEX, LEN+BOR+DEX, BEN+BOR+DEX, BEN+LEN+DEX, TAL+DOX+DEX, KAR+LEN+DEX, • schemat 4-lekowy: CYK+BOR+TAL+DEX, LEN+MEL+PRE+TAL. <p><u>Leczenie nawrotu i oporności na LEN i BOR</u></p> <p>U pacjentów z nawrotowym szpiczakiem, opornym na LEN i BOR zaleca się do rozważenia schemat oparty na KAR lub POM. KAR powinien być najlepiej stosowany z LEN i niskimi dawkami DOX zgodnie z wynikami badania ASPIRE. Podobnie POM najkorzystniej stosować z niskimi dawkami DEX i może być skojarzony z innymi lekami, w tym BOR. Poza tymi schematami nie ma specyficznych preferencji pomiędzy innymi schematami, zawierającymi POM, KAR lub oba te leki; wybór schematu powinien być dokonany w oparciu o odpowiedź i tolerancję wcześniej zastosowanej terapii, aktualnego stanu klinicznego i chorób współistniejących oraz dostępu leków. Panobinostat w skojarzeniu z BOR+DEX może być rozważony u pacjentów ze szpiczakiem nawrotowym i opornym na LEN i BOR lub podobne skojarzenia.</p> <p><u>Nawrót i autotransplantacja</u></p> <p>Zaleca się do rozważenia drugie autologiczne przeszczepienie ratunkowe u pacjentów, którzy mają minimalny czas do progresji ≥ 18 miesięcy lub więcej po pierwszym autoHSCT. U pacjentów, którzy nie przeszli autoHSCT w czasie pierwszej odpowiedzi, zaleca się jego rozważenie w czasie pierwszego nawrotu.</p> <p><u>Nawrót i allogeniczna transplantacja</u></p> <p>Zaleca się rozważenie alloHSCT głównie w ramach badań klinicznych, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem. Biorąc pod uwagę brak spójnych danych wskazujących na wyższość alloHSCT nad tandemowym autoHSCT i obawy o zgon związany z leczeniem pomimo zmniejszenia intensywności kondycjonowania oraz wskaźnik choroby przeszczep przeciw gospodarzowi w badaniach do tej pory, rozważając alloHSCT w lub poza badaniem klinicznym powinno się pozyskać od pacjenta świadomą zgodę, przedstawiając mu ryzyko zgonu związanego z leczeniem i choroby przeszczep przeciw gospodarzowi.</p> |
| ESMO 2013 (Europa) | <p><u>Leczenie nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego</u></p> <p>Wybór leczenia w nawrotowej chorobie zależy od kilku parametrów takich jak: wiek, stan zdrowia, choroby współistniejące, typ, skuteczność i tolerancja wcześniej stosowanych terapii, liczba wcześniej stosowanych linii leczenia, dostępność pozostałych opcji leczenia i czas jaki upłynął od ostatniej terapii. EMA zatwierdziła LEN+DEX i BOR zarówno w monoterapii, jaki i w skojarzeniu z DOX pegylowaną. Mimo to BOR jest najczęściej stosowany w skojarzeniu z DEX w nawrocie choroby. TAL i BEN są skutecznymi lekami, często stosowanymi, ale nie zostały zarejestrowane.</p> <p>U młodych pacjentów drugie autoHSCT może być rozważone, pod warunkiem, że odpowiadali oni na poprzednie</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|--|
| | <p>przeszczepienie i mieli PFS dłuższy niż 24 miesiące. W nawrocie choroby alloHSCt powinna być przeprowadzona w badaniu klinicznym.</p> <p>Kiedy to możliwe pacjenci powinni uczestniczyć w badaniach klinicznych. POM i KAR zostały zarejestrowane w USA, ale nie są jeszcze dostępne w Europie poza badaniami klinicznymi. Inne leki lub klasy leków takie jak: inhibitor deacetylazy histonowej lub przeciwciała monoklonalne są w trakcie badań.</p> |
| NICE 2016a (Wielka Brytania) | <p><u>Leczenie szpiczaka mnogiego z nawrotem</u></p> <p>Pierwszy nawrót</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia BOR jest zalecana jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego z progresją u osób, którzy mają pierwszy nawrót po jednej zastosowanej wcześniej terapii i którzy przeszli lub nie zakwalifikowali się do przeszczepienia szpiku pod następującymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na BOR jest mierzona przy użyciu stężenia białka M po maksymalnie 4 cyklach leczenia a terapia jest kontynuowana tylko u osób, które mają całkowitą lub częściową odpowiedź (tj. redukcja w stężeniu białka M $\geq 50\%$ lub kiedy stężenie białka M nie jest mierzalne, przeprowadza się właściwą alternatywną biochemiczną ocenę odpowiedzi) i - rabat podmiotu odpowiedzialnego wypełnia koszty BOR u osób, które po maksymalnie 4 cyklach leczenia mają mniej niż odpowiedź częściową. <p>Pacjenci aktualnie leczeni monoterapią BOR, którzy nie spełniają powyższych warunków, powinni móc kontynuować tę terapię do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o jej zaprzestaniu.</p> <p>Drugi autoHSCt oferuje się pacjentom z nawrotem, którzy się kwalifikują do tej procedury i którzy mają: <ul style="list-style-type: none"> - zakończoną reindukcję terapii bez progresji i - mieli odpowiedź trwającą więcej niż 24 miesiące po pierwszym przeszczepieniu. </p> <p>AutoHSCt może być także rozważone u ww. osób, których odpowiedź trwała między 12-24 miesiące po pierwszym przeszczepieniu.</p> <p>Trzeba być świadomym, że pacjenci z nawrotem z większym prawdopodobieństwem kwalifikują się do wtórnej autoHSCt, jeżeli mają: dobrą odpowiedź na pierwsze przeszczepienie, niski ISS, nie mieli wcześniej dużo terapii, ogólnie dobrą kondycję w oparciu o sprężystość, słabość i stan sprawności, brak niekorzystnych efektów we fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH).</p> <p>Kolejne terapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • LEN+DEX są zalecane, w obrębie zarejestrowanego wskazania, jako opcja terapeutyczna w szpiczaku mnogim tylko u osób, które otrzymały wcześniej dwie lub więcej terapii, pod następującymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> - koszt leku LEN (z wyłączeniem kosztów związanych) u osób, które pozostają na leczeniu dłużej niż 26 cykle (każdy 28-dniowy, normalnie okres 2 lat) zostanie pokryty przez podmiot odpowiedzialny. Osoby, które aktualnie otrzymują LEN w leczeniu szpiczaka mnogiego, którzy nie otrzymali wcześniej ≥ 2 terapii powinni móc kontynuować terapię do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o jej zaprzestaniu. • POM+DEX jest zalecany w obrębie swojego wskazania rejestracyjnego u dorosłych osób z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 terapie, w tym LEN i BOR i u których progresja rozwinęła się na ostatniej terapii. <p>Osoby leczone POM w obrębie NHS przed ukazaniem się tych zaleceń powinny kontynuować tę terapię do czasu, aż ich lekarz NHS podejmie decyzję o jej zaprzestaniu.</p> |
| BCSH UKMF 2014 ^B (Wielka Brytania) | <p><u>Szpiczak mnogi oporny na indukcie</u></p> <p>Wszyscy pacjenci powinni być rozważeni do włączenia do badania klinicznego (stopień A1).</p> <p>Dla pacjentów nietolerujących TAL lub opornych na I linię terapii zaleca się schemat ratujący oparty na BOR (stopień B2).</p> <p>Pacjenci z ≥ 2 stopniem neuropatii obwodowej powinni otrzymywać schemat oparty na LEN (stopień B1).</p> <p><u>Szpiczak mnogi z nawrotem</u></p> <p>Najwłaściwsze leczenie powinno być określone indywidualnie w zależności od czasu nawrotu, wcześniej stosowanej terapii, funkcjonowania szp ku kostnego i chorób współistniejących oraz preferencji pacjenta (stopień A1).</p> <p>Dane z przedłużenia badań utrzymują stosowanie schematów opartych na TAL, BOR i LEN jako sposób leczenia pierwszego i kolejnego nawrotu (stopień A1).</p> <p>Kliniczna skuteczność TAL, BOR i LEN nie zależy od liczby wcześniej zastosowanych linii leczenia lub typu wcześniej zastosowanej terapii (stopień C2).</p> <p>O ile nie ma przeciwwskazań leczenie TAL, BOR lub LEN powinno się podawać z DEX +/- chemioterapia w celu zwiększenia szybkości odpowiedzi (stopień A1).</p> <p>Drugi autoHSCt może być rozważony u pacjentów, którzy mieli dobrą odpowiedź na pierwotne przeszczepienie (≥ 18 miesięcy do progresji choroby) (stopień B1).</p> <p>Jeżeli to możliwe pacjenci powinni być leczeni w badaniu klinicznym. Faza I/II badań są właściwe dla pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim (stopień A1).</p> <p>Wymaga się stosowania dobrej terapii wspomagającej (stopień A1).</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|---|
| <p>GE 2015 (Szwajcaria)</p> | <p><u>Leczenie nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego</u></p> <p>W I linii leczenia różne strategie lecznicze mogą być rozważone wg indywidualnej sytuacji pacjenta, takie jak zastosowanie nowych leków lub ponowne podanie wcześniej zastosowanych schematów lub nawet ratunkowe auto- lub allogeniczne przeszczepienie.</p> <p>Leczenie wybiera się przy uwzględnieniu trwania I linii terapii, poziomu i trwania pierwszej remisji, wieku i chorób współistniejących oraz klinicznych objawów na początku nawrotu.</p> <p>Pacjenci kwalifikujący się do przeszczepienia, którzy mieli remisję trwającą co najmniej 6 miesięcy mogą być ponownie leczeni lekami zastosowanymi w I linii, szczególnie kiedy wstępne leczenie było krótkie i zakończyło się po osiągnięciu najlepszej odpowiedzi. U pacjentów z długotrwałym leczeniem I linii preferowane powinny być skojarzenia nowych leków.</p> <p>Pacjenci kwalifikujący się do przeszczepienia, którzy nie mieli przeszczepienia w I linii terapii, mogą odnieść korzyść z wysokich dawek melfalanu z autoHASCT w II linii po reindukcji leczenia. Pacjentom, którzy doświadczyli remisji przynajmniej w 18-24 miesiącu po pierwszym autologicznym przeszczepieniu proponuje się drugie konsolidacyjne autologiczne przeszczepienie po indukcji terapii.</p> <p>Dwa lub trzy leki w skojarzeniu, w tym co najmniej 1 nowy lek, są preferowane w reindukcji. Zarejestrowanymi schematami leczenia u tych pacjentów są: BOR+DEX i LEN+DEX. Inną opcją jest dodanie leku immunomodulującego lub DOX pegylowanej liposomalnej do BOR+DEX.</p> <p>W III linii leczenia i kolejnych można rozważyć: BEN w skojarzeniu z nowym lekiem (BEN+BOR+DEX, BEN+LEN+DEX), KAR (zarejestrowany w USA w opornym/nawrotowym szpiczaku mnogim u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 terapie, w tym BOR i lek immunomodulujący, w Szwajcarii może być dostępny w ramach programu wczesnego dostępu u wybranych pacjentów) i POM (zarejestrowany w Szwajcarii u pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia, w tym BOR i LEN) dodany do podstawowego leczenia. Intensywnie leczonym pacjentom w potrzebie i zdolnym do otrzymywania terapii powinno się zaoferować uczestnictwo w badaniu klinicznym, jeżeli to możliwe.</p> <p>Allogeniczne przeszczepienie jest dodatkową opcją w leczeniu opornej/nawrotowej choroby, szczególnie w ramach badania klinicznego.</p> |
| <p>SIE, SIES, GITMO 2012 (Włochy)</p> | <p>Zarówno BOR w skojarzeniu z pegylowaną DOX lizosomalną, jak i LEN+DEX powinny być zalecane do stosowania u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Wybór najlepszego leczenia zależy od wcześniejszej terapii i czasu od ostatniej terapii do progresji nie może być podjęty na podstawie dostępnych dowodów.</p> <p>Na drodze konsensusu zaleca się, żeby pacjenci, którzy mają późny nawrót (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia) po schemacie zawierającym BOR powinni ponownie otrzymać BOR. Osoby z wczesnym nawrotem lub opornością na BOR powinni dostać LEN+DEX.</p> |
| <p>NCCN 2016^c (USA)</p> | <p>W opornym lub nawrotowym szpiczaku mnogim, gdy pacjent kwalifikuje się do przeszczepienia zaleca się: autoHSCT (kategoria 1) lub wcześniej stosowaną terapię w lub poza badaniem klinicznym, w przypadku progresji zaleca się: wcześniej stosowaną terapię w lub poza badaniem klinicznym lub autoHSCT.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia zaleca się wcześniej stosowaną terapię w lub poza badaniem klinicznym, a następnie leczenie paliatywne.</p> <p>Terapie dla wcześniej leczonego szpiczaka mnogiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Preferowane schematy: powtórzenie pierwotnej indukcji terapii (jeżeli nawrót w >6 miesiącu), BOR (kategoria 1), BOR+DEX, BOR+CYK+DEX, BOR+LEN+DEX, BOR+DOX liposomalna (kategoria 1), BOR+TAL+DEX, KAR, KAR+DEX, KAR+LEN+DEX (kategoria 1), CYK+LEN+DEX, deratumumab (wskazany dla pacjentów, którzy otrzymali ≥ 3 wcześniejsze terapie, w tym inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący lub są oporni na oba te leki), DCEP, DT-PACE +/- BOR (VTD-PACE), elotuzumab+LEN+DEX (kategoria 1) (wskazany dla pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 1-3 terapie), iksazomib (IKS) (wskazany dla pacjentów, którzy otrzymali wcześniej ≥ 1 terapię), IKS+DEX, IKS+LEN+DEX (kategoria 1), wysokie dawki CYK, LEN+DEX[*] (kategoria 1), panobinostat+BOR+DEX (kategoria 1) (wskazany u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 terapie, w tym BOR i lek immunomodulujący), POM+DEX[*] (kategoria 1) (wskazany u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 terapie, w tym BOR i lek immunomodulujący i demonstrowali progresję choroby w lub w ciągu 60 dni od zakończenia terapii), TAL+DEX[*]. Inne schematy: BEN, BOR+worinostat, LEN+BEN+DEX, panobinostat+KAR (wskazany u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 terapie, w tym BOR i lek immunomodulujący). |
| <p>AHS 2015 (Kanada)</p> | <p><u>Leczenie nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego</u></p> <p>Jeżeli to możliwe pacjenci z nawrotem choroby powinni być rozważeni do badania klinicznego. W przypadku braku właściwego badania leczenie powinno być określone indywidualnie na podstawie czasu do nawrotu, wieku, wcześniej stosowanej terapii, funkcjonowania szpiku, chorób współistniejących i preferencji pacjenta.</p> <p>Wybór terapii ratunkowej najczęściej zależy od preferencji pacjenta i lekarza prowadzącego. Następujące zalecenia mogą być pomocne w podjęciu decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> niewydolność nerek: dopasowanie dawki LEN jest wymagane u pacjentów z niewydolnością nerek lub na dializach, żeby zminimalizować ryzyko cytopenii; nie wymaga się takiego dopasowania w przypadku BOR. neuropatia obwodowa: BOR jest neurotoksyczny i nie powinien być pierwszym wyborem terapii ratunkowej u pacjentów z neuropatią 2. stopnia lub 1. stopnia z bólem. wcześniejsza ekspozycja na TAL nie wyklucza pacjentów odpowiadających na LEN. wcześniejsza zakrzepica żył głębokich: leki immunomodulujące są znane z efektu prozakrzepowego. BOR jest lekiem z wyboru nad lekiem immunomodulującym u pacjentów z wcześniejszym zdarzeniem zakrzepowym zagrażającym życiu. Jeżeli chce się zastosować lek immunomodulujący powinno się podawać profilaktykę heparyną drobnocząsteczkową. |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| | <p>- duża odległość od szpitala: leki immunomodulujące oferują korzyść w postaci drogi podania (doustna) i dlatego wymagają rzadszych wizyt w szpitalu. Niemniej jednak BOR jest preferowany u pacjentów nie przestrzegających zaleceń lekarskich.</p> <p>AutoHSCT: Zasadne do rozważenia jest ponownie zastosowanie wysoko dawkowej chemioterapii z autoHSCT u pacjentów, którzy mieli przerwę od choroby > 2 lata po początkowej wysoko dawkowej terapii.</p> <p>Opcje niezwiązane z przeszczepieniem: Większość pacjentów z nawrotem nie kwalifikuje się do wysoko dawkowej chemioterapii i autoHSCT. Standardowe podejście ogólnie uwzględnia schematy składające się z nowych leków.</p> <ul style="list-style-type: none"> • BOR od dawna został zaakceptowany jako standard w leczeniu nawrotu choroby. Chociaż wstępne badania oceniały BOR u nowozdiagnozowanych pacjentów, warto zauważyć, że większość pacjentów nie będzie miało ekspozycji na ten lek. Dlatego decyzja o wykonaniu ponownego leczenia będzie zależeć od odpowiedzi podczas wcześniejszej ekspozycji na lek. Kiedy jest to możliwe leczenie w trójlekowym schemacie powinno być rozważone. • Leki immunomodulujące: <ul style="list-style-type: none"> - TAL najlepiej w skojarzeniu z innymi lekami w schemacie dwu- lub trójlekowym, gdy inne leki immunomodulujące są przeciwwskazane. - LEN+DEX lub z dodatkowym lekiem, takim jak: BOR lub lekiem alkilującym, szczególnie jeżeli wstępne odpowiedzi ze schematem dwulekowym opartym na kortykosteroidzie są poniżej optymalnych. - POM, jest trzecią generacją leków immunomodulujących, jest wskazany do stosowania u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na BOR i LEN. Podobnie jak inne leki immunomodulujące powinien być stosowany w skojarzeniu z DEX i kontynuowany do progresji. |
| CCO 2013, 2012 (Kanada) | <p>Skojarzenie BOR+DOX pegylowaną liposomalną zaleca się jako opcję terapeutyczną u pacjentów ze szpiczakiem mnogim z nawrotem lub opornością na wcześniej stosowaną terapię, i którzy są kandydatami do dalszej chemioterapii; którzy nie mają klinicznie istotnej choroby serca, którzy otrzymali mniej niż 240 mg/m² lub równoważną skumulowaną dawkę DOX; którzy mają frakcję wyrzutową lewej komory serca w normie; u których spodziewa się tolerancji mielosupresyjnej terapii skojarzonej.</p> <p>U pacjentów ze szpiczakiem mnogim opornym/nawrotowym na wcześniej stosowaną terapię, którzy są kandydatami do dalszej chemioterapii, ale nie kwalifikują się do terapii skojarzonej BOR i DOX zaleca się do stosowania monoterapię BOR jako preferowaną opcję terapeutyczną.</p> <p>LEN+DEX jest zalecany w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali ≥1 wcześniejszą linię terapii. Monoterapia LEN nie może być zalecana w I linii leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka. Nie są także zalecane skojarzenia LEN z innymi lekami w tym wskazaniu.</p> |
| MSAG 2015 (Australia) | <p><u>Leczenie nawrotu szpiczaka mnogiego</u></p> <p>Nie ma jednej standardowej terapii u pacjentów z nawrotem. Postępowanie powinno być zindywidualizowane biorąc pod uwagę: wcześniejszą terapię, trwanie odpowiedzi na wcześniejszą terapię, tempo progresji choroby i aktualny stan zdrowia.</p> <p>Do najczęstszych opcji terapeutycznych stosowanych w nawrotowym/opornym szpiczaku mnogim należą: schematy oparte na TAL (TAL+DEX, TAL+CYK+DEX, TAL+DEX+DOX pegylowana liposomalna, DT-PACE, DEX+TAL+CIS+CYK+ETO), schematy oparte na LEN (LEN+DEX, LEN+CYK+DEX, LEN+adriamycyna+DEX), schemat oparty na POM (POM+DEX), schematy oparte na BOR (BOR+DEX, CYK+BOR+DEX, BOR+DOX+DEX, BOR+MEL, BOR+BEN+DEX, BOR+MEL+PRE+TAL) – wykazano zmniejszenie neutropenii, gdy był podawany podskórnie i/lub w tygodniowym schemacie, chemioterapia (niemieloablacyjne dawki MEL, wysokie dawki CYK, BEN).</p> <p>Wybór nowego leku stosowanego w nawrocie zależy od jego lokalnej dostępności, możliwości podania dożylnego leczenia (np. BOR) i rozważenia działań niepożądanych w kontekście istniejących chorób współistniejących.</p> <p>Jeżeli nawrót wystąpił >6 miesięcy po zakończeniu ostatniego schematu leczenia ten sam schemat może być ponownie podany, jednak należy się spodziewać gorszego trwania i jakości odpowiedzi.</p> <p>Wtórna autoHSCT może być rozważona u wybranej grupy pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź i trwałą remisję po pierwszym przeszczepieniu.</p> <p>Kiedy wszystkie nowe leki i różne kombinacje leczenia zostaną wyczerpane konwencjonalne średnie dawki CYK, BEN, niemieloablacyjne dawki MEL lub nisko-średnie dawki kortykosteroidów pozostają realnymi opcjami paliatywnymi u osób, które nie mogą tolerować jakichkolwiek kolejnych terapii.</p> |

alloHSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, autoHSCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, BEN – bendamustyna, BLD – bendamustyna lenalidomid, deksametazon, BOR – bortezomib, CIS – cisplatyna, CYK – cyklofosfamid, DCEP – deksametazon z cyklofosfamidem, etopozydem i cisplatyną, DEX – deksametazon, DOX – doksorubicyna, DT CE – talidomid z deksametazonem, cyklofosfamidem i etopozydem, DT PACE – talidomid z deksametazonem, cisplatyną, doksorubicyną, cyklofosfamidem i etopozydem, EDAP – etopozyd z cisplatyną, deksametazonem, cytarabiną i czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów, ETO – etopozyd, FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ, G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, IKS – iksazomib, ISS – Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna, KAR – karfilzomib, KRD – karfilzomib z lenalidomidem i deksametazonem, LEN – lenalidomid, MEL – melfalan, NHS – National Health Service, POM – pomalidomid, PRE – prednizon, VTD – bortezomib z talidomidem i deksametazonem, VTD-PACE – talidomid z deksametazonem, cisplatyną, doksorubicyną, cyklofosfamidem, etopozydem i bortezomibem.

* rozważ pojedynczy lek lenalidomid, pomalidomid lub talidomid u pacjentów nietolerujących kortykosteroidów.

^A W rekomendacji nie określono siły rekomendacji ani poziomu dowodów.

^B Siła rekomendacji: silne (stopień 1) – jest przekonanie o korzyściach lub nie przewyższają one ryzyka i obciążen; stopień 1 rekomendacji może być zastosowany jednolicie do większości pacjentów (zaleca się). Słabe (stopień 2) podaje się, gdy jest rozmiar korzyści lub nie jest on mniej pewny od słabości; stopień 2 rekomendacji wymaga rozsądnego stosowania u indywidualnych pacjentów (sugeruje się).

Jakość dowodów: A (wysoka) nie jest możliwe by dalsze badania zmieniły przedział oszacowanego efektu, dostępne dane pochodzą z RCT bez istotnych ograniczeń; B (umiarkowane) dalsze badania mogą mieć ważny wpływ na oszacowany przedział efektu lub mogą go zmienić, dostępne dane pochodzą z RCT z istotnymi ograniczeniami (np. niezgodne wyniki, niepewny – szeroki przedział ufności lub nieprawidłowości metodologiczne, np. brak zaślepienia, duża utrata pacjentów z obserwacji, niezastosowanie się do intencji leczenia lub bardzo silny dowód z badań obserwacyjnych czy serii przypadków (np. duże lub bardzo duże i spójne szacunki wielkości efektu leczenia lub wykazanie gradientu dawka-odpowiedź); C (niskie) jest prawdopodobne, że dalsze badania będą mieć ważny wpływ na przedział oszacowanego efektu i może się on zmienić, dostępne dane pochodzą z badań obserwacyjnych, serii przypadków lub opinii.

^c Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej. Kategoria 1: na podstawie dowodów z wysokiego poziomu wiarygodności i jednolitego stanowiska NCCN, że interwencja jest właściwa. Kategoria 2A: na podstawie dowodów z niższego poziomu wiarygodności i jednolitego stanowiska NCCN, że interwencja jest właściwa.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 14 wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim.

Większość wytycznych zaleca indywidualny dobór leczenia w zależności od wielu czynników, m.in. stanu pacjenta czy wcześniej zastosowanych terapii. Przede wszystkim zaleca się włączenie pacjenta do badania klinicznego, przeprowadzenie powtórnego autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, jeżeli kwalifikuje się on do tej procedury lub też zastosowanie chemioterapii opartej na bortezomibie, lenalidomidzie czy talidomidzie. Niektóre wytyczne wymieniały także chemioterapię opartą o nowe leki, np. pomalidomid, karfilzomib. Jedynie dwie wytyczne zalecają zastosowanie panobinostatatu z bortezomibem i deksametazonem – amerykańska jako jednego ze schematów preferowanych u pacjentów z wcześniej leczonym szpiczakiem mnogim oraz międzynarodowa do rozważenia u pacjentów ze szpiczakiem nawrotowym i opornym na lenalidomid i bortezomib lub podobne skojarzenia. Natomiast w polskiej, europejskiej, szwajcarskiej i australijskiej wytycznej poinformowano tylko, że trwają badania nad nowymi lekami, w tym inhibitorami deacetylazy histonów (m.in. panobinostatem).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinie do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, która zgodnie z decyzją Prezesa Agencji nie została dopuszczona do dalszych prac analitycznych.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Według obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 68), obecnie w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD-10 są finansowane ze środków publicznych w Polsce:

- w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0); do tego programu kwalifikują się dorośli pacjenci z m.in.: u których stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia;
- w ramach chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, interferon alfa-2B, melfalan, winkrystyna, a także bendamustyna (w drugiej i następnych liniach leczenia), pleriksaforum, bortezomib (zgodnie z aktualnymi zalecaniami PGSz).

Ponadto zgodnie z zarządzeniem 68/2016/DGL w ramach katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia (substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski) dostępna jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną (talidomid) – 100 mg, dla której wartość punktowa wynosi 0,1545.

Wszystkie ww. substancje czynne są dostępne bezpłatnie dla pacjenta. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane w rozpoznaniu C90.0 [OMZ 29.06.2016 r.]

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ | CHB | WLF |
|-----------------------------------|----------|---------------|-----------|-----------|-----------|
| w ramach programu lekowego | | | | | |
| lenalidomid | | | | | |
| Revlimid, kaps. twarde, 5 mg | 21 kaps. | 5909990086696 | 18 155,80 | 19 063,59 | 19 063,59 |
| Revlimid, kaps. twarde, 10 mg | 21 kaps. | 5909990086702 | 19 035,95 | 19 987,75 | 19 987,75 |
| Revlimid, kaps. twarde, 15 mg | 21 kaps. | 5909990086764 | 20 078,82 | 21 082,76 | 21 082,76 |
| Revlimid, kaps. twarde, 25 mg | 21 kaps. | 5909990086771 | 22 086,35 | 23 190,67 | 23 190,67 |
| w ramach chemioterapia | | | | | |

| bendamustyna | | | | | |
|---|-------------------|---------------|---------|---------|---------|
| Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fiol. a 25 mg | 5909991198145 | 972,00 | 1020,60 | 893,03 |
| Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fiol. a 100 mg | 5909991198183 | 3888,00 | 4082,40 | 3572,10 |
| Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fiol.po 25 mg | 5909991223267 | 675,00 | 708,75 | 708,75 |
| Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fiol.po 100 mg | 5909991223274 | 2700,00 | 2835,00 | 2835,00 |
| Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fiol. (25 mg) | 5902020241492 | 810,00 | 850,5 | 850,50 |
| Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fiol. (100 mg) | 5902020241508 | 3240,00 | 3402,00 | 3402,00 |
| Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fiol.po 100 mg | 5909991202415 | 3402,00 | 3572,10 | 3572,10 |
| Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fiol.po 25 mg | 5909991202439 | 849,96 | 892,46 | 892,46 |
| Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fiol.po 100 mg | 5909991242022 | 3132,00 | 3288,60 | 3288,60 |
| Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fiol.po 25 mg | 5909991242039 | 783,00 | 822,15 | 822,15 |
| Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 1 fiol. (25 mg) | 5909991141141 | 162,00 | 170,10 | 170,10 |
| Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 1 fiol. (100 mg) | 5909991141189 | 648,00 | 680,40 | 680,40 |
| Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fiol.po 25 mg | 5909990802210 | 1563,53 | 1641,71 | 893,03 |
| Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml | 5 fiol.po 100 mg | 5909990802234 | 6254,11 | 6566,82 | 3572,10 |
| bleomycyna | | | | | |
| Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę | 1 fiol.po 10 ml | 5909990946983 | 97,20 | 102,06 | 102,06 |
| bortezomib | | | | | |
| Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg | 1 fiol. | 5055565718339 | 2376,00 | 2494,80 | 2381,40 |
| Bortezomib Actavis, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg | 1 fiol. | 5909991253950 | 2003,40 | 2103,57 | 2103,57 |
| Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg | 1 fiol. | 5906414000771 | 648,00 | 680,40 | 680,40 |
| Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg | 1 fiol. | 5906414000788 | 2268,00 | 2381,40 | 2381,40 |
| Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg | 1 fiol. | 5902020241461 | 621,00 | 652,05 | 652,05 |
| Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg | 1 fiol. | 5902020241478 | 2172,96 | 2281,61 | 2281,61 |
| Velcade, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg | 1 fiol. | 5909990000890 | 4298,40 | 4513,32 | 2381,40 |
| Velcade, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg | 1 fiol. | 5909990646968 | 1228,09 | 1289,49 | 680,40 |
| Vortemyl, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg | 1 fiol. | 5909991234461 | 572,40 | 601,02 | 601,02 |
| Vortemyl, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg | 1 fiol. | 5909991234478 | 2084,40 | 2188,62 | 2188,62 |
| karboplatyna | | | | | |
| Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 5 ml | 5909990816156 | 18,36 | 19,28 | 19,28 |
| Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 15 ml | 5909990816163 | 40,50 | 42,53 | 42,53 |
| Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 45 ml | 5909990816170 | 102,06 | 107,16 | 107,16 |
| Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 60 ml | 5909990816187 | 174,96 | 183,71 | 183,71 |
| Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 100 ml | 5909990816194 | 260,28 | 273,29 | 273,29 |
| Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 15 ml | 5909990450022 | 46,44 | 48,76 | 48,76 |
| Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 45 ml | 5909990450039 | 140,40 | 147,42 | 147,42 |
| Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 60 ml | 5909990662753 | 187,92 | 197,32 | 197,32 |
| Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 5909990662760 | 270,00 | 283,50 | 283,50 |

| | | | | | |
|---|---------------------------------|---------------|---------|---------|---------|
| Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 5909990776726 | 12,96 | 13,61 | 13,61 |
| Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. a 15 ml | 5909990776733 | 43,20 | 45,36 | 45,36 |
| Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. a 45 ml | 5909990776740 | 108,00 | 113,40 | 113,40 |
| Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 60 ml | 5909990851058 | 131,76 | 138,35 | 138,35 |
| Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 5909990477418 | 24,84 | 26,08 | 26,08 |
| Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.po 15 ml | 5909990477425 | 41,91 | 44,01 | 44,01 |
| Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.po 45 ml | 5909990477432 | 102,29 | 107,40 | 107,40 |
| cisplatyna | | | | | |
| Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 5909990722600 | 8,64 | 9,07 | 9,07 |
| Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 5909990722631 | 32,40 | 34,02 | 34,02 |
| Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 5909990722648 | 64,80 | 68,04 | 68,04 |
| Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol.a 10 ml | 5909990958481 | 9,03 | 9,48 | 9,48 |
| Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol.a 50 ml | 5909990958504 | 42,12 | 44,23 | 44,23 |
| Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol.a 100 ml | 5909990958535 | 75,60 | 79,38 | 79,38 |
| Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol. a 10 ml | 5909990838745 | 6,48 | 6,80 | 6,80 |
| Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 5909990838752 | 17,28 | 18,14 | 18,14 |
| Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol. a 50 ml | 5909990838769 | 34,56 | 36,29 | 36,29 |
| Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol. a 100 ml | 5909990894772 | 64,80 | 68,04 | 68,04 |
| cyklofosamid | | | | | |
| Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg | 50 szt. (5 blist.po 10 szt.) | 5909990240814 | 72,52 | 76,15 | 76,15 |
| Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg | 1 fiol.po 10 ml | 5909990240913 | 14,58 | 15,31 | 15,31 |
| Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g | 1 fiol.po 75 ml | 5909990241019 | 54,96 | 57,71 | 57,71 |
| cytarabina | | | | | |
| Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 5909990181216 | 42,12 | 44,23 | 44,23 |
| Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml | 5909990181223 | 84,24 | 88,45 | 88,45 |
| Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml | 1 fiol.po 40 ml | 5909990624935 | 168,48 | 176,90 | 176,90 |
| Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 5909990640188 | 8,42 | 8,84 | 8,84 |
| Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 1 ml | 5909991028084 | 8,42 | 8,84 | 8,84 |
| Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 5909991028091 | 39,96 | 41,96 | 41,96 |
| Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 5909991028107 | 79,92 | 83,92 | 83,92 |
| Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml | 5909991028138 | 151,24 | 158,80 | 158,80 |
| Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg | 1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp. | 5909990154715 | 11,03 | 11,58 | 8,85 |
| Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg | 1 fiol. z prosz. (+ rozp.) | 5909990314515 | 42,12 | 44,23 | 44,23 |
| Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g | 1 fiol. z prosz. | 5909990314614 | 84,24 | 88,45 | 88,45 |
| DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg | 1 fiol.po 5 ml | 5909990219278 | 6318,00 | 6633,90 | 6633,90 |
| dakarbazyne | | | | | |
| Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg | 10 fiol.po 100 mg | 5909991029500 | 151,20 | 158,76 | 158,76 |
| Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg | 1 fiol.po 1000 mg | 5909991029807 | 151,20 | 158,76 | 158,76 |
| Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg | 10 fiol.po 200 mg | 5909991029609 | 302,40 | 317,52 | 317,52 |
| Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg | 1 fiol.po 500 mg | 5909991029708 | 75,60 | 79,38 | 79,38 |
| doksorubicyna | | | | | |
| Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 5909990471010 | 10,93 | 11,48 | 8,62 |

| | | | | | |
|---|--|---------------|---------|---------|---------|
| Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 5909990471027 | 36,72 | 38,56 | 38,56 |
| Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 5909990983018 | 1836,00 | 1927,80 | 1927,80 |
| Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg | 1 fiol.po 5 ml | 5909990429011 | 8,64 | 9,07 | 8,62 |
| Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg | 1 fiol.po 25 ml | 5909990429028 | 41,04 | 43,09 | 43,09 |
| Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol.po 50 ml | 5909990614837 | 82,08 | 86,18 | 86,18 |
| Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg | 1 fiol.po 100 ml | 5909990614844 | 164,16 | 172,37 | 172,36 |
| Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 5909990859405 | 16,09 | 16,89 | 8,62 |
| Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 5909990859443 | 30,24 | 31,75 | 17,24 |
| Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 5909990859474 | 38,88 | 40,82 | 40,82 |
| Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 75 ml | 5909990859481 | 103,68 | 108,86 | 108,86 |
| Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 5909990859535 | 138,24 | 145,15 | 145,15 |
| Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 5909990851386 | 7,24 | 7,6 | 7,60 |
| Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol. a 25 ml | 5909990851393 | 32,40 | 34,02 | 34,02 |
| Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 5909990851409 | 120,96 | 127,01 | 127,01 |
| Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 5909991030599 | 16,20 | 17,01 | 17,01 |
| Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 5909991141882 | 66,96 | 70,31 | 70,31 |
| Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg | 2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest.po 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów) | 5909990213559 | 4212,00 | 4422,60 | 4422,60 |
| epirubicyna | | | | | |
| Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 5909990661497 | 43,20 | 45,36 | 22,68 |
| Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 5909990661503 | 64,80 | 68,04 | 45,36 |
| Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 5909990661527 | 87,48 | 91,85 | 91,85 |
| Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 5909990661534 | 174,96 | 183,71 | 183,71 |
| Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 5909990661541 | 349,92 | 367,42 | 367,42 |
| Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg | 1 fiol.po 5 ml | 5909991104313 | 33,48 | 35,15 | 22,68 |
| Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg | 1 fiol.po 25 ml | 5909991104320 | 167,40 | 175,77 | 113,40 |
| Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol.po 50 ml | 5909991104337 | 334,80 | 351,54 | 226,80 |
| Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg | 1 fiol.po 100 ml | 5909991104344 | 669,60 | 703,08 | 453,60 |
| Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol. a 5 ml | 5909990796373 | 21,60 | 22,68 | 22,68 |
| Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 5909990796380 | 43,20 | 45,36 | 45,36 |
| Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol. a 25 ml | 5909990796397 | 86,40 | 90,72 | 90,72 |
| Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol. a 100 ml | 5909990796403 | 345,60 | 362,88 | 362,88 |
| Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 5909991029869 | 164,16 | 172,37 | 172,37 |
| Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 5909990645275 | 33,67 | 35,35 | 22,68 |
| Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 5909990645299 | 102,47 | 107,59 | 107,59 |
| Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 5909990645305 | 199,15 | 209,11 | 209,11 |
| Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml (szklana) | 5909990752416 | 32,40 | 34,02 | 22,68 |
| Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 5909990752515 | 138,24 | 145,15 | 113,40 |
| etopozyd | | | | | |
| Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg | 1 fiol.po 2,5 ml | 5909990776016 | 12,31 | 12,93 | 7,94 |
| Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol.po 5 ml | 5909990776115 | 20,52 | 21,55 | 15,88 |
| Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg | 1 fiol.po 10 ml | 5909990776214 | 41,04 | 43,09 | 31,75 |

| | | | | | |
|--|--|---------------|---------|----------|----------|
| Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg | 1 fiol.po 20 ml | 5909990776313 | 82,08 | 86,18 | 63,50 |
| Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 5909991070083 | 16,20 | 17,01 | 15,88 |
| Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.a 5 ml | 5909991198121 | 14,04 | 14,74 | 14,74 |
| Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.a 12,5 ml | 5909991198138 | 35,10 | 36,86 | 36,86 |
| Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 5909991233297 | 30,24 | 31,75 | 31,75 |
| Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml | 5909991233303 | 60,48 | 63,50 | 63,50 |
| ifosfamid | | | | | |
| Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g | 1 fiol. | 5909990241118 | 120,42 | 126,44 | 126,44 |
| Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g | 1 fiol. | 5909990241217 | 217,62 | 228,50 | 228,50 |
| interferon alfa-2b | | | | | |
| IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml | 1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k) | 5909990858118 | 302,10 | 317,21 | 317,21 |
| IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml | 1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wac k) | 5909990858217 | 503,49 | 528,66 | 528,66 |
| melfalan | | | | | |
| Alkeran, tabl. powl., 2 mg | 25 szt. | 5909990283514 | 292,04 | 306,64 | 306,64 |
| pleriksaforum | | | | | |
| Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml | 1 fiol.po 1,2 ml | 5909990728473 | 25142,4 | 26399,52 | 26399,52 |
| winkrystyna | | | | | |
| Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg | 10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml | 5909990117413 | 259,20 | 272,16 | 272,16 |
| Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml | 1 fiol.po 1 ml | 5909990669493 | 25,38 | 26,65 | 26,65 |
| Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 5909990669523 | 124,20 | 130,41 | 130,41 |

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania

W poniżej tabeli przedstawiono wartości rozliczonych jednostek substancji czynnych zastosowanych u pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 (szpiczak mnogi) oszacowane na podstawie danych NFZ otrzymanych pismem z dnia 20.07.2016 r. znak: DGL.036.63.2016 W.19279.PD.

Tabela 9. Wartość rozliczonych jednostek substancji czynnych refundowanych u pacjentów z rozpoznaniem C90.0 (szpiczak mnogi)

| Substancja czynna | wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych | | | | |
|---|--|---------------|---------------|--------------|----------------|
| | 2013 | 2014 | 2015 | 2016* | Razem |
| azacytydyna - pozajelitowo – 1 mg | - | 66 836,25 | 149 860,52 | 15 642,40 | 232 339,17 |
| bendamustyna – pozajelitowo – 1 mg | 2 603,94 | 2 153 460,03 | 1 867 291,85 | 300 095,87 | 4 323 451,69 |
| bleomycyna – pozajelitowo – 1000 j.m. | 68,86 | - | 534,02 | - | 602,88 |
| bortezomib – pozajelitowo – 1 mg | 33 169 681,45 | 41 270 219,11 | 49 787 305,09 | 7 005 816,43 | 131 233 022,07 |
| kapocytabina – doustnie – 1 mg | - | - | 183,96 | - | 183,96 |
| karboplatyna – pozajelitowo – 1 mg | 1 907,74 | 340,83 | 642,02 | 301,82 | 3 192,40 |
| chemioterapia niestandardowa | 43 683 154,59 | 6 595 317,65 | 372 931,71 | 11 997,00 | 50 663 400,95 |
| cisplatyna – pozajelitowo – 1 mg | 4 872,15 | 4 210,77 | 3 263,43 | 1 157,35 | 13 503,70 |
| kladrabina – pozajelitowo – 1 mg | - | 2 501,95 | - | - | 2 501,95 |
| cyklofosfamid – doustnie – 1 mg | 7 887,40 | 12 387,08 | 12 134,19 | 2 223,78 | 34 632,45 |
| cyklofosfamid – pozajelitowo – 1 mg | 338 146,50 | 334 431,24 | 268 537,98 | 55 404,87 | 996 570,92 |
| cytarabina – pozajelitowo – 1 mg | 43 507,52 | 40 383,70 | 63 265,43 | 15 260,09 | 162 416,73 |
| cytarabina depocyte – pozajelitowo – 1 mg | - | - | 19 329,90 | - | 19 329,90 |
| dakarbazyna – pozajelitowo – 1mg | 110,90 | - | 103,05 | - | 213,95 |
| dasatynib – doustnie – 1 mg | 23 539,20 | - | - | - | 23 539,20 |
| docetaksel – pozajelitowo – 1 mg | - | 1 369,28 | - | - | 1 369,28 |

| | | | | | | |
|---|---|---------------|----------------|---------------|----------------|-----------|
| doksorubicyna – pozajelitowo – 1 mg | 36 061,13 | 94 482,80 | 64 212,24 | 18 393,01 | 213 149,17 | |
| doksorubicyna liposomalna niepegylowana – pozajelitowo – 1 mg | - | 16 405,01 | | | 16 405,01 | |
| doksorubicyna liposomalna pegylowana – pozajelitowo – 1 mg | 218 764,78 | 401 595,20 | 875 845,76 | 198 655,37 | 1 694 861,11 | |
| epirubicyna – pozajelitowo – 1 mg | 644,13 | 400,48 | | 198,69 | 1 243,30 | |
| etopozyd – pozajelitowo – 1 mg | 17 584,60 | 20 407,23 | 15 366,61 | 5 219,69 | 58 578,13 | |
| fludarabina – doustnie – 1 mg | 7 406,95 | | | | 7 406,95 | |
| fludarabina – pozajelitowo – 1 mg | | 1 837,08 | | | 1 837,08 | |
| fluorouracyl – pozajelitowo – 1 mg | | 634,23 | 428,45 | | 1 062,69 | |
| gemcytabina – pozajelitowo – 1 mg | | 11,05 | | | 11,05 | |
| hydroksykarbamid - doustnie – 1 mg | 43,20 | 26,35 | 262,70 | 11,05 | 343,30 | |
| idarubicyna – pozajelitowo – 1 mg | | 3 623,16 | | | 3 623,16 | |
| ifosfamid – pozajelitowo – 1 mg | 4 427,26 | 4 160,90 | 1 878,55 | 517,02 | 10 983,73 | |
| imatynib – doustnie – 1 mg | 9 513,60 | - | - | - | 9 513,60 | |
| interferon alfa – pozajelitowo – 1 000 000 j.m. | 3 646,73 | - | - | - | 3 646,73 | |
| interferon alfa-2b – pozajelitowo – 1 000 000 j.m. | 86 468,85 | 64 478,07 | 43 447,99 | 11 226,94 | 205 621,85 | |
| irinotekan – pozajelitowo – 1 mg | - | 1 536,56 | 413,72 | - | 1 950,28 | |
| lenalidomid – doustnie – 1 mg | - | 73 546 873,21 | 109 355 945,10 | 26 248 848,32 | 209 151 666,64 | |
| metotreksat – doustnie – 1 mg | - | - | 1,32 | - | 1,32 | |
| metotreksat – pozajelitowo – 1 mg | - | - | 1,19 | - | 1,19 | |
| melfalan – doustnie – 1mg | 288 071,20 | 289 129,56 | 330 803,98 | 70 889,42 | 978 894,16 | |
| nilotynib – doustnie – 1 mg | - | - | 25 867,52 | 12 927,04 | 38 794,56 | |
| oksalipiatyna – pozajelitowo – 1 mg | - | 39,16 | - | - | 39,16 | |
| paklitaksel – pozajelitowo – 1 mg | 168,90 | - | 115,04 | 162,62 | 446,56 | |
| pemetrekset – pozajelitowo – 1 mg | - | 7 637,70 | - | - | 7 637,70 | |
| pler ksafor – pozajelitowo – 1 mg | - | 523 590,48 | 1 639 102,20 | 230 203,81 | 2 392 896,49 | |
| procedura podania leku zawierającego substancję czynną | winblastyczna – 100 mg | - | - | 28,35 | - | 28,35 |
| | karmustyna – 100 mg | 38 983,46 | 34 941,99 | 9 481,42 | 1 775,58 | 85 182,45 |
| | cisplatyna – 100 mg | 305,45 | - | - | - | 305,45 |
| | cytarabina – 100 mg | 1 210,66 | - | - | - | 1 210,66 |
| | daunorubicyna – 100 mg | - | 1 987,20 | 11 857,87 | 1 039,45 | 14 884,51 |
| | doksorubicyna liposomalna pegylowana – 100 mg | - | - | - | - | - |
| | doksorubicyna liposomalna – 100 mg | 5 674,20 | - | - | - | 5 674,20 |
| | etopozyd – 100 mg | 4 112,26 | - | - | - | 4 112,26 |
| | lomustyna – 100 mg | 5 198,78 | 8 126,90 | 6 812,25 | 358,54 | 20 496,47 |
| | melfalan – 100 mg | - | 1 767,91 | 19 086,16 | 14 457,13 | 35 311,21 |
| | melfalan inj. – 100 mg | 3 920,64 | - | - | - | 3 920,64 |
| | mitoksantron – 100 mg | 1 498,81 | 2 972,31 | 3 314,69 | - | 7 785,81 |
| | prokarbazyna – 100 mg | 26,67 | - | - | - | 26,67 |
| | tenipozyd – 100 mg | 625,77 | - | - | - | 625,77 |
| talidomid – 100 mg | 2 837 482,94 | 3 115 520,63 | 3 056 075,75 | 617 698,90 | 9 626 778,21 | |

| | | | | | | |
|--|------------------------------------|---------------|----------------|----------------|---------------|----------------|
| | trofosfamid – 100 mg | - | - | 137,70 | - | 137,70 |
| | rituksymab – pozajelitowo – 1 mg | 45 306,22 | 61 314,04 | 93 463,90 | 21 512,80 | 221 596,96 |
| | tioguanina – doustne – 1 mg | - | 65,18 | - | - | 65,18 |
| | trabektedyna – pozajelitowo – 1 mg | - | 26 705,70 | - | - | 26 705,70 |
| | trastuzumab – pozajelitowo – 1 mg | - | 9 026,86 | - | - | 9 026,86 |
| | tretinoina – doustnie – 1 mg | | 1 483,38 | | | 1 483,38 |
| | winblastyna – pozajelitowo – 1 mg | 501,81 | 173,15 | - | - | 674,96 |
| | winkrystyna – pozajelitowo – 1mg | 24 575,65 | 16 706,18 | 11 958,04 | 1 547,12 | 54 786,99 |
| | Łącznie | 80 917 704,91 | 128 739 117,53 | 168 111 291,60 | 34 863 542,12 | 412 631 706,52 |

* dane obejmują okres od stycznia do marca 2016 r.

Z powyższych danych wynika, że w latach 2013-2016 w rozpoznaniu C90.0 największy udział w wartości zrefundowanych jednostek rozliczeniowych miał: lenalidomid (ok 51%), bortezomib (ok 32%) oraz chemioterapia niestandardowa (ok 12%).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|--|--|------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • podanie placebo i bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem; • podanie talidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; • podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem; • podanie bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem | <p>„Na podstawie przeprowadzonej analizy badania ankietowego wśród 6 ekspertów stwierdzono, że w Polsce w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący u około 80% (zakres: 40-100%; mediana 89%) pacjentów stosowane są: lenalidomid z deksametazonem (średnio u 28,6% pacjentów), bortezomib z deksametazonem (28,1% pacjentów), bortezomib z deksametazonem i talidomidem (17,7% pacjentów) oraz bortezom b w monoterapii (5,3% pacjentów).”</p> <p>„Dwóch z 6 ekspertów wskazuje na wysokie wykorzystanie schematów zawierających bendamustynę (w sumie na poziomie 40% pacjentów z analizowanej populacji), podczas gdy pozostali eksperci wskazują na znikome jej wykorzystanie (1 ekspert; na poziomie 4,3% pacjentów z analizowanej populacji) lub brak jej wykorzystania (3 ekspertów).”</p> <p>„Trzy schematy chemioterapii: lenalidomid z deksametazonem, bortezomib z deksametazonem lub bortezomib w monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania deksametazonu) i bortezomib z deksametazonem i talidomidem uznano za odpowiednie komparatory dla wnioskowanej technologii. Ponadto mając na uwadze opinie jednego z ekspertów, do grona komparatorów zaliczono również schemat bendamustyny z prednizonem, który nieznacznie wyróżniał się na tle pozostałych schematów wskazanych przez ekspertów.”</p> | Wybór zasadny |

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|--|----------------------|--|
| Populacja | dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący | - | Populacja zgodna z proponowanym PL. |
| Interwencja | podawanie panobinostatu (produkt leczniczy Farydak®, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem | - | Nie określono dawki / schematu dawkowania / drogi podania, przez co potencjalnie możliwe było włączenie badań, w których panobinostat stosowano odmiennie niż zgodnie z zapisami proponowanego PL. |
| Komparatory | <ul style="list-style-type: none"> podanie placebo i bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem; podanie talidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem; podanie bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem. | - | Wybór zasadny. |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona: czasem przeżycia całkowitego, czasem przeżycia wolnego od progresji choroby, czasem do wystąpienia progresji choroby, wystąpieniem odpowiedzi na leczenie (całkowitej, prawie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby, kontroli choroby), czasem trwania odpowiedzi na leczenie, utratą z badania z powodu braku skuteczności leczenia, czasem do utraty z badania (z powodu niepowodzenia leczenia/braku skuteczności leczenia), ryzykiem zgonu z jakichkolwiek przyczyn, jakością życia), profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych [związanych lub niezwiązanych z zastosowanym leczeniem], rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych). | - | - |
| Typ badań | randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności | - | - |
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim, w przypadku RCT ≥ 2 punkty w skali Jadad. | - | - |

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia opracowań wtórnych, przeszukano bazy MEDLINE (przez PubMed), Embase (nie określono portalu, przez jaki przeszukano bazę Embase), Centre for Reviews and Dissemination oraz Cochrane Library. W celu odnalezienia badań pierwotnych dokonano przeszukania w MEDLINE (przez PubMed), Embase (nie określono portalu, przez jaki przeszukano bazę Embase), Cochrane Library oraz bazach / stronach internetowych: AHRQ, CRD, EMA, FDA, HC, INAHTA, IQWiG, NICE, NIHR HTA, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, The Uppsala Monitoring Centre, TRIP Database, URPL oraz clinicaltrials.gov. Jako datę wyszukiwania podano 17.11.2015 r.

Skonstruowana strategia wyszukiwania odpowiadała rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu i była wystarczająco czuła.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 4 lipca 2016 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań pierwotnych, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Odnaleziono jeden przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo panobinostatu u pacjentów z nawracającym i/lub opornym szpiczakiem mnogim, Liu 2016, który został opublikowany po dacie złożenia wniosku.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- jedno badanie RCT porównujące PAN+BOR+DEX vs PLC+BOR+DEX (PANORAMA1),
- jedno badanie nRCT, w którym stosowano PAN+BOR+DEX (PANORAMA2),
- jeden opis przypadku (Ocio 2015).

Ponadto przedstawiono wyniki opracowania wtórnego (wewnętrzny dokument wnioskodawcy), w ramach którego przeprowadzono porównanie pośrednie PAN+BOR+DEX vs LEN+DEX (Krishna 2015, Krishna 2015a).

Nie odnaleziono publikacji pozwalających na przeprowadzenie porównania PAN/BOR/DEX z TAL/BOR/DEX oraz BEN/PRED.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Charakterystykę badań PANORAMA1 i PANORAMA2 przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|--|
| RCT | | | |
| PANORAMA1 <i>San-Miguel 2014</i> <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals | Wieloośrodkowe, prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo. <u>Interwencja:</u> Cykle 1–8 trwały łącznie 24 tygodnie. Pacjenci osiągający korzyść kliniczną, definiowaną jako co najmniej brak zmiany w ocenie wg EBMT w 1. tygodniu 8. cyklu, mogli kontynuować leczenie w kolejnych cyklach (łącznie dodatkowe 24 tygodnie). Pacjenci nietolerujący deksametazonu mogli kontynuować leczenie bez deksametazonu. Grupa A: Panobinostat p.o. w dawce 20 mg w dniach 1, 3, 5, 8, 10, 12 w cyklach 1–8 (długość cyklu 21 dni) oraz w | <u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - obecność mierzalnego opornego lub opornego i nawrotowego szpiczaka mnogiego, - 1–3 wcześniejsze terapie, - sprawność oceniana na ≤ 2 punkty w skali ECOG, - poziom neutrofilów $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$, poziom PLT $\geq 100 \cdot 10^9/l$, klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min, poziom elektrolitów w normie, poziom kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \cdot ULN$. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -pacjenci z pierwotnie opornym szpiczakiem lub szpiczakiem opornym na bortezomib, - wcześniejsze leczenie inhibitorem deacetylazy, | <u>Pierwszorzędowy:</u> PFS, zdefiniowany jako czas od randomizacji do udokumentowanej progresji choroby, nawrotu od odpowiedzi całkowitej lub zgonu z dowolnej przyczyny. <u>Główny punkt drugorzędowy:</u> OS, zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - odsetek pacjentów z odpowiedzią ogółem (czyli odpowiedzią częściową lub lepszą), odpowiedzią całkowitą, odpowiedzią prawie całkowitą oraz odpowiedzią minimalną, |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|---|
| | <p>dniach 1, 3, 5, 8, 10, 12, 22, 24, 26, 29, 31, 33 w cyklach 9–12 (długość cyklu 42 dni).</p> <p>Bortezomib i.v. w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8, 11 w cyklach 1–8 (długość cyklu 21 dni) oraz w dniach 1, 8, 22, 29 w cyklach 9–12 (długość cyklu 42 dni).</p> <p>Deksametazon p.o. w dawce 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 w cyklach 1–8 (długość cyklu 21 dni) oraz w dniach 1, 2, 8, 9, 22, 23, 29, 30 w cyklach 9–12 (długość cyklu 42 dni).</p> <p>Grupa B:</p> <p>Placebo p.o. w dniach 1, 3, 5, 8, 10, 12 w cyklach 1–8 (długość cyklu 21 dni) oraz w dniach 1, 3, 5, 8, 10, 12, 22, 24, 26, 29, 31, 33 w cyklach 9–12 (długość cyklu 42 dni).</p> <p>Bortezomib w dawce i schemacie identycznych jak w grupie A.</p> <p>Deksametazon w dawce i schemacie identycznych jak w grupie A.</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>Do 48 tyg.</p> | <p>- leczenie szpiczaka w przebiegu 3 tygodni przed startem badania,</p> <p>- leczenie eksperymentalne lub immunoterapia biologiczna (w tym przeciwciała monoklonalne) stosowane w przebiegu 4 tygodni przed startem badania lub terapia radiacyjna w przebiegu 4 tygodni przed startem badania,</p> <p>- neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia, biegunka ≥ 2 stopnia, zaburzenia czynności serca (QTcF > 450 ms) lub inna klinicznie istotna choroba serca lub naczyń (np. niekontrolowane nadciśnienie tętnicze).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Grupa A: 387</p> <p>Grupa B: 381</p> | <p>- czas trwania odpowiedzi (od pierwszego wystąpienia odpowiedzi częściowej lub lepszej),</p> <p>- czas do wystąpienia odpowiedzi częściowej lub lepszej,</p> <p>- czas do wystąpienia progresji, zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub nawrotu,</p> <p>- bezpieczeństwo.</p> |
| nRCT | | | |
| <p>PANORAMA2</p> <p><i>Richardson 2013</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p> | <p>Wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte jednoramienne badanie II fazy.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Cykle 1–8 trwały łącznie 24 tygodnie. Pacjenci osiągający korzyść kliniczną mogli kontynuować leczenie w kolejnych cyklach do progresji choroby, zgonu, toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p>Panobinostat p.o. w dawce 20 mg w dniach 1, 3, 5, 8, 10, 12 w cyklach 1–8 (długość cyklu 21 dni) oraz w dniach 1, 3, 5, 8, 10, 12, 22, 24, 26, 29, 31, 33 w cyklach 9–12 (długość cyklu 42 dni).</p> <p>Bortezomib i.v. w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1, 4, 8, 11 w cyklach 1–8 (długość cyklu 21 dni) oraz w dniach 1, 8, 22, 29 w cyklach 9–12 (długość cyklu 42 dni).</p> <p>Deksametazon p.o. w dawce 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 w cyklach 1–8 (długość cyklu 21 dni) oraz w dniach 1, 2, 8, 9, 22, 23, 29, 30 w cyklach 9–12 (długość cyklu 42 dni).</p> <p>Po przerwaniu leczenia pacjenci obserwowani byli obserwowani pod kątem progresji choroby i przeżycia.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - nawrotowy szpiczak oporny na bortezomib (progresja w trakcie lub w przebiegu 60 dni po otrzymaniu ostatniej terapii z bortezomibem), - ≥ 2 wcześniejsze terapie, - ≥ 2 wcześniejsza ekspozycja na leki immunomodulujące, - choroba mierzalna, zdefiniowana jako stężenie białka M ≥ 10 g/l lub stężenie białka M w moczu ≥ 200 mg/24 h, - sprawność oceniana na ≤ 2 punkty w skali ECOG, - poziom neutrofilów $\geq 1,0 \cdot 10^9/l$, poziom PLT $\geq 70 \cdot 10^9/l$, poziom elektrolitów w normie, poziom transaminaz $\leq 2,5 \cdot \text{ULN}$. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci z pierwotnie opornym szpiczakiem, - wcześniejsze leczenie inhibitorem deacetylazy, - przebyty alloHSCT i aktywna GvHD wymagająca terapii immunosupresyjnej i/lub neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 55</p> | <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z odpowiedzią ogółem (czyli odpowiedzią częściową lub lepszą), odpowiedzią całkowitą, odpowiedzią prawie całkowitą oraz odpowiedzią minimalną, - czas do uzyskania odpowiedzi, - czas trwania odpowiedzi, - PFS, - czas do wystąpienia progresji, - OS, - bezpieczeństwo. |

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 17.4 AKL wnioskodawcy. Opracowanie wtórne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7 AKL wnioskodawcy.

Definicje punktów końcowych:

Czas wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) – czas od randomizacji do udokumentowanej progresji choroby, nawrotu od odpowiedzi całkowitej lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.

Czas wolny od leczenia (ang. *treatment-free interval*, TFI) – uzyskany przez wydzielenie okresu leczenia i okresu, w którym leczenie nie było stosowane z czasu wolnego od progresji choroby.

Odpowiedzi wg zmodyfikowanych kryteriów EBMT (wg Durie 2006)

Odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR) – ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu, całkowite zniknięcie guzów plazmacytoma w tkankach miękkich, $\leq 5\%$ plazmacytów w szpiku.

Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*, VGPR) – białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub $\geq 90\%$ redukcji białka M w surowicy, białko M w moczu < 100 mg/24 h.

Odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR) – $\geq 50\%$ redukcji białka M w surowicy, $\geq 90\%$ redukcji białka M w moczu dobowym, lub poniżej < 200 mg/24 h, $\geq 50\%$ redukcja rozmiaru guzów plazmacytoma w tkankach miękkich jeżeli były obecne przy rozpoznaniu.

W ww. publikacji nie zdefiniowano **odpowiedzi minimalnej** (ang. *minimal response*, MR), która jest punktem końcowym w badaniach PANORAMA1 i PANORAMA2. Zgodnie z informacją podaną na stronie clinicaltrials.gov (NCT01023308) odpowiedź minimalna definiowana jest m.in. jako 25–49% redukcji białka M w surowicy (pozostałych kryteriów nie określono).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

RCT

W ocenie jakości badania RCT włączonego do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad.

Badanie PANORAMA1 oceniające skuteczność PAN+BOR+DEX było randomizowane (z użyciem systemu IVRS). Randomizacja na początku badania przeprowadzona była ze stratyfikacją ze względu na liczbę wcześniejszych terapii (1 vs 2–3) oraz wcześniejszego użycia bortezomibu (tak lub nie). Badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie; podano informację, że tabletki PAN i PLC były identyczne. W badaniu zawarto informację o pacjentach utraconych z badania. W obu ramionach leczenie przerwało 100% pacjentów – w grupie PAN+BOR+DEX najwięcej z powodu zdarzeń niepożądanych (130 pacjentów, 34%), a w grupie PLC/BOR/DEX – z powodu progresji choroby (153, 40%). W populacji ITT grupy były dobrze zbalansowane pod względem demograficznym i klinicznym pomiędzy ramionami. Interwencje stosowano w schemacie zgodnym z ChPL i zapisem programu lekowego. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji. Dla pierwszorzędownego punktu końcowego zakładano hipotezę wyższości (*superiority*). Estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie z intencją leczenia (ITT), z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa objęła wszystkich pacjentów, którzy zażyli co najmniej jedną dawkę leku (mITT).

Badanie zostało przez autorów analizy ocenione na 4 punkty na 5 możliwych, a punktację odjęto za niewłaściwą wg autorów AKL metodę randomizacji (w komentarzu jako przyczynę odjęcia punktu podano „randomizacja ze stratyfikacją”). Zdaniem analityków Agencji badanie PANORAMA1 powinno zostać ocenione na 5/5 punktów ze względu za poprawny opis metody randomizacji w badaniu. Zastosowanie stratyfikacji polega na podziale pacjentów na grupy ze względu na wybrane czynniki zakłócające (w omawianym badaniu – liczba wcześniejszych terapii i wcześniejsze stosowanie bortezomibu), co pozwala na równomierne rozłożenie tego czynnika pomiędzy ramionami badania. Randomizacja w badaniu przeprowadzona była prawidłowo, na co wskazuje równy rozkład cech demograficznych i klinicznych między grupami.

Całkowita populacja badania PANORAMA1, składająca się z pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim po przebytych 1–3 terapiach, była szersza niż populacja określona w PL. **Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa schematy zawierające bortezomib i lek immunomodulujący stanowili odpowiednio 18,9% i 19,4% pacjentów zrandomizowanych do grup PAN+BOR+DEX i PLC/BOR/DEX.**

nRCT

W ocenie jakości badania nRCT włączonego do przeglądu systematycznego zastosowano metodologię GRADE, zgodnie z którą jakość dowodów oceniono jako średnią. Interwencje w badaniu stosowano w schemacie zgodnym z ChPL i zapisem programu lekowego.

Populacja badania PANORAMA2 była częściowo zgodna z populacją określoną w PL – do badania włączano pacjentów z nawrotowym szpiczakiem opornym na bortezomib, którzy stosowali ≥ 2 wcześniejsze terapie zawierające leki immunomodulujące.

Opracowanie wtórne z porównaniem pośrednim

W ramach opracowania wtórnego będącego wewnętrznym dokumentem wnioskodawcy przeprowadzono pośrednie porównanie skuteczności klinicznej PAN+BOR+DEX względem LEN+DEX (porównania dokonano w ramach metaanalizy sieciowej, do której również włączono następujące interwencje: BOR w monoterapii, DEX w monoterapii i BOR/dokсорubicynę).

Do metaanalizy sieciowej włączono następujące badania:

- PANORAMA1, porównujące PAN+BOR+DEX z PLC+BOR+DEX,
- badania MM-009 i MM-010, porównujące LEN+DEX z DEX,
- DOXIL-MMY-3001, porównujące BOR/dokсорubicynę z BOR,
- APEX, porównujące BOR z DEX,
- retrospektywną analizę porównującą BOR+DEX z BOR.

W ramach opracowania wykonano pierwszo- i drugorzędową analizę efektów klinicznych. Analiza pierwszorzędowa „opierała się na standardowych zasadach wykonywania porównań pośrednich, tj. z zastosowaniem wspólnego komparatora/ komparatorów połączonych za pomocą sieci z różnymi grupami (rodzajami leczenia) w ramach badań RCT, które wyselekcjonowane zostały w oparciu o zbliżony plan (m.in. podobne kryteria włączenia pacjentów) oraz charakterystykę wyjściową pacjentów (m.in. podobny wiek, czas od diagnozy, liczba wcześniejszych rzutów leczenia).”

Ze względu na ograniczenia tego podejścia, dla porównania PAN+BOR+DEX z LEN+DEX przeprowadzono analizę drugorzędową; „w celu pośredniego porównania ww. opcji terapeutycznych, różnice pomiędzy odpowiednimi badaniami RCT zostały dostosowane/ adjustowane w odniesieniu do selekcji pacjentów (kryteria selekcji chorych w badaniu referencyjnym PANORAMA-1 odpowiadały selekcji w badaniu dotyczącym analizowanego komparatora) oraz wyjściowej charakterystyki pacjentów włączonych do badań (dopasowanie pacjentów z obu badań).”

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „dotychczas (grudzień 2015 rok) zakończono i opublikowano tylko jedno badanie RCT (...),”

Uwaga analityka Agencji: dostępność jednego badania na dany temat nie oznacza automatycznie, że dostarcza ograniczonych danych. W odniesieniu do badania PANORAMA1 zauważyć należy, że było to duże populacyjnie badanie (do którego włączono łącznie 768 chorych), przeprowadzone w wielu krajach (34), w tym Polsce (dwa ośrodki w Warszawie, w których liczba pacjentów wynosiła 13 i 8) i w wielu ośrodkach (215). Randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, o czym świadczy równy rozkład cech demograficznych i klinicznych między grupami. W odniesieniu do skuteczności przeprowadzono analizę ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani), a bezpieczeństwa – mITT (pacjenci leczenia).

- „wyniki z zakresu efektywności klinicznej analizowanego schematu leczenia w badaniu o akronimie PANORAMA1 dotyczące populacji docelowej tj. zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym preparatu Farydak®, a więc raportowane w subpopulacji pacjentów z nawrotowym lub/i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa schematy zawierające bortezomib i lek immunomodulujący opisane zostały w oparciu o dane przedstawione w publikacji dostępnej online, w opracowaniu wtórnym dostarczonym przez Zamawiającego, a także częściowo – w abstrakcie konferencyjnym,
- w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności oceniających efekty kliniczne panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w bezpośrednim porównaniu do zastosowania schematów zawierających: talidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem lub bendamustynę w skojarzeniu z prednizonem w analizowanym wskazaniu klinicznym,
- ponowne wyszukiwanie badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego/ zestawienia efektów klinicznych interwencji wnioskowanej względem wybranych komparatorów tj. talidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz bendamustyny stosowanej w skojarzeniu z prednizonem w analizowanej populacji chorych ze szpiczakiem mnogim nie przyniosło oczekiwanych rezultatów; otrzymano natomiast opracowanie wtórne, w którym przedstawiono wyniki

pośredniego porównania skuteczności klinicznej panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym lub/i lekoopornym szpiczakiem mnogim,

- (...)oszacowanie efektywności interwencji wnioskowanej względem schematów: talidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz bendamustyna w skojarzeniu z prednizonem stosowanych w leczeniu nawrotowego lub nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u chorych, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, pozostaje aktualnie niemożliwe.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Leczenie szpiczaka nacelowane jest na przedłużenie życia, jednakże pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu PANORAMA1 było przeżycie wolne od progresji choroby.

Mniej niż 20% pacjentów włączonych do badania PANORAMA1 miało charakterystykę zgodną z kryteriami włączenia do proponowanego PL.

Nie są dostępne dane dotyczące jakości życia w subpopulacji pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący (PANORAMA1). W badaniu PANORAMA2 nie badano jakości życia pacjentów. W przypadku danych dotyczących jakości życia w całkowitej populacji pacjentów badania PANORAMA1, dostępny jest jedynie opis wyników, bez żadnych danych liczbowych czy obliczeń. Ponadto, w badaniu PANORAMA1 jakość życia mierzona była jedynie w trakcie leczenia, a nie po jego zakończeniu.

Na podstawie danych NFZ otrzymanych przez Agencję obliczono, że średnia wieku pacjentów leczonych na szpiczaka w Polsce wynosi 67,2 lata. Całkowita populacja z badania PANORAMA1 była młodsza, z medianą wieku wynoszącą 63 lata i 58% pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Subpopulacja pacjentów w badaniu PANORAMA1 odpowiadająca zapisom PL była jeszcze młodsza, z medianą wieku wynoszącą 61 lat. Mediana wieku w badaniu PANORAMA2 również wynosiła 61 lat.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „porównanie pośrednie o charakterze metaanalizy sieciowej (...) charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością; wyniki pośredniego (...) opisane zostały na podstawie dostępnego opracowania wtórnego, co dodatkowo obniża ich wiarygodność,
- w ramach porównania pośredniego, w ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym/ opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej 1 linię leczenia, analizowano takie punkty końcowe jak: czas przeżycia wolny od progresji, czas przeżycia całkowitego, czas do wystąpienia progresji oraz wskaźnik całkowitych/ prawie całkowitych odpowiedzi na leczenie (w ramach analizy pierwszorzędowej opartej na podstawowych zasadach wykonywania porównań pośrednich),
- jednym z ograniczeń pierwszorzędowego podejścia w przeprowadzonym porównaniu pośrednim pozostaje fakt, że niepewność co do oszacowanej, relatywnej wielkości efektu klinicznego może być duża w przypadku znacznej „odległości” pomiędzy schematem panobinostat + bortezomib + deksametazon, a wybranym komparatorem (tj. dużej ilości połączeń pomiędzy dowodami naukowymi dotyczącymi badanego schematu, tzw. wspólnego komparatora i wybranego komparatora w diagramie metaanalizy sieciowej). Innym ograniczeniem analizy pierwszorzędowej jest to, iż opiera się ona wyłącznie na zagregowanych danych z różnych badań klinicznych, podczas gdy różnice w zakresie wyjściowych charakterystyk populacji mogą wpływać na wyniki porównania pośredniego. Jednocześnie, nie wszystkie różnice w charakterystyce pacjentów mogą zostać dostosowane (adjustowane) w porównaniu pośrednim dzięki zastosowaniu relatywnych parametrów do pomiaru efektów klinicznych,
- w ramach drugorzędowego porównania pośredniego możliwe było wyodrębnienie tylko subpopulacji pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia (niekoniernie zawierające bortezomib lub/i lek immunomodulujący), a więc porównanie pośrednie panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu stosowanego z deksametazonem dotyczyło populacji bardzo zbliżonej do tej odpowiadającej wskazaniu rejestracyjnemu produktu leczniczego Farydak®, jakkolwiek nie identycznej,

- porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji z lenalidomidem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem w wyodrębnionej subpopulacji pacjentów zostało przeprowadzone tylko w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji oraz czasu przeżycia całkowitego,
- autorzy porównania pośredniego nie przeprowadzili oceny profilu bezpieczeństwa schematu zawierającego panobinostat, bortezomib i deksametazon w pośrednim porównaniu do lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT „wyniki dla poszczególnych punktów końcowych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, powinny zostać zaprezentowane zgodnie z propozycją GRADE”. Autorzy AKL przedstawili ocenę całych badań w skali GRADE, bez podziału na poszczególne punkty końcowe.

W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyników dla punktów końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, które dla podgrupy pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący znajdowały się w suplemencie do badania Richardson 2016. Wyniki przedstawia Tabela 23 niniejszej AWA.

Analitycy Agencji nie odnaleźli w cytowanym źródle (San-Miguel 2014) danych dotyczących czasu przeżycia wolnego od progresji (analiza przeprowadzona przez niezależny komitet badaczy), znajdujących się w tab. 13 AKL wnioskodawcy, przez co weryfikacja danych nie była możliwa.

Autorzy AKL wnioskodawcy nie przedstawili definicji odpowiedzi na leczenie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie PAN+BOR+DEX vs PLC+BOR+DEX – PANORAMA1

Wyniki dla podgrupy pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania PANORAMA1 (podgrupa pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący) [wg tab. 3 i 4 AKL wnioskodawcy]

| Punkt końcowy | Mediana [mies.] (95%CI) | | HR (95% CI) |
|---|-------------------------|-----------------------|---------------------------|
| | PAN+BOR+DEX | PLC+BOR+DEX | |
| OS | 25,5 (19,6; 34,3) | 19,5 (14,1; 32,5) | 0,76 (0,48; 1,21) |
| PFS | 12,5 (7,3; 14,0) | 4,7 (3,7; 6,1) | 0,47 (0,31; 0,72)* |
| Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie | 1,54 (1,41; 2,56) | ne (2,10; ne) | brak danych |
| Czas trwania odpowiedzi na leczenie | 11,99 (9,69; 13,37) | 6,97 (4,86; 13,40) | brak danych |
| Czas do wystąpienia progresji / nawrotu / zgonu** | 12,68 (8,34; 14,19) | 4,99 (3,75; 6,80) | brak danych |
| Czas trwania leczenia | 4,5 (bd) | 4,8 (bd) | brak danych |
| Czas wolny od leczenia | 4,69*** (bd) | 1,92 (bd) | brak danych |

ne – ang. *not evaluable*, nie do oszacowania

* W AKL wnioskodawcy jako wartość dolnej granicy przedziału ufności podano 0,32, natomiast w publikacji Richardson 2016 znajduje się wartość 0,31.

** W AKL wnioskodawcy opisane jako czas do wystąpienia progresji, w publikacji Richardson 2016 jako „time to progression/relapse/death”.

*** W AKL wnioskodawcy podano wartość 4,68.

Mediana czasu leczenia była krótsza w grupie stosującej PAN niż w grupie stosującej PLC. Wyniki badania PANORAMA1 wykazały, że w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy

leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, leczenie schematem PAN w porównaniu z PLC skojarzonymi z BOR i DEX przyczynia się do wydłużenia przeżycia całkowitego o 6 miesięcy (różnica nieistotna statystycznie), a także istotnego statystycznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji o 7,8 miesiąca, z 53% względną redukcją ryzyka progresji wyrażoną w postaci HR.

Nie przedstawiono danych dotyczących jakości życia u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania PANORAMA1 (podgrupa pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący) [wg tab. 2 AKL wnioskodawcy]

| Punkt końcowy | n/N (%) | | RR (95% CI) | NNT / NNH (95% CI) |
|--|---------------|---------------|-------------------|--------------------|
| | PAN+BOR+DEX | PLC+BOR+DEX | | |
| Wycofanie z badania z powodu jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych | 21/73 (28,8%) | 9/74 (12,2%) | 2,37 (1,19; 4,80) | NNH = 7 (4; 28) |
| Wycofanie z badania z powodu progresji choroby | 19/73 (26,0%) | 44/74 (59,5%) | 0,44 (0,28; 0,66) | NNT = 3 (3; 6) |

Istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie PAN+BOR+DEX w porównaniu z pacjentami z grupy PLC+BOR+DEX wycofało się z badania z powodu jakichkolwiek AE, a istotnie statystycznie mniej pacjentów w grupie PAN+BOR+DEX w porównaniu z pacjentami z grupy PLC+BOR+DEX wycofało się z badania z powodu progresji choroby.

Wyniki dla całkowitej populacji badania

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania PANORAMA1 (całkowita populacja badania) [wg tab. 12, 15, 18, 19 i 20 AKL wnioskodawcy]

| Punkt końcowy | Mediana [mies.] (95%CI) | | HR (95% CI) |
|---|-----------------------------|--------------------------|---|
| | PAN+BOR+DEX | PLC+BOR+DEX | |
| OS | 40,3 (35,0; 44,8) | 35,8 (29,0; 40,6) | 0,94 (0,78; 1,14), p = 0,5435 |
| PFS | 11,99 (10,33; 12,94) | 8,08 (7,56; 9,23) | 0,63 (0,52; 0,76), p < 0,0001 |
| PFS – niezależna ocena | 11,99 (10,51; 13,50) | 8,31 (7,62; 9,92) | 0,63 (0,52; 0,76), p < 0,001 |
| Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie | 1,51 (1,41; 1,64) | 2,00 (1,61; 2,79) | brak danych** |
| Czas trwania odpowiedzi na leczenie | 13,14 (11,76; 14,92) | 10,87 (9,23; 1,76) | brak danych*** |
| Czas do wystąpienia progresji / nawrotu / zgonu | 12,71 (11,30; 14,06) | 8,54 (7,66; 9,72) | brak danych*** |
| Czas trwania leczenia | 5,0 (2,23; 10,75)* | 6,1 (2,82; 10,75)* | brak danych |

* IQR.

** W AKL wnioskodawcy podano wartość $p > 0,05$ oraz informację, że dane te pochodzą z publikacji San Miguel 2014, jednakże danych tych nie odnaleziono w publikacji referencyjnej.

*** W AKL wnioskodawcy podano wartość $p < 0,05$ oraz informację, że dane te pochodzą z publikacji San Miguel 2014, jednakże danych tych nie odnaleziono w publikacji referencyjnej.

Mediana czasu leczenia była krótsza w grupie stosującej PAN niż w grupie stosującej PLC. Wyniki badania PANORAMA1 wykazały, że leczenie schematem PAN w porównaniu z PLC skojarzonymi z BOR i DEX wiąże się z wydłużeniem przeżycia całkowitego o 4,5 miesiący, z 6% względną redukcją ryzyka zgonu wyrażoną w postaci HR. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Wykazano także istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji o 3,91 miesiąca, z 37% względną redukcją ryzyka progresji wyrażoną w postaci HR.

Jakość życia

Jakość życia mierzono w trakcie czasu trwania leczenia do czasu progresji lub dyskontynuacji leczenia przez pacjenta.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania i nasilenia neurotoksyczności związanej z leczeniem ocenianych za pomocą kwestionariusza FACT-GOG-Ntx (ang. *Functional Assessment for Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity*).

W przypadku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality Of Life Questionnaire C30*) wykazano początkowe obniżenie jakości życia związanej ze zdrowiem

do 18 tygodnia badania w obu badanych grupach, a następnie wzrost względem wartości wyjściowych (w dalszej części badania, gdy BOR podawano z mniejszą częstością) w grupie PAN+BOR+DEX i stabilizację w grupie PLC+BOR+DEX. Nie określono czy zmiany wartości były istotne statystycznie.

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania PANORAMA1 (całkowita populacja badania) [wg tab. 16 i 17 AKL wnioskodawcy]

| Punkt końcowy | n/N (%) | | RR (95% CI) | RD / NNT / NNH (95% CI) |
|--|------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|
| | PAN+BOR+DEX | PLC+BOR+DEX | | |
| Odpowiedź ogółem (częściowa lub lepsza)* | 235/387 (60,7%) | 208/381 (54,6%) | 1,11 (0,98; 1,26) | 0,06 (-0,01; 0,13) |
| Prawie całkowita lub całkowita odpowiedź na leczenie** | 107/387 (27,6%) | 60/381 (15,7%) | 1,75 (1,33; 2,33) | NNT = 9 (6; 17) |
| Całkowita odpowiedź na leczenie | 42/387 (11%) | 22/381 (6%) | 1,88 (1,14; 3,09) | NNT = 20 (11; 84) |
| Prawie całkowita odpowiedź na leczenie | 65/387 (17%) | 38/381 (10%) | 1,68 (1,16; 2,45) | NNT = 15 (9; 50) |
| Częściowa odpowiedź na leczenie | 128/387 (33%) | 148/381 (39%) | 0,85 (0,70; 1,03) | -0,06 (-0,13; 0,01) |
| Minimalna odpowiedź na leczenie | 23/387 (6%) | 42/381 (11%) | 0,54 (0,33; 0,88) | NNH = 20 (11; 86) |
| Brak zmian | 65/387 (17%) | 74/381 (19%) | 0,86 (0,64; 1,17) | -0,03 (-0,08; 0,03) |
| Choroba progresywna | 21/387 (5%) | 32/381 (8%) | 0,65 (0,38; 1,10) | -0,03 (-0,07; 0,01) |
| Brak danych | 43/387 (11%) | 25/381 (7%) | - | - |

* p = 0,09

** p = 0,00006

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do liczby pacjentów z odpowiedzią ogółem, na którą składali się pacjenci z odpowiedzią częściową, prawie całkowitą i całkowitą, a także do liczby pacjentów z brakiem zmian czy chorobą progresywną. Istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie PAN+BOR+DEX osiągnęło odpowiedzi: prawie całkowitą lub całkowitą, całkowitą, prawie całkowitą. Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść PAN+BOR+DEX wykazano w zakresie liczby pacjentów, którzy mieli minimalną odpowiedź na leczenie.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania PANORAMA1 (całkowita populacja badania) [wg tab. 11 AKL wnioskodawcy]

| Punkt końcowy | n/N (%) | | RR (95% CI) | RD / NNT / NNH (95% CI) |
|--|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | PAN+BOR+DEX | PLC+BOR+DEX | | |
| Wycofanie z badania z powodu jakichkolwiek działań niepożądanych | 130/387 (33,6%) | 66/381 (17,3%) | 1,94 (1,50; 2,52) | NNH = 7 (5; 10) |
| Wycofanie z badania z powodu progresji choroby | 82/387 (21,2%) | 153/381 (40,2%) | 0,51 (0,40; 0,63) | NNT = 5 (4; 7) |

Istotnie statystycznie większa liczba pacjentów w grupie PAN+BOR+DEX wycofała się z badania z powodu działań niepożądanych w porównaniu z grupą PLC+BOR+DEX, a istotnie statystycznie mniej pacjentów w grupie PAN+BOR+DEX w porównaniu z pacjentami z grupy PLC+BOR+DEX wycofało się z badania z powodu progresji choroby.

Wyniki badania jednoramiennego PANORAMA2

Mediana OS nie została osiągnięta na czas analizy danych (okres obserwacji 8,3 miesiąca). Mediana PFS wyniosła 5,4 miesiąca (nie podano miary rozrzutu). W tabeli poniżej przedstawiono odpowiedzi na leczenie (Tabela 18).

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania PANORAMA2 [wg tab. 42 AKL wnioskodawcy]

| Punkt końcowy | n/N (%) |
|---|---------------|
| Odpowiedź ogółem (co najmniej częściowa odpowiedź na leczenie) | 19/55 (34,5%) |
| Całkowita odpowiedź na leczenie | 0/55 (0,0%) |
| Prawie całkowita odpowiedź na leczenie | 1/55 (1,8%) |
| Częściowa odpowiedź | 18/55 (32,7%) |
| Korzyść kliniczna (co najmniej minimalna odpowiedź na leczenie) | 29/55 (52,7%) |
| Minimalna odpowiedź na leczenie | 10/55 (18,2%) |
| Stabilna choroba | 20/55 (36,4%) |
| Choroba progresywna | 3/55 (5,5%) |
| Brak danych | 3/55 (5,5%) |

| Punkt końcowy | n/N (%) |
|---|-------------|
| Bardzo dobra, częściowa odpowiedź na leczenie | 3/55 (5,5%) |

Wśród 19 pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie ogółem (co najmniej częściową odpowiedź), mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,4 miesiąca, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie – 6,0 miesięcy.

Wśród 27 pacjentów, którzy otrzymywali bortezomib w czasie ostatniej terapii przed badaniem, odpowiedź ogółem i korzyść kliniczną osiągnęło odpowiednio 25,9% oraz 48,1% pacjentów. Wśród 28 pacjentów, którzy nie stosowali bortezomibu w czasie ostatniej terapii przed badaniem, odpowiedzi te uzyskano u odpowiednio 42,9% i 57,1% pacjentów. W publikacji poinformowano, że obserwowano zatem większy stopień odpowiedzi u pacjentów, którzy nie stosowali BOR w ostatniej linii leczenia.

Porównano także odpowiedzi u pacjentów, którzy mieli progresję w trakcie przyjmowania BOR i w przeciągu 60 dni od ostatniej dawki BOR. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ogółem, korzyścią kliniczną oraz długością PFS wyniosły odpowiednio 37,5%, 55,0%, i 4,2 miesiące oraz 26,7%, 46,7% i 7,6 miesięcy u pacjentów, którzy mieli progresję w trakcie terapii BOR (40 osób), a także u tych, którzy mieli progresję w przeciągu 60 dni po zakończeniu przyjmowania BOR (15 osób). W publikacji poinformowano, że mimo braku dużych różnic w odpowiedziach na leczenie, raportowany PFS w grupie pacjentów z progresją w przeciągu 60 dni po zakończeniu przyjmowania BOR był dłuższy.

Szczegółowe odsetki pacjentów osiągających odpowiedź ogółem, korzyść kliniczną oraz medianę PFS w zależności od charakterystyki początkowej pacjentów (w tym terapii stosowanych przed badaniem i stanem zaawansowania choroby) przedstawiono w tabeli 43 AKL wnioskodawcy.

Porównanie PAN+BOR+DEX vs LEN+DEX – porównanie pośrednie

Wyniki dla podgrupy pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 2–3 schematy leczenia

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie (podgrupa pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 2–3 schematy leczenia), analiza drugorzędowa [wg tab. 34, 35 AKL wnioskodawcy]

| Punkt końcowy | Mediana [mies.] (95%CI) | | HR (SE) |
|--|-------------------------|-------------|-------------------|
| | LEN+DEX | PAN+BOR+DEX | |
| OS – porównanie z dostosowaniem do selekcji pacjentów | 35,8 (bd) | NR* | 1,075 (0,179)^ |
| OS – porównanie z dostosowaniem do selekcji pacjentów i ich charakterystyk – MAIC | bd | bd | 1,413 (0,424)^ |
| PFS – porównanie z dostosowaniem do selekcji pacjentów | 9,5 (bd) | 12,7 (bd) | 1,061 (0,145)** ^ |
| PFS – porównanie z dostosowaniem do selekcji pacjentów i ich charakterystyk – MAIC | bd | bd | 1,108 (0,331)^ |

* NR – ang. *not reached* – nie osiągnięto.

** W ref [17] AKL wnioskodawcy jako wartość SE podano 0,145 w tab. 6.7, natomiast na wykresie na stronie 331 – 0,154.

^ W AKL wnioskodawcy podano wartość $p > 0,05$ oraz informację, że dane te pochodzą z referencji 17 i 18 AKL, jednakże danych tych nie odnaleziono w publikacji referencyjnych.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między interwencjami w zakresie żadnego z powyżej przedstawionych punktów końcowych.

Wyniki dla ogólnej populacji pacjentów

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie (ogólna populacja pacjentów), analiza pierwszorzędowa [wg tab. 36–39 AKL wnioskodawcy]

| Punkt końcowy | Mediana [mies.] (95%CI) | | HR (95% CI) / OR (95% CI) |
|--|-------------------------|-------------|---------------------------|
| | LEN+DEX | PAN+BOR+DEX | |
| OS | bd | bd | HR = 1,22 (0,53; 2,39)^ |
| PFS | bd | bd | HR = 1,87 (0,87; 3,49)^ |
| Czas do wystąpienia progresji | bd | bd | HR = 1,91 (0,90; 3,60)^ |
| Całkowita lub prawie całkowita odpowiedź na leczenie | bd | bd | OR = 0,49 (0,08; 1,63)^ |

^ W AKL wnioskodawcy podano wartość $p > 0,05$ oraz informację, że dane te pochodzą z referencji 18 AKL, jednakże danych tych nie odnaleziono w publikacji referencyjnych.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między interwencjami w zakresie żadnego z powyżej przedstawionych punktów końcowych.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie (ogólna populacja pacjentów), analiza drugorzędowa [wg tab. 40, 41 AKL wnioskodawcy]

| Punkt końcowy | Mediana [mies.] (95%CI) | | HR (SE) |
|--|-------------------------|-------------|----------------|
| | LEN+DEX | PAN+BOR+DEX | |
| OS – porównanie z dostosowaniem do selekcji pacjentów | 38,0 | NR* | 0,997 (0,131)^ |
| OS – porównanie z dostosowaniem do selekcji pacjentów i ich charakterystyk – MAIC | bd | bd | 1,052 (0,157)^ |
| PFS – porównanie z dostosowaniem do selekcji pacjentów | 11,1 | 12,7 | 0,929 (0,104)^ |
| PFS – porównanie z dostosowaniem do selekcji pacjentów i ich charakterystyk – MAIC | bd | bd | 1,002 (0,126)^ |

* NR – ang. *not reached* – nie osiągnięto.

^ W AKL wnioskodawcy podano wartość $p > 0,05$ oraz informację, że dane te pochodzą z referencji 17 i 18 AKL, jednakże danych tych nie odnaleziono w publikacji referencyjnych.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między interwencjami w zakresie żadnego z powyżej przedstawionych punktów końcowych.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie PAN+BOR+DEX vs PLC+BOR+DEX – PANORAMA1

Wyniki dla podgrupy pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący

Zgony

Tabela 22. Zgony raportowane w trakcie trwania leczenia na podstawie badania PANORAMA1 (podgrupa pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący) [wg tab. 33 AKL wnioskodawcy]

| Punkt końcowy | n/N (%) | | RR / Peto OR (95% CI) | RD / NNT / NNH (95% CI) |
|--------------------------------------|-------------|-------------|-----------------------|-------------------------|
| | PAN+BOR+DEX | PLC+BOR+DEX | | |
| Zgon | 5/72 (6,9%) | 5/73 (6,8%) | 1,01 (0,33; 3,15) | 0 (-0,08; 0,08) |
| Zgon spowodowany chorobą progresywną | 0/72 (0%) | 2/73 (2,7%) | 0,135 (0,01; 2,18)* | -0,03 (-0,07; 0,02) |
| Zgon z innych przyczyn | 5/72 (6,9%) | 3/73 (4,1%) | 1,69 (0,46; 6,23) | 0,03 (-0,05; 0,1) |

* Peto OR.

W obu grupach raportowano 5 zgonów. Zgony w grupie PAN+BOR+DEX spowodowane były: niedotlenieniem mięśnia sercowego, ogólnym złym stanem zdrowia, infekcją płuc, ostrą niewydolnością nerek oraz krwotokiem płucnym. W ramieniu PLC+BOR+DEX dwa zgony spowodowane były chorobą progresywną, pozostałe: zatrzymaniem akcji sercowo-oddechowej, martwiczym zapaleniem powięzi oraz sepsą neutropeniczną.

Zdarzenia niepożądane

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane ogółem i ciężkie zdarzenia niepożądane na podstawie badania PANORAMA1 (podgrupa pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący) [wg Richardson 2016]

| Punkt końcowy | n/N (%) | | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|
| | PAN+BOR+DEX | PLC+BOR+DEX | | |
| AE ogółem | 72/72 (100%) | 72/73 (99%) | 1,01 (0,99; 1,04) | 0,01 (-0,01; 0,04) |
| AE stopnia 3–4 | 71/72 (99%) | 62/73 (85%) | 1,16 (1,05; 1,28) | 0,14 (0,05; 0,22) |
| AE prowadzące do przerwania leczenia | 23/72 (32%) | 13/73 (18%) | 1,79 (0,99; 3,26) | 0,14 (0; 0,28) |
| AE prowadzące do zmiany dawki | 66/72 (92%) | 54/73 (74%) | 1,24 (1,06; 1,44) | 0,18 (0,06; 0,3) |
| AE prowadzące do hospitalizacji | 37/72 (51%) | 32/73 (44%) | 1,17 (0,83; 1,65) | 0,08 (-0,09; 0,24) |
| SAE ogółem | 43/72 (60%) | 38/73 (52%) | 1,15 (0,86; 1,53) | 0,08 (-0,08; 0,24) |

Ryzyko wystąpienia AE ogółem, AE 3–4 stopnia, AE prowadzących do: przerwania leczenia, zmiany dawki i hospitalizacji oraz SAE ogółem było większe w grupie stosującej PAN/BOR/PLC w porównaniu z grupą PLC/BOR/DEX. W przypadku AE stopnia 3–4 i AE prowadzących do zmiany dawki różnica była istotna statystycznie.

Tabela 24. Hematologiczne zdarzenia niepożądane na podstawie badania PANORAMA1 (podgrupa pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący) [wg tab. 29 i 31 AKL wnioskodawcy]

| Punkt końcowy | AE hematologiczne ogółem | | | | AE hematologiczne 3–4 stopnia | | | |
|-----------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|
| | n/N (%) | | RR (95% CI) | RD / NNT / NNH (95% CI) | n/N (%) | | RR (95% CI) | RD / NNT / NNH (95% CI) |
| | PAN+BOR+DEX | PLC+BOR+DEX | | | PAN+BOR+DEX | PLC+BOR+DEX | | |
| Trombocytopenia | 70/72 (97%) | 65/73 (90%) | 1,09 (0,999; 1,22) | 0,08 (0; 0,16) | 49/72 (68%) | 32/73 (44%) | 1,55 (1,16; 2,13) | NNH = 5 (3; 13) |
| Leukopenia | 60/72 (83%) | 40/73 (55%) | 1,52 (1,22; 1,95) | NNH = 4 (3; 8) | 15/72 (21%) | 8/73 (11%) | 1,90 (0,88; 4,16) | 0,1 (-0,02; 0,22) |
| Limfopenia | 60/72 (83%) | 56/73 (77%) | 1,09 (0,92; 1,29) | 0,07 (-0,06; 0,2) | 35/72 (49%) | 36/73 (49%) | 0,99 (0,70; 1,38) | -0,01 (-0,17; 0,16) |
| Neutropenia | 60/72 (83%) | 33/73 (45%) | 1,84 (1,43; 2,47) | NNH = 3 (2; 5) | 29/72 (40%) | 12/73 (16%) | 2,45 (1,39; 4,43) | NNH = 5 (3; 11) |
| Anemia | 42/72 (58%) | 42/73 (58%) | 1,01 (0,77; 1,34) | 0,01 (-0,15; 0,17) | 15/72 (21%) | 15/73 (21%) | 1,01 (0,54; 1,90) | 0 (-0,13; 0,13) |

Tabela 25. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane u ≥20% pacjentów na podstawie badania PANORAMA1 (podgrupa pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący) [wg tab. 29 i 31 AKL wnioskodawcy]

| Punkt końcowy | AE ogółem | | | | AE 3–4 stopnia | | | |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------|
| | n/N (%) | | RR (95% CI) | RD / NNH (95% CI) | n/N (%) | | RR / Peto OR (95% CI) | RD / NNH (95% CI) |
| | PAN+BOR+DEX | PLC+BOR+DEX | | | PAN+BOR+DEX | PLC+BOR+DEX | | |
| Biegunka | 55/72 (76%) | 34/73 (47%) | 1,64 (1,26; 2,20) | NNH = 4 (3; 8) | 24/72 (33%) | 11/73 (15%) | 2,21 (1,20; 4,18) | NNH = 6 (4; 23) |
| Astenia lub zmęczenie | 43/72 (60%) | 36/73 (49%) | 1,21 (0,90; 1,65) | 0,1 (-0,06; 0,27) | 19/72 (26%) | 10/73 (14%) | 1,93 (0,98; 3,84) | 0,13 (0; 0,26) |
| Neuropatia obwodowa | 42/72 (58%) | 39/73 (53%) | 1,09 (0,82; 1,47) | 0,05 (-0,11; 0,21) | 12/72 (17%) | 5/73 (7%) | 2,43 (0,95; 6,37) | 0,1 (-0,01; 0,2) |
| Nudności | 27/72 (38%) | 16/73 (22%) | 1,71 (1,02; 2,90) | NNH = 7 (4; 150) | 8/72 (11%) | 1/73 (1%) | 8,11 (1,37; 49,40) | NNH = 11 (6; 44) |
| Obrzęki obwodowe | 16/72 (22%) | 11/73 (15%) | 1,47 (0,75; 2,93) | 0,07 (-0,05; 0,2) | 2/72 (3%) | 0/73 (0%) | 7,60 (0,47; 122,67)* | 0,03 (-0,02; 0,07) |
| Wymioty | 18/72 (25%) | 7/73 (10%) | 2,61 (1,20; 5,80) | NNH = 7 (4; 32) | 4/72 (6%) | 2/73 (3%) | 2,03 (0,45; 9,28) | 0,03 (-0,04; 0,09) |
| Hipokaliemia | 18/72 (25%) | 12/73 (16%) | 1,52 (0,80; 2,91) | 0,09 (-0,05; 0,22) | 15/72 (21%) | 5/73 (7%) | 3,04 (1,22; 7,75) | NNH = 8 (4; 35) |
| Zmniejszenie apetytu | 16/72 (22%) | 10/73 (14%) | 1,62 (0,81; 3,31) | 0,09 (-0,04; 0,21) | 1/72 (1%) | 0/73 (0%) | 7,49 (0,15; 377,63)* | 0,01 (-0,02; 0,05) |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | 21/72 (29%) | 12/73 (16%) | 1,77 (0,96; 3,33) | 0,13 (-0,01; 0,26) | 4/72 (6%) | 0/73 (0%) | 7,82 (1,08; 56,68)* | NNH = 19 (8; 413) |
| Gorączka | 10/72 (14%) | 10/73 (14%) | 1,01 (0,46; 2,24) | 0 (-0,11; 0,11) | 0/72 (0%) | 3/73 (4%) | 0,13 (0,01; 1,30)* | -0,04 (-0,09; 0,01) |
| Zaparcie | 19/72 (26%) | 20/73 (27%) | 0,96 (0,56; 1,64) | -0,01 (-0,15; 0,13) | 2/72 (3%) | 2/73 (3%) | 1,01 (0,18; 5,63) | 0 (-0,05; 0,05) |
| Kaszel | 19/72 (26%) | 15/73 (21%) | 1,28 (0,72; 2,32) | 0,06 (-0,08; 0,2) | 0/72 (0%) | 0/73 (0%) | - | - |
| Ból brzucha | 17/72 (24%) | 8/73 (11%) | 2,15 (1,02; 4,63) | NNH = 8 (4; 308) | 1/72 (1%) | 2/73 (3%) | 0,51 (0,07; 3,79) | -0,01 (-0,06; 0,03) |

* Peto OR.

Wśród hematologicznych zdarzeń niepożądanych, u istotnie statystycznie większej liczby pacjentów leczonych PAN+BOR+DEX w porównaniu z pacjentami leczonymi PLC+BOR+DEX występowały: leukopenia (w dowolnym stopniu nasilenia), neutopenia (w dowolnym stopniu nasilenia oraz w 3–4 stopniu nasilenia) i trombocytopenia w 3–4 stopniu nasilenia.

Wśród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, u istotnie statystycznie większej liczby pacjentów leczonych PAN+BOR+DEX w porównaniu z pacjentami leczonymi PLC+BOR+DEX występowały: biegunka (w dowolnym stopniu nasilenia oraz w 3–4 stopniu nasilenia), nudności (w dowolnym stopniu nasilenia oraz w 3–4 stopniu nasilenia), wymioty (w dowolnym stopniu nasilenia), ból brzucha (w dowolnym stopniu nasilenia), hipokaliemia (3–4 stopniu nasilenia) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (w 3–4 stopniu nasilenia).

Dla pozostałych ww. punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami.

Wyniki dla całkowitej populacji badania

Zgony

Tabela 26. Zgony raportowane w trakcie trwania leczenia na podstawie badania PANORAMA1 (całkowita populacja badania) [wg tab. 28 AKL wnioskodawcy]

| Punkt końcowy | n/N (%) | | RR (95% CI) | RD / NNH (95% CI) |
|---|--------------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|
| | PAN+BOR+DEX | PLC+BOR+DEX | | |
| Zgon | 30/381 (8%) | 18/377 (5%) | 1,65 (0,94; 2,89) | 0,03 (0; 0,07) |
| Zgon spowodowany chorobą progresywną | 4/381 (1%) | 6/377 (2%) | 0,66 (0,20; 2,16) | -0,01 (-0,02; 0,01) |
| Zgon z innych przyczyn | 26/381 (7%) | 12/377 (3%) | 2,14 (1,11; 4,14) | NNH = 28 (15; 180) |
| Zgon prawdopodobnie związany ze stosowaniem badanego leku | 11/381 (3%) | 7/377 (2%) | 1,55 (0,63; 3,85) | 0,01 (-0,01; 0,03) |

W grupie PAN+BOR+DEX raportowano 30 (8%) zgonów, a w grupie PLC+BOR+DEX – 18 (5%) zgonów. Z powodu choroby progresywnej zmarło odpowiednio 1% i 2% pacjentów z grup PAN+BOR+DEX i PLC+BOR+DEX. Wykazano istotną statystycznie przewagę na niekorzyść PAN+BOR+DEX w porównaniu z PLC+BOR+DEX w odniesieniu do zgonów z innych przyczyn. Do pozostałych przyczyn zgonu w grupie PAN+BOR+DEX należały infekcje (n=10), krwotoki (n=5), nagłe zatrzymanie krążenia (n=2), zawał mięśnia sercowego (n=3), ostra niewydolność nerek (n=2), udar mózgu (n=1), obrzęk płuc (n=1), niedotlenienie w okresie pooperacyjnym (n=1), celowe przedawkowanie (n=1), a w grupie PLC+BOR+DEX: infekcje (n=6), krwotok (n=1), nagłe zatrzymanie krążenia (n=2), niewydolność oddechowa (n=2) i zator płucny (n=1). Zgon prawdopodobnie związany ze stosowaniem badanego leku wystąpił u odpowiednio 3% i 2% pacjentów z grup PAN+BOR+DEX i PLC+BOR+DEX.

Zdarzenia niepożądane

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane ogółem i ciężkie zdarzenia niepożądane na podstawie badania PANORAMA1 (całkowita populacja badania) [wg clinicaltrials.gov – NCT01023308, tab. 25 i 26 AKL wnioskodawcy]

| Punkt końcowy | n/N (%) | | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|----------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | PAN+BOR+DEX | PLC+BOR+DEX | | |
| AE ogółem | 379/381 (99,48%) | 366/377 (97,08%) | 1,02 (1,01; 1,04) | 0,02 (0,01; 0,04) |
| AE stopnia 3–4 | 364/381 (96%) | 310/377 (82%) | 1,16 (1,1; 1,22) | 0,13 (0,09; 0,18) |
| SAE ogółem | 228/381 (59,84%) | 157/377 (41,64%) | 1,44 (1,24; 1,66) | 0,18 (0,11; 0,25) |

Ryzyko wystąpienia AE ogółem, AE 3–4 stopnia i SAE ogółem było większe w grupie stosującej PAN+BOR+PLC w porównaniu z grupą PLC+BOR+DEX, a różnice były istotne statystycznie.

Tabela 28. Nowo powstałe lub pogarszające się nieprawidłowości laboratoryjne (dowolnego nasilenia) na podstawie badania PANORAMA1 (całkowita populacja badania) [wg tab. 23 AKL wnioskodawcy]

| Punkt końcowy | n/N (%) | | RR (95% CI) | NNH (95% CI) |
|--|---------------|---------------|-------------------|------------------|
| | PAN+BOR+DEX | PLC+BOR+DEX | | |
| Zaburzenia liczby płytek krwi | 371/380 (98%) | 314/376 (84%) | 1,17 (1,12; 1,23) | NNH = 8 (6; 10) |
| Zaburzenia całkowitej liczby limfocytów | 314/380 (83%) | 278/377 (74%) | 1,12 (1,04; 1,21) | NNH = 12 (7; 34) |
| Zaburzenia liczby białych krwinek | 308/380 (81%) | 180/377 (48%) | 1,70 (1,52; 1,91) | NNH = 4 (3; 4) |
| Zaburzenia całkowitej liczby neutrofilów | 285/380 (75%) | 134/377 (36%) | 2,11 (1,83; 2,45) | NNH = 3 (3; 4) |
| Zaburzenia stężenia hemoglobiny | 235/379 (62%) | 197/377 (52%) | 1,19 (1,05; 1,35) | NNH = 11 (6; 38) |

Ryzyko wystąpienia wszystkich analizowanych nieprawidłowości hematologicznych było większe w grupie stosującej PAN+BOR+PLC w porównaniu z grupą PLC+BOR+DEX, a różnica była istotna statystycznie.

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane (dowolnego nasilenia) raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów na podstawie badania PANORAMA1 (całkowita populacja badania) [wg tab. 23 AKL wnioskodawcy]

| Punkt końcowy | n/N (%) | | RR (95% CI) | RD / NNT / NNH (95% CI) |
|-----------------------------------|---------------|---------------|-------------------|-------------------------|
| | PAN+BOR+DEX | PLC+BOR+DEX | | |
| Biegunka | 260/381 (68%) | 157/377 (42%) | 1,64 (1,43; 1,89) | NNH = 4 (4; 6) |
| Neuropatia obwodowa | 231/381 (61%) | 253/377 (67%) | 0,90 (0,81; 1,00) | -0,06 (-0,13; 0) |
| Astenia lub zmęczenie | 217/381 (57%) | 153/377 (41%) | 1,40 (1,21; 1,63) | NNH = 7 (5; 11) |
| Nudności | 138/381 (36%) | 78/377 (21%) | 1,75 (1,38; 2,22) | NNH = 7 (5; 11) |
| Obrzęk obwodowy | 109/381 (29%) | 72/377 (19%) | 1,50 (1,16; 1,95) | NNH = 11 (7; 29) |
| Zmniejszenie apetytu | 107/381 (28%) | 47/377 (12%) | 2,25 (1,65; 3,08) | NNH = 7 (5; 11) |
| Zaparcie | 102/381 (27%) | 123/377 (33%) | 0,82 (0,66; 1,02) | -0,06 (-0,12; 0,01) |
| Gorączka | 99/381 (26%) | 56/377 (15%) | 1,75 (1,31; 2,35) | NNH = 9 (6; 19) |
| Wymioty | 98/381 (26%) | 49/377 (13%) | 1,98 (1,45; 2,70) | NNH = 8 (6; 14) |
| Kaszel | 81/381 (21%) | 70/377 (19%) | 1,14 (0,86; 1,52) | 0,03 (-0,03; 0,08) |
| Bezsenna | 73/381 (19%) | 61/377 (16%) | 1,18 (0,87; 1,61) | 0,03 (-0,02; 0,08) |
| Zawroty głowy | 71/381 (19%) | 62/377 (16%) | 1,13 (0,83; 1,54) | 0,02 (-0,03; 0,08) |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | 68/381 (18%) | 55/377 (15%) | 1,22 (0,88; 1,69) | 0,03 (-0,02; 0,09) |
| Zapalenie płuc | 65/381 (17%) | 48/377 (13%) | 1,34 (0,95; 1,89) | 0,04 (-0,01; 0,09) |
| Duszność | 56/381 (15%) | 44/377 (12%) | 1,26 (0,87; 1,82) | 0,03 (-0,02; 0,08) |
| Hipotensja | 53/381 (14%) | 35/377 (9%) | 1,50 (1,00; 2,24) | NNH = 22 (11; 1565) |
| Ból głowy | 52/381 (14%) | 40/377 (11%) | 1,29 (0,88; 1,89) | 0,03 (-0,02; 0,08) |
| Ból brzucha | 51/381 (13%) | 40/377 (11%) | 1,26 (0,86; 1,86) | 0,03 (-0,02; 0,07) |
| Zapalenie jamy nosowo-gardłowej | 49/381 (13%) | 47/377 (12%) | 1,03 (0,71; 1,50) | 0 (-0,04; 0,05) |
| Ból pleców | 48/381 (13%) | 47/377 (12%) | 1,01 (0,69; 1,47) | 0 (-0,05; 0,05) |
| Niestrawność | 47/381 (12%) | 43/377 (11%) | 1,08 (0,73; 1,59) | 0,01 (-0,04; 0,06) |
| Ból w nadbrzuszu | 44/381 (12%) | 36/377 (10%) | 1,21 (0,80; 1,83) | 0,02 (-0,02; 0,06) |
| Utrata masy ciała | 44/381 (12%) | 17/377 (5%) | 2,56 (1,50; 4,38) | NNH = 15 (10; 31) |
| Ból kończyn | 40/381 (10%) | 54/377 (14%) | 0,73 (0,50; 1,07) | -0,04 (-0,09; 0,01) |
| Półpasiec | 18/381 (5%) | 40/377 (11%) | 0,44 (0,26; 0,76) | NNT = 17 (11; 47) |

Wśród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, u istotnie statystycznie większej liczby pacjentów leczonych PAN+BOR+DEX w porównaniu z pacjentami leczonymi PLC+BOR+DEX występowały: biegunka, astenia lub zmęczenie, nudności, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, gorączka, wymioty, hipotensja, utrata masy ciała. Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie występowania półpaśca u pacjentów leczonych PLC+BOR+DEX w porównaniu z pacjentami leczonymi PAN+BOR+DEX. Dla pozostałych ww. punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami.

Wyniki badania jednoramiennego PANORAMA2

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów na podstawie badania PANORAMA2 [wg tab. 44 AKL wnioskodawcy, clinicaltrials.gov – NCT01083602]

| Punkt końcowy | n/N (%) | | |
|----------------------|---------------|---------------|-------------|
| | ogółem | 3 stopnia | 4 stopnia |
| AE / SAE ogółem | | | |
| AE | 53/55 (96,4%) | bd | bd |
| SAE | 37/55 (67,3%) | bd | bd |
| Niehematologiczne AE | | | |
| Biegunka | 39/55 (70,9%) | 10/55 (18,2%) | 1/55 (1,8%) |
| Zmęczenie | 38/55 (69,1%) | 11/55 (20,0%) | 0/55 (0%) |
| Nudności | 33/55 (60,0%) | 3/55 (5,5%) | 0/55 (0%) |
| Hipokaliemia | 12/55 (21,8%) | 2/55 (3,6%) | 2/55 (3,6%) |

| Punkt końcowy | n/N (%) | | |
|-------------------|---------------|--------------|---------------|
| | ogółem | 3 stopnia | 4 stopnia |
| Hipotensja | 11/55 (20,0%) | 3/55 (5,5%) | 2/55 (3,6%) |
| Astenia | 11/55 (20,0%) | 5/55 (9,1%) | 0/55 (0%) |
| Rozdęcie brzucha | 11/55 (20,0%) | 4/55 (7,3%) | 0/55 (0%) |
| Zapalenie płuc | 9/55 (16,4%) | 6/55 (10,9%) | 2/55 (3,6%) |
| Odwodnienie | 9/55 (16,4%) | 2/55 (3,6%) | 1/55 (1,8%) |
| Ból brzucha | 9/55 (16,4%) | 3/55 (5,5%) | 0/55 (0%) |
| Wzdęcia | 6/55 (10,9%) | 3/55 (5,5%) | 0/55 (0%) |
| Sepsa | 5/55 (9,1%) | 2/55 (3,6%) | 3/55 (5,5%) |
| Omdlenia | 5/55 (9,1%) | 5/55 (9,1%) | 0/55 (0%) |
| Wstrząs septyczny | 3/55 (5,5%) | 0/55 (0%) | 3/55 (5,5%) |
| Hipofosfatemia | 3/55 (5,5%) | 3/55 (5,5%) | 0/55 (0%) |
| Hematologiczne AE | | | |
| Trombocytopenia | 36/55 (65,5%) | 7/55 (12,7%) | 28/55 (50,9%) |
| Anemia | 26/55 (47,3%) | 8/55 (14,5%) | 0/55 (0%) |
| Neutropenia | 10/55 (18,2%) | 5/55 (9,1%) | 3/55 (5,5%) |

Zdarzenia niepożądane raportowano u 96,4% pacjentów leczonych PAN+BOR+DEX w ramach badania PANORAMA2. Wśród nich, u ponad 50% pacjentów wystąpiły biegunka, zmęczenie, trombocytopenia i nudności.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 67,3% pacjentów. Wśród nich, u co najmniej 10% pacjentów wystąpiły trombocytopenia (25,5%) oraz zapalenie płuc (14,5%). Biegunkę 3–4 stopnia raportowano łącznie u 20% pacjentów.

Ponadto neuropatię obwodową spowodowaną leczeniem raportowano u 27,3% pacjentów, z czego większość zdarzeń miała łagodne nasilenie, a u jednego pacjenta nasilenie w stopniu 3–4.

W badaniu nie raportowano istotnych nieprawidłowości kardiologicznych.

Porównanie PAN/BOR/DEX vs LEN/DEX – porównanie pośrednie

Nie przeprowadzono oceny profilu bezpieczeństwa schematu PAN+BOR+DEX w pośrednim porównaniu z LEN+DEX.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Ocio 2015

W ramach AKL przedstawiono publikację Ocio 2015, w której przedstawiono opisy dwóch przypadków, pacjentów (52-letni mężczyzna i 52-letnia kobieta) z nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

52-letni mężczyzna w ramach badania klinicznego otrzymywał indukcyjną terapię zawierającą PAN w dawce 25 mg oraz BOR w dawce 1,3 mg/m². Po dwóch cyklach obserwowano częściową odpowiedź na leczenie wraz z 75% redukcją poziomu białka M w surowicy. Po 6 cyklach terapii, ze względu na brak dalszej redukcji stężenia białka M, do schematu leczenia dołączono DEX, po czym obserwowano bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie. Po ośmiu cyklach terapii odstawiono BOR; pacjent kontynuował przyjmowanie PAN w dawce 15 mg (trzy razy w tygodniu) i DEX w dawce 40 mg (raz w tygodniu) aż do wystąpienia progresji. W trakcie indukcji pacjenta raportowano neutropenię oraz trombocytopenię o 4 stopniu nasilenia, łagodniejsze zdarzenia o 1–2 stopniu nasilenia: biegunkę, astenię, anoreksję, nudności i zaburzenia smaku oraz pogorszenie neuropatii obwodowej. W czasie publikacji pacjent kontynuował terapię od 65 miesięcy, wykazując dobrą tolerancję i utrzymując bardzo dobrą odpowiedź częściową, ze stabilnym poziomem białka M wynoszącym 0,2–0,3 g/dL.

52-letnia kobieta w ramach badania klinicznego otrzymywała indukcyjną terapię zawierającą PAN w dawce 20 mg oraz BOR w dawce 1,3 mg/m² i po sześciu cyklach uzyskała całkowitą odpowiedź na leczenie. U pacjentki raportowano neutropenię o 2 stopniu nasilenia i trombocytopenię o 4 stopniu nasilenia oraz łagodniejsze

zdarzenia o 1–2 stopniu nasilenia: astenię, zawroty głowy, biegunkę i neuropatię. Dawkę PAN zredukowano ze względu na infekcje oraz astenię do 15 i 10 mg. Po ośmiu cyklach terapii odstawiono BOR; pacjentka kontynuowała przyjmowanie PAN w dawce 10 mg (trzy razy w tygodniu). W czasie publikacji pacjentka kontynuowała terapię od 75 miesięcy, utrzymując całkowitą remisję choroby.

Badanie PANEX

Autorzy AKL przedstawili również abstrakt opisujący protokół i wstępne wyniki trwającego jeszcze badania PANEX.

Badanie PANEX zawierało 2 faz składające się z ośmiu cykli 21-dniowych. W drugiej fazie badania BOR stosowany był z mniejszą częstotliwością (dzień 1 i 8). BOR stosowany był dożylnie lub podskórnie. Do badania włączono 39 pacjentów. Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 3 (zakres 1–12).

Wstępne wyniki badania przedstawiono poniżej (Tabela 31).

Tabela 31. Odpowiedź na leczenie i zdarzenia niepożądane na podstawie badania PANEX [wg rozdz. 9.2. AKL wnioskodawcy oraz Hansen 2015]

| Punkt końcowy | n/N (%) |
|---|---------------|
| Skuteczność | |
| Częściowa odpowiedź | 21/39 (53,8%) |
| Korzyść kliniczna (co najmniej minimalna odpowiedź na leczenie) | 28/39 (71,8%) |
| Minimalna odpowiedź na leczenie | 7/39 (17,9%) |
| Stabilna choroba | 10/39 (25,6%) |
| Hematologiczne AE 3-4 stopnia | |
| Trombocytopenia | 21/39 (53,8%) |
| Anemia | 7/39 (17,9%) |
| Neutropenia | 7/39 (17,9%) |
| Niehematologiczne AE 3-4 stopnia | |
| Odwodnienie | 11/39 (28,2%) |
| Zmęczenie | 11/39 (28,2%) |
| Biegunka | 7/39 (17,9%) |
| Astenia | 4/39 (10,3%) |
| Zapalenie płuc | 4/39 (10,3%) |
| AE związane z przewodem pokarmowym (dowolny stopień nasilenia) | |
| Biegunka | 19/39 (48,7%) |
| Nudności | 10/39 (25,6%) |
| Wymioty | 5/39 (12,8%) |
| SAE | |
| Odwodnienie | 6/39 (15,4%) |
| Biegunka | 5/39 (12,8%) |
| Zapalenie płuc | 4/39 (10,3%) |

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wg ChPL Farydak, do bardzo często ($\geq 1/10$) raportowanych w czasie trwania badań klinicznych nad lekiem zdarzeń niepożądanych należały:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc,
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: pancytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, limfopenia,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszony apetyt, hipofosfatemia, hiponatremia, hipokaliemia,
- zaburzenia psychiczne: bezsenność,
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, ból głowy,
- zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie,

- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: kaszel, duszność,
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia, obrzęki obwodowe, gorączka, osłabienie,
- badania diagnostyczne: zmniejszenie masy ciała. [ChPL Farydak]

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie zidentyfikowali komunikatów na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne na temat wnioskowanej interwencji.

Zauważyć należy, że produkt leczniczy Farydak opatrzony jest symbolem czarnego trójkąta, zatem objęty jest dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa.

4.3. Komentarz Agencji

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny Liu 2016 oceniający skuteczność i bezpieczeństwo panobinostatu u pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim. Do przeglądu włączano badania opublikowane w latach 2000–2015, w których pacjenci mieli nawrotową i/lub oporną postać szpiczaka mnogiego, w których możliwe było wyliczenie ogólnej odpowiedzi na leczenie. Włączono 11 badań, z czego w pięciu stosowano kombinację PAN+BOR+DEX (w pozostałych badaniach stosowano PAN z BOR, karfilzomibem, LEN+DEX, melfalanem oraz MEL+PRE+TAL). Autorzy publikacji skumulowali wyniki włączonych badań, jednak interpretacja wyników przeglądu jest utrudniona ze względu na fakt, iż autorzy nie wskazali jaki parametr (RR, OR czy RD) był liczony. Ponadto, w związku z włączeniem badań, w których PAN stosowano w schematach innych niż z BOR+DEX, nie można odnieść wyników przeglądu Liu 2016 do wyników przeglądu wnioskodawcy. Ze względu na brak danych nie przeprowadzono porównania PAN+BOR+DEX z TAL+BOR+DEX oraz BEN+PRE.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

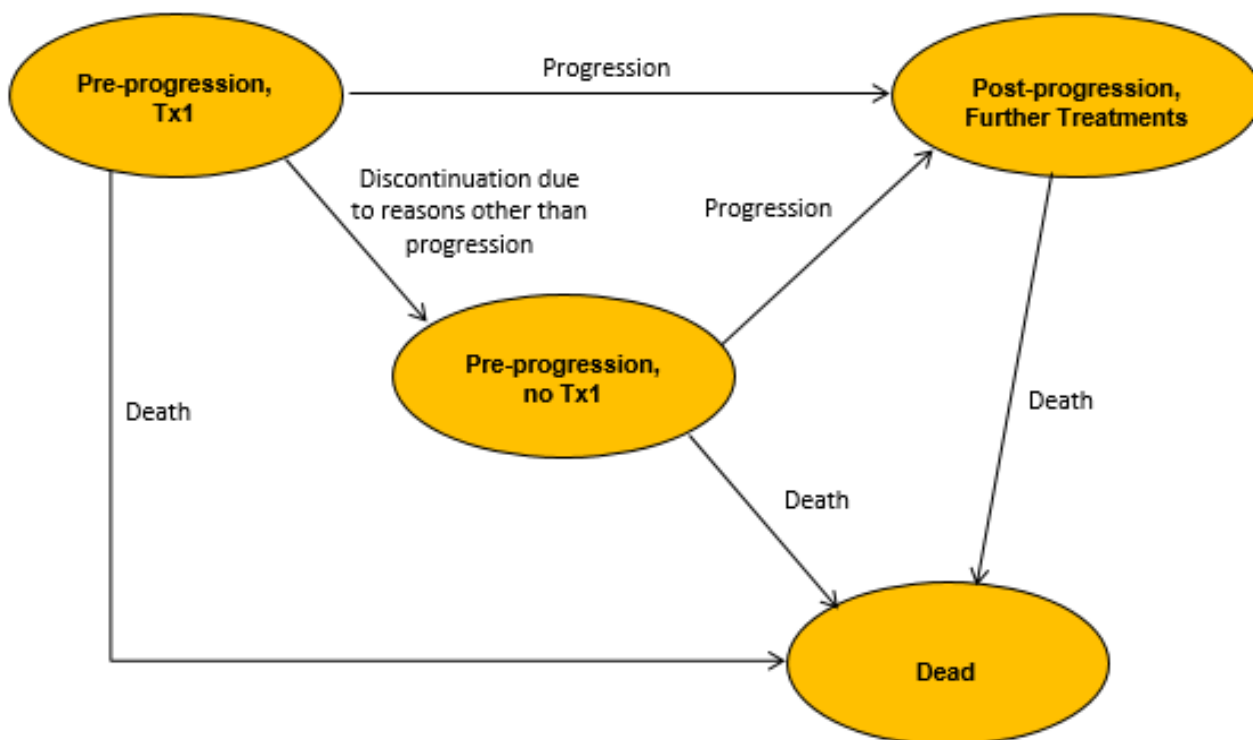
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Autorzy AE wnioskodawcy zadeklarowali jako cel analizy ocenę 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 ≥ 2 linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący.

Autorzy AE wnioskodawcy jako technikę analityczną wybrali analizę kosztów-użyteczności uwzględniającą jako wyniki zdrowotne lata życia skorygowane o jakość (QALY), w ramach której schemat PAN+BOR+DEX porównano ze schematami BOR+DEX oraz LEN+DEX.

W ramach AE wnioskodawcy zaadaptowano do warunków polskich zagraniczny model Markowa, składający się z trzech głównych stanów: przed progresją („Pre-progression”), po progresji („Post-progression”) i zgon („Dead”). Stan „Pre-progression” podzielono na dwa stany: przyjmowania leczenia („Tx1”) lub braku leczenia („no Tx1”).

Uproszczona struktura modelu została przedstawiona na schemacie poniżej.



Autorzy AE wnioskodawcy przyjęli 25-letni horyzont czasowy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

AE wnioskodawcy przeprowadzono z uwzględnieniem wyników AKL wnioskodawcy. Nie wykorzystano bezpośrednio wyników badań klinicznych, tylko parametryczne modele przeżycia wolnego od progresji, ryzyka dyskontynuacji leczenia, przeżycia całkowitego dopasowane do indywidualnych danych pacjentów włączonych do badania klinicznego, którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali ≥ 2 linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący i danych dotyczących jakości życia po konwersji ich do wag użyteczności z pełnej populacji badania. W przypadku porównania ze schematem LEN+DEX wykorzystano wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego przez autorów modelu oryginalnego [Pharmerit 2015a].

W przypadku przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego w analizie podstawowej uwzględniono modele Weibull'a, a w przypadku pozostawania na leczeniu: model wykładniczy dla PAN+BTX+DEX i Gompertz'a dla BTX+DEX.

Dla porównania PAN+BTX+DEX z LEN+DEX przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite po zastosowaniu komparatora zostało określone na podstawie estymatorów przeżycia w grupie interwencji oraz względnego hazardu uwzględnionego w analizie podstawowej przez wyniki nieadjustowanej analizy Cox'a wśród pacjentów po $\geq 2-3$ liniach terapii, zgodnie z założeniami modelu oryginalnego.

W ramach analizy uwzględniono 10 najbardziej rozpowszechnionych zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 raportowanych w badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej technologii (anemię, osłabienie / astenię, biegunkę, zmęczenie, hipokaliemię, hiponatremię, limfopenię, neutropenię, zapalenia płuc i małopłytkowość) [Pharmerit 2015b]. Określono dzienne współczynniki hazardu wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych jako ilorzaz liczby pacjentów zgłaszających dane działanie niepożądane i okresu ekspozycji wyrażonego jako liczba pacjentodni. Następnie dzienne współczynniki hazardu wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych przekonwertowano na prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń w cyklu 3-tygodniowym, zastosowanych w modelu. Uwzględniono również odsetek zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji.

Uwzględnione koszty

Według autorów AE wnioskodawcy w analizie uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie dostępnej literatury i opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym. Dane kosztowe zebrano w okresie od listopada 2015 do stycznia 2016 (z datą odliczenia 5 stycznia 2016 roku). Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych na styczeń 2016 roku Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach. W AE wnioskodawcy 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 kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych z Polski.

W AE wnioskodawcy zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe:

- koszt stosowania leków z analizowanych schematów chemioterapii,
- koszt świadczeń diagnostycznych,
- koszt rutynowych wizyt pacjenta w poradni i pobytów 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. W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej kwocie kontraktu na dany zakres świadczeń obejmujący analizowane świadczenia. Dysponując ww. 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.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono oficjalne ceny leków stosowanych w analizowanym wskazaniu, a w ramach analizy wrażliwości dane z komunikatu DGL NFZ, które określono jako cechujące się niską wiarygodnością. Koszt wnioskowanej technologii został określony na podstawie danych wnioskodawcy.

W analizie uwzględniono również dodatkowy koszt nad pacjentem ze szpiczakiem mnogim (koszt diagnostyki, porad ambulatoryjnych, pobytów w szpitalu, podania/wydania chemioterapeutyków, dodatkowych leków, opieki paliatywnej) oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, które ustalono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego.

Tabela 32. Dane wejściowe do modelu

| Parametr | Wartość analizy podstawowej | Opis ze źródłami | | |
|---|--|---|--------------------|---|
| Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów, odpowiednio: | 5% i 3,5% | Wytyczne AOTMiT | | |
| Horyzont czasowy analizy | 25 lat | Założenie autorów AE wnioskodawcy | | |
| Cena zbytu netto Farydak® (6 tabl. po 20, 15 lub 10 mg) i charakter RSS | | Propozycja wnioskodawcy | | |
| Koszt leków stosowanych w rozważanych schematach chemioterapii | Lek | Jedn. | Koszt jedn. | OMZ – 23.12.2015 r. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. , dane DGL z okresu I-IX.2015 r. i załączn k do 87/2015/DGL |
| | DEX | 2 mg | 1,9724 PLN | |
| | BOR | 3,5 mg | 2 381,4000 PLN | |
| | DOX | 10 mg | 58,0700 PLN | |
| | CYCLO | 50 mg | 2,9328 PLN | |
| | LEN | 25 mg | 1 334,1889 PLN | |
| | TAL | 100 mg | 8,0340 PLN | |
| Powierzchnia ciała | | Opinia 6 ekspertów klinicznych i badanie PANORAMA-1 | | |
| RDI (względna intensywność dawki) dla PAN+BOR+DEX | PAN: nie dotyczy | Badanie PANORAMA-1 (Pharmerit 2015c) i założenie wynikające z sugerowanego sposobu refundacji PAN | | |
| RDI dla komparatorów | | Badanie PANORAMA-1 i założenie dotyczące LEN+DEX (Pharmerit 2015c) | | |
| Dawkowanie porównywanych interwencji | Zgodnie z badaniami klinicznymi, opisem programów dla LEN i PAN oraz charakterystykami produktów leczniczych | PANORAMA-1; Dimopoulos 2007 | | |
| Przeżycie wolne od progresji | | Model Weibull'a dopasowany do wyników PANORAMA-1 (analizowana populacja) (Pharmerit 2015c) | | |
| | | | | |
| Przeżycie całkowite | | Model Weibull'a dopasowany do wyników PANORAMA-1 (analizowana populacja) (Pharmerit 2015c) | | |
| | | | | |
| Dyskontynuacja leczenia w grupie PAN+BOR+DEX | | Model wykładniczy dopasowany do wyników PANORAMA-1 (analizowana populacja) (Pharmerit 2015c) | | |
| | | | | |
| Dyskontynuacja leczenia w grupie BOR+DEX | | Model Gompertz'a dopasowany do wyników PANORAMA-1 (analizowana populacja) (Pharmerit 2015c) | | |
| | | | | |

| Parametr | Wartość analizy podstawowej | Opis ze źródłami |
|---|--|---|
| HR dla przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego dla porównania LEN+DEX vs. PAN+BOR+DEX, odpowiednio: | 1,061 i 1,075 | Pharmerit 2015b |
| HR dyskontynuacji LEN+DEX w odniesieniu do ryzyka progresji | 1,099 | Iloraz median czasu do progresji i czasu leczenia w badaniach dla LEN+DEX (Pharmerit 2015b) |
| Odsetek wykorzystania schematów kolejnych linii chemioterapii | | PANORAMA-1 (Pharmerit 2015a) i założenia dotyczące LEN+DEX (Pharmerit 2015b) |
| Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych | | PANORAMA-1 (analizowana populacja) (Pharmerit 2015a) i założenia dotyczące LEN+DEX (Pharmerit 2015b) |
| Prawdopodobieństwo konieczności hospitalizowania pacjenta z danym działaniem niepożądanym – na podstawie liczby epizodów: | | PANORAMA-1 (analizowana populacja) (Pharmerit 2015a) |
| Wagi użyteczności | <p>„Post-progression” 0,64 „Pre-progression, no Tx1” 0,72 „Dead” 0</p> | PANORAMA-1 (Pharmerit 2015a), Acaster 2013, van Agthoven 2004 i założenia dotyczące LEN+DEX (Pharmerit 2015b) |

| Parametr | Wartość analizy podstawowej | | Opis ze źródłami |
|--|-----------------------------|----------------|--|
| Koszt diagnostyki, porad ambulatoryjnych, pobytów w szpitalu, podania/wydania chemioterapeutyków, dodatkowych leków w trakcie stosowania chemioterapii BOR+DEX lub LEN+DEX | 3 550,81 PLN | | Opinia 6 ekspertów klinicznych, 20/2015/DGL, 85/2015/DGL, 79/2014/DSOZ, 48/2015/DGL, 81/2014/DSOZ, 87/2015/DGL, 88/2015/DSOZ |
| Dodatkowy koszt opieki w trakcie stosowania chemioterapii PAN+BOR+DEX | 2,50 PLN | | |
| Koszt diagnostyki, porad ambulatoryjnych, pobytów w szpitalu, podania/wydania chemioterapeutyków, dodatkowych leków po zaprzestaniu chemioterapii | 104,42 PLN | | |
| Koszt diagnostyki, porad ambulatoryjnych, pobytów w szpitalu, podania/wydania chemioterapeutyków, dodatkowych leków w trakcie stosowania chemioterapii kolejnej linii | 3 550,81 PLN | | |
| Koszt opieki końca życia (opieka paliatywna końca życia / opieka hospicyjna) | 2 915,54 PLN | | |
| Koszt leczenia działań niepożądanych | | Hospitalizacja | Brak hospitalizacji |
| | Anemia | 919,26 PLN | 17,58 PLN |
| | Oslabienie / astenia | 329,58 PLN | 17,58 PLN |
| | Biegunka | 329,90 PLN | 17,90 PLN |
| | Zmęczenie | 124,80 PLN | 0,00 PLN |
| | Hipokaliemia | 485,58 PLN | 17,58 PLN |
| | Hiponatremia | 329,58 PLN | 17,58 PLN |
| | Limfopenia | 156,00 PLN | 0,00 PLN |
| | Neutropenia | 2 810,93 PLN | 1 830,91 PLN |
| | Zapalenie płuc | 2 228,32 PLN | - |
| Małopłytkowość | 554,86 PLN | 14,06 PLN | |

Użyteczności stanów zdrowia

Oryginalny model uwzględnia wagi użyteczności określone na podstawie konwersji wyników kwestionariusza EORTC-QL30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life) wykorzystanego w ramach badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii na wagi użyteczności (indeksy EQ-5D) przy użyciu opublikowanego algorytmu [Proskorovsky 2014]. W ramach badania San-Miguel 2014 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. W AE wnioskodawcy uwzględniono ocenę jakości życia wśród pełnej populacji badania.

W ramach badania San-Miguel 2014 nie były dostępne informacje na temat jakości życia wśród pacjentów po zakończonym leczeniu, w związku z czym w modelu wagę tej użyteczności określono na podstawie wyników badania Acaster 2013. W ramach badania San-Miguel 2014 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 van Agthoven 2004. Ze względu na brak informacji na temat wagi użyteczności pacjentów stosujących schemat LEN+DEX w analizie podstawowej wagę użyteczności dla tego schematu uwzględniono na poziomie schematu BOR+DEX. W ramach analizy wrażliwości dla schematu LEN+DEX przyjęto wagę użyteczności jak dla okresu bez aktywnego leczenia (AW45).

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili przegląd systematyczny mający na celu sprawdzenie dostępności dodatkowych informacji dotyczących wag użyteczności analizowanych stanów, nieuwzględnionych w modelu oryginalnym, lecz uznali, że nie zidentyfikowano źródeł informacji, które stanowiłyby istotną alternatywę dla źródeł uwzględnionych w modelu oryginalnym. W ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości rozważono alternatywny zestaw użyteczności na podstawie wyników badania Acaster 2013.

Dyskontowanie

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

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości 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

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.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jedno oraz dwukierunkową deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości zostały przedstawione w tabeli 33. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach AE wnioskodawcy dotyczących skuteczności, kosztów oraz użyteczności.

Tabela 33. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości

| Scenariusz | Parametr | Wartość parametru |
|------------|--|-------------------------------------|
| AW1 | Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów, odpowiednio: | 0% i 0% |
| AW2 | | 5% i 5% |
| AW3 | | 5% i 0% |
| AW4 | Horyzont czasowy: | Okres obserwacji badania PANORAMA-1 |
| 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 (względna intensywność dawki) przy ocenie kosztu porównywanych schematów chemioterapii | |
| AW27 | Uwzględnij koszt z perspektywy pacjenta (maksymalny scenariusz) | |
| AW28 | Uwzględnij koszt leków na podstawie komunikatu DGL NFZ | |
| AW29 | Pomiń koszt kolejnej linii chemioterapii | |
| AW30 | Model oceny przeżycia wolnego od progresji w grupach PAN+BOR+DEX i BOR+DEX: | Weibull'a (analiza podstawowa) |
| AW31 | | Log-logistyczny |
| AW32 | | Log-normalny |

| | | |
|------|---|--|
| AW33 | | Gompertz'a |
| AW34 | | Wykładniczy |
| AW35 | | Kaplan-Meier + najlepsze dopasowanie |
| AW36 | Model oceny przeżycia całkowitego w grupach PAN+BOR+DEX i BOR+DEX: | Weibull'a (analiza podstawowa) |
| AW37 | | Log-logistyczny |
| AW38 | | Log-normalny |
| AW39 | | Gompertz'a |
| AW40 | | Wykładniczy |
| AW41 | | Kaplan-Meier + najlepsze dopasowanie |
| AW42 | | Model dyskontynuacji z leczenia w grupach PAN+BOR+DEX i BOR+DEX: |
| AW43 | Dane Kaplan-Meier | |
| AW44 | Waga użyteczności w trakcie leczenia LEN+DEX | Takie jak BOR+DEX (analiza podstawowa) |
| AW45 | | Takie jak poza leczeniem |
| AW46 | Koszt leczenia działań niepożądanych w trakcie leczenia LEN+DEX | Takie jak BOR+DEX (analiza podstawowa) |
| AW47 | | Takie jak PAN+BOR+DEX |
| AW48 | Warianty porównania PAN+BOR+DEX i LEN+DEX - oceny względnych parametrów efektywności (HRów 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 zdarzeń niepożądanych | 95% LCI |
| AW58 | | 95% UCI |
| AW59 | Wagi użyteczności uwzględnione w modelu | 95% LCI |
| AW60 | | 95% UCI |
| AW61 | HR dla PFS dla porównania PAN+BOR+DEX vs. LEN+DEX | 95% LCI |
| AW62 | | 95% UCI |
| AW63 | HR dla OS dla porównania PAN+BOR+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 (0,63 dla analizowanej linii, niezależnie od schematu; -0,04 dla kolejnej linii; bez leczenia - 0,72) | |
| AW71 | HR dla porównania LEN+DEX vs PAN+BOR+DEX = 1 (przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite) oraz brak dyskontynuacji LEN+DEX z innych powodów niż zgon czy progresja (HR = 1) | |
| AW72 | Długość stosowania PAN zgodna z projektem programu | |

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Zaprezentowane poniżej wyniki uwzględniają długość stosowania PAN zgodną z projektem programu lekowego po poprawie drobnego błędu występującego w uzupełnionej analizie wnioskodawcy, w której pacjenci mogli być leczeni przez 17 zamiast 16 trzytygodniowych cykli.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej (bez RSS/z RSS)

| Parametr | PAN+BOR+DEX | BOR+DEX | LEN+DEX |
|----------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Koszt leczenia [zł] | 566 365,02 / [] | 400 004,68 | 539 380,63 |
| Koszt inkrementalny [zł] | | 166 360,34 / [] | 26 984,39 / [] |
| Efekt [QALY] | 1,730 | 1,413 | 1,648 |
| Efekt inkrementalny [QALY] | | 0,316 | 0,082 |
| ICUR [zł/QALY] | | 526 328 / [] | 329 979 / [] |

Zgodnie z poprawionymi oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu PAN+BOR+DEX w miejsce schematu BOR+DEX oraz LEN+DEX jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania PAN+BOR+DEX vs BOR+DEX wyniósł 526 328 zł/QALY bez RSS i [] zł/QALY z RSS, a dla porównania PAN+BOR+DEX vs LEN+DEX 329 979 zł/QALY bez RSS i [] zł/QALY z RSS. Wartość ta znajduje się odpowiednio powyżej oraz poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W przypadku porównania PAN+BOR+DEX vs BOR+DEX, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi 3 339,32 zł bez RSS i [] zł z RSS. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto. W przypadku porównania PAN+BOR+DEX vs LEN+DEX wartość ta wynosi 15 312,35 zł bez RSS i [] zł z RSS i jest niższa od wnioskowanej CZN bez uwzględnienia RSS i wyższa przy uwzględnieniu RSS dla PAN.

W związku z odnalezieniem RCT wykazującym wyższość schematu PAN+BOR+DEX w porównaniu do schematu BOR+DEX (technologia aktualnie refundowana we wnioskowanym wskazaniu) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W przypadku porównania z BOR+DEX żaden ze scenariuszy nie skutkował zmianą wniosków niezależnie od uwzględnienia RSS i wnioskowana interwencja pozostawała nieopłacalna. W przypadku porównania do LEN+DEX oceniana technologia stawała się opłacalna w scenariuszach AW4, AW5, AW26, AW29, AW31, AW32, AW34, AW41, AW50, AW61, AW63, AW71 przy braku uwzględnienia RSS oraz nieopłacalna AW1, AW28, AW37, AW38, AW40, AW48, AW54, AW62, AW64, AW66 przy uwzględnieniu RSS (patrz tab. 33).

Zgodnie z probabilistyczną analizą wrażliwości prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii wynosi około 8 % w wariancie bez RSS oraz [] w wariancie z RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | Populacja została określona zgodnie z wnioskiem, jednakże zestaw użyteczności został określony na podstawie szerszej populacji. |

² 125 955 PLN/QALY

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | ? | Do grona komparatorów, które mogą zostać uwzględnione przy porównaniu kosztów i efektów zaliczono stosowanie: bortezomibu z deksametazonem oraz lenalidomidu z deksametazonem. Nie dokonano porównań ze schematami: bortezomib z deksametazonem i talidomidem oraz bendamustyna z prednizonem, co zostało uzasadnione przez brak możliwości porównania efektów klinicznych względem wnioskowanej technologii. |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | - |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | ? | W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał jedynie stosowanie technologii wnioskowanej do BOR+DEX, natomiast dane dla skuteczności LEN+DEX zostały pozyskane z nieopublikowanego raportu. |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | Horyzont 25-letni, co jest zasadne, ponieważ pozwala oszacować całkowite koszty i efekty zdrowotne porównywanych interwencji. Po tym czasie przeszło 99 % kohorty znajduje się w stanie zgon. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | - |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy. |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | Wg autorów AE wnioskodawcy: „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.” |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. |

Ograniczenia według autorów AE wnioskodawcy

„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 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: bortezomib + deksametazon + talidomid (brak możliwości porównania efektów klinicznych względem wnioskowanej technologii) i bendamustyna + prednizon (brak możliwości porównania efektów klinicznych względem wnioskowanej technologii, brak danych klinicznych);
- 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 odciążenia); 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 BOR+DEX);
- z uwagi na brak odpowiednich danych klinicznych, różnice w efektach klinicznych pomiędzy PAN+BOR+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. AE wnioskodawcy). 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 odciążenia). 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+BOR+DEX i LEN+DEX. W związku z pośrednim charakterem wyniki takiego porównania obarczone 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 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 niejawną charakter wszelkich porozumień między Ministrem Zdrowia a firmami farmaceutycznymi, nie ma możliwości jednoznacznego rozwiązania w/w kwestii."

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu w wystarczający sposób oddaje przebieg modelowanego problemu zdrowotnego.

Jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów-użyteczności, co należy uznać za właściwe postępowanie. W analizie klinicznej wykazano różnice między interwencjami, pomimo że dla porównania z LEN+DEX nie były one istotne statystycznie.

Poprawność przyjętej perspektywy, horyzontu i komparatorów podano w roz. 5.3. niniejszej AWA.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dużym ograniczeniem danych wejściowych do modelu są ceny pozostałych, poza wnioskowaną technologią, interwencji. Autorzy AE wnioskodawcy w analizie podstawowej przyjęli ceny pozostałych leków zarówno III, jak i IV linii na podstawie Obwieszczenia MZ, a w analizie wrażliwości na podstawie komunikatu DGL NFZ. Obwieszczenie MZ nie uwzględnia instrumentów dzielenia ryzyka poszczególnych produktów leczniczych, a komunikaty DGL NFZ mogą, lecz nie muszą ich uwzględniać w całości. Przy uwzględnieniu komunikatu DGL NFZ ICUR ulega zmianie, w szczególności sposób dla porównania PAN+BOR+DEX vs LEN+DEX, gdzie wzrasta prawie pięciokrotnie w porównaniu z analizą podstawową i technologia staje się nieopłacalna również w tym porównaniu. W przypadku porównania z BOR+DEX różnica w przypadku tego wariantu w porównaniu z wynikami analizy podstawowej jest nieznaczna. Należy jednak zwrócić uwagę, że wykorzystane dane są najlepszymi dostępnymi danymi i postępowanie, w którym jedno ze źródeł służy do szacowania analizy podstawowej, a drugie analizy wrażliwości należy uznać za poprawne. Koszty poszczególnych substancji czynnych powinny jednak być uwzględnione również w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Dopasowane modele do przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego oraz dyskontynuacji leczenia dla porównania PAN+BOR+DEX vs BOR+DEX zostały wybrane w nieopublikowanym raporcie na podstawie kryteriów AIC i BIC, który został dostarczony Agencji. Zgodnie z informacjami z tego raportu część pacjentów kontynuowała leczenie po 48 tygodniu, co zostało przeniesione do modelu wnioskodawcy. W tym raporcie nie podano jednak źródła dla tego stwierdzenia, jak również dostępne publikacje z badań nie potwierdzają tych danych. Z tego względu w ramach obliczeń własnych Agencji uwzględniono wariant przy uwzględnieniu maksymalnego czasu leczenia o długości 48 tygodni.

Zgodnie z danymi NFZ średnia powierzchnia ciała jest niższa niż w przypadku założeń wnioskodawcy, co może wpływać na zawyżenie kosztów bortezomibu, którego dawkowanie oparte jest na powierzchni ciała.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Autorzy AE wnioskodawcy poinformowali o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej oraz walidacji konwergencji. Walidacja wewnętrzna została przeprowadzona w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu przez systematyczne testowanie modelu, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki obliczeń oraz testowanie powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. W celu oceny konwergencji wyników AE wnioskodawcy, jej autorzy przeprowadzili przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego. Do przeglądu włączono 5 rekordów opisujących 2 badania ekonomiczne: wykorzystywany w ramach niniejszego opracowania model decyzyjny przystosowany do warunków brytyjskich oraz zestawienie modelowanych kosztów leczenia z wykorzystaniem podstawowych schematów chemioterapii stosowanej w szpiczaku mnogim w Stanach Zjednoczonych [Pharmerit 2015b, Roy 2015]. Autorzy AE wnioskodawcy nie przeprowadzili walidacji zewnętrznej, ze względu na brak zidentyfikowania opublikowanych informacji mogących do niej posłużyć. Do analizy nie załączono raportu z walidacji wewnętrznej, a przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali następujące błędy i niezgodności polegające na:

- zawyżeniu kosztu schematu PAN+BOR+DEX, gdyż przy szacowaniu kosztów tego schematu wliczono 17 cykli, zamiast 16 cykli. Zgodnie z projektem programu lekowego ww. schemat powinien być podawany przez 12 cykli, w tym 8 cykli 21-dniowych i 4 cykle 42-dniowe, co odpowiada 16 cyklom 21-dniowym (w modelu ekonomicznym cykl składał się z 21 dni). Niniejszy błąd skorygowano, a poprawione wyniki, przedstawiono w rozdziale 5.2.
- zawyżono koszty leczenia DEX w schemacie LEN+DEX, gdyż oszacowano je niezgodnie z określonym dawkowaniem. W modelu DEX podaje się w dniach 1-4. dopiero po 16. cyklu (21 dniowym), natomiast zgodnie z opisem AE wnioskodawcy oraz zadeklarowanym źródłem danych (badanie Dimopoulos 2007) takie dawkowanie powinno mieć miejsce po 4 cyklach (28 dniowych). Niniejszy błąd skorygowano, a poprawione wyniki przedstawiono w rozdziale 5.2.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Wyniki obliczeń własnych po poprawieniu nieścisłości w formułach zostały przedstawione w rozdziale 5.2.

Agencja wprowadziła również dodatkowy wariant analizy wrażliwości, który od wariantu podstawowego różni się długością podawania schematu BOR+DEX i wynosi 48 tygodni, zgodnie z opublikowanymi danymi z badania PANORAMA-1. W przypadku tego scenariusza ICUR dla porównania PAN+BOR+DEX vs BOR+DEX do poziomu 527 990 zł/QALY w wariantcie bez RSS oraz [redacted] zł/QALY w wariantcie z RSS oraz nie zmienia się dla porównania PAN+BOR+DEX vs LEN+DEX.

5.4. Komentarz Agencji

Autorzy AE wnioskodawcy odnaleźli 5 publikacji zawierających analizy ekonomiczne wnioskowanej technologii medycznej. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych analiz ekonomicznych. 2 publikacje dotyczyły modelu oryginalnego zaadaptowanego w AE wnioskodawcy, 2 tegoż modelu po konsultacjach NICE oraz jedna analiza [Roy 2015] porównująca estymowane koszty stosowania porównywanych schematów leczenia szpiczaka mnogiego zapewniające roczny okres przeżycia wolnego od progresji. Założenia i wyniki analiz ekonomicznych opartych na oryginalnym modelu są zbieżne z AE wnioskodawcy. Publikacja Roy 2015 została przeprowadzona w horyzoncie czasowym roku przeżycia wolnego od progresji. 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. Koszt uzyskania roku wolnego od progresji rósł w następującej kolejności: BOR+DEX, PAN+BOR+DEX, LEN+DEX, LEN+BOR+DEX.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet (AWB) i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Farydak (panobinostat) stosowanego 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.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy NFZ ponoszone na opiekę nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji objęcia refundacją wnioskowanej technologii („nowy scenariusz”). W scenariuszach uwzględniono opcjonalne technologie stosowane wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce takie jak: LEN+DEX, BOR+DEX, BOR+TAL+DEX. Założono, że wnioskowana technologia lekowa w przypadku jej refundacji będzie przejmować rynek najczęściej stosowanych schematów chemioterapii, proporcjonalnie do ich aktualnych udziałów (patrz tab. 35 niniejszej AWA).

Oceniana technologia lekowa ma być refundowana w ramach wnioskowanego programu lekowego (bezpłatnie dla pacjenta) i ma utworzyć nową, odrębną grupę limitową.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny wielkości populacji docelowej: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny (patrz roz. 6.1.2. i tab. 36 niniejszej AWA).

Ponadto przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano następujące parametry:

- minimalna (AW2) i maksymalna (AW3) liczebność populacji docelowej przy uwzględnieniu dolnych i górnych 95% CI dla wyników z badania kwestionariuszowego (odpowiednio [] i 509 pacjentów w 2014 r.),
- koszty jednostkowe leków na podstawie komunikatu DGL z okresu I-IX.2015 r. (AW4),
- perspektywę wspólną uwzględniającą wydatki pacjentów (AW5),
- średnie koszty porównywanych interwencji, bez kolejnych linii leczenia, oszacowane na podstawie średnich okresów stosowania schematów wg modelu ekonomicznego (AW6), przy założeniu takiej samej długości leczenia schematem BOR+TAL+DEX jak BOR+DEX,
- brak przejścia rynku LEN+DEX (AW7) przez wnioskowaną technologię, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych,
- pominięcie względnej intensywności dawki (RDI) dla porównywanych schematów leczenia (AW8),
- uwzględnienie odsetka pacjentów z monoterapią BOR w udziale rynku schematu BOR+DEX (AW9), na podstawie założenia że monoterapia stanowi jedynie modyfikację schematu i wynika z nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania DEX.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Ocenę wielkości populacji docelowej dla wnioskowanej technologii przeprowadzono w 3 równoległych wariantach:

- 1) wychodząc od zapadalności na C.90 wg ICD-10 w oparciu o dane KRN z 2013 r. (1504 osób) i przy uwzględnieniu średnich wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 6 polskich ekspertów klinicznych dotyczących odsetka szpiczaka mnogiego (C90.0) wśród nowotworów C90 ([] - średnia z opinii 2 ekspertów)³, odsetka wykorzystania BOR w trakcie życia pacjenta ze szpiczakiem mnogim ([]), odsetka pacjentów stosujących BOR z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim w danym momencie życia, u których jest możliwe zastosowanie PAN (>2 linie leczenia, również po leku immunomodulującym, brak przeciwwskazań do PAN) ([]) w ramach wariantu T1;

³ Pytanie dodatkowe zadane ekspertom uczestniczącym w badaniu ankietowym już po jego zakończeniu poprzez kontakt elektroniczny.

- 2) wychodząc od liczby pacjentów stosujących BOR w 2014 r. wg danych z pisma NFZ z dnia 11.11.2015 r. (1006 osób) i przy uwzględnieniu średnich wyników badania ankietowego wśród 6 ekspertów dotyczących odsetka pacjentów stosujących BOR z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim w danym momencie życia, u których jest możliwe zastosowanie PAN (>2 linie leczenia, również po leku immunomodulującym, brak przeciwwskazań do PAN) () w ramach wariantu T2;
- 3) wychodząc od liczby pacjentów, którzy będą stosować PAN po refundacji () zgodnie z wynikami panelu 9 ekspertów z dnia 23.09.2015 r. oraz stopnia przejścia rynku przez PAN () określonego w badaniu ankietowym wśród 6 ekspertów w ramach wariantu T3.

W ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego uwzględniono średni wynik wariantu T2 () pacjentów); w wariacie minimalnym – średni wynik wariantu T3 () pacjentów), a w wariacie maksymalnym – średni wynik wariantu T1 (297 pacjentów).

Przy oszacowaniu wielkości populacji docelowej w horyzoncie analizy uwzględniono także inne parametry (patrz tabela poniżej) określone na podstawie wyników badania kwestionariuszowego, danych KRN i NFZ.

Tabela 36. Wartości parametrów uwzględnionych w oszacowaniu wielkości populacji docelowej w horyzoncie analizy

| Parametr | wariant najbardziej prawdopodobny | wariant minimalny | wariant maksymalny |
|---|-----------------------------------|-------------------|--------------------|
| oczekiwany wzrost wykorzystania BOR w szpiczaku mnogim po zmianie jego sposobu refundacji ^{4, A} | () | () | () |
| roczny wzrost wielkości populacji docelowej ^B | 8,7% | 6,4% | 11,0% |

^A średnią z odpowiedzi 6 ekspertów uwzględniono w wariacie najbardziej prawdopodobnym, dolną wartość 95% CI – w wariacie minimalnym i górną wartość 95% CI – w wariacie maksymalnym; ^B średnią z wariantów skrajnych wykorzystano w wariacie najbardziej prawdopodobnym, wzrost zachorowań na C90 między 2013 a 2012 r. – w wariacie minimalnym, wzrost liczby pacjentów stosujących BOR w programie między 2015 a 2014 r. (z uwzględnieniem niepełnych danych dla 2015 r.) – w wariacie maksymalnym.

Technologie alternatywne wraz z odsetkiem pacjentów je stosujących określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego wśród 6 ekspertów klinicznych. Spośród nich wybrano te, które stosowano u więcej niż średnio 5% pacjentów. Pozostałe schematy pominięto, co w analizie wnioskodawcy argumentowano ich rzadkim stosowaniem w ujęciu całego kraju (wskazywane przez 1 lub 2 ekspertów – stosowane w wybranych ośrodkach). W związku z uwzględnieniem w analizie wybranych schematów odsetki pacjentów je stosujących przekonwertowano do wartości dopełniających się do 100%.

Tabela 37. Udziały w rynku schematów leczenia uwzględnionych w analizie wnioskodawcy

| Schematy | Scenariusz istniejący | Scenariusz nowy | | |
|-------------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------|--------------------|
| | | wariant najbardziej prawdopodobny | wariant minimalny | wariant maksymalny |
| PAN+BOR+DEX | () | () | () | () |
| BOR+DEX | () | () | () | () |
| BOR+TAL+DEX | () | () | () | () |
| LEN+DEX | () | () | () | () |

Na podstawie wyników modelu ekonomicznego obliczono średnie roczne koszty stosowania porównywanych interwencji oraz pozostałe koszty opieki nad pacjentem z analizowanej populacji (koszt podania leków i monitorowania leczenia koszt diagnostyki, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty stosowania kolejnych linii leczenia w przypadku niepowodzenia stosowania porównywanych interwencji, koszt opieki końca życia). Mimo, że stosowanie LEN+DEX nie jest ograniczone czasowo (wg programu lekowego leczenie to kontynuuje się do progresji choroby lub nietolerancji leku, pomimo zastosowania redukcji dawki) w analizie nie uwzględniono możliwości kontynuacji tego leczenia w kolejnych latach.

W modelu ekonomicznym nie przeprowadzono porównania wnioskowanej technologii lekowej do schematu BOR+TAL+DEX, z powodu nieodnalezienia stosownych danych klinicznych, w związku z czym przy szacowaniu średnich kosztów dla tego schematu przyjęto pewne założenia. Odsetki pacjentów leczonych w danym momencie roku, wysokość RDI, koszt działań niepożądanych, diagnostyki i monitorowania a także koszt kolejnych linii leczenia, koszt po zakończeniu chemioterapii i koszt opieki końca życia przyjęto takie same jak dla schematu BOR+DEX. Dawkowanie (w cyklach 21-dniowych od 1. do 8.: 200 mg TAL codziennie, 1,3 mg/m² BOR w dniach 1., 4., 8. i 11.; 40 mg DEX w dniach: 1.- 4.; w cyklach 42-dniowych od 9. do 12.: 200 mg TAL codziennie, 1,3 mg/m² BOR w dniach 1., 8., 15. i 22.; 40 mg DEX w dniach 1.-4. i 22.-25.) i maksymalny okres leczenia (48 tyg.) założono zgodnie z oryginalnym modelem ekonomicznym [Pharmerit 2015a, Pharmerit 2015c]. Koszt

⁴ Od 01.09.2015 r. nastąpiła zmiana sposobu finansowania substancji czynnej BOR z programu lekowego do chemioterapii.

jednostkowy podania substancji czynnej TAL obliczono na podstawie zarządzenia NFZ87/2015/DGL (0,1545 pkt) i punktu w leczeniu szpitalnym (52 zł).

W AWB wnioskodawcy podano, że uwzględniono takie same efekty BOR+TAL+DEX jak BOR+DEX, gdyż z jednej strony dodanie TAL do schematu chemioterapii BOR+DEX może poprawić obserwowane efekty zdrowotne, ale z drugiej strony istotnie pogorszyć bezpieczeństwo (brak jest danych potwierdzających przewagę pierwszego aspektu nad drugim).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji w wariantach najbardziej prawdopodobnym, a w nawiasach w wariantach skrajnych.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok | II rok | III rok |
|--|---------------|---------------|---------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | 355 (198-434) | 387 (211-482) | 420 (224-535) |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 0 | 0 | 0 |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | | | |

Poniżej przedstawiono wyniki AWB wnioskodawcy oszacowane na podstawie wyników AE wnioskodawcy, w których schemat PAN+BOR+DEX stosowano zgodnie z czasem leczenia określonym w projekcie programu lekowego.

Tabela 39. Wyniki podstawowej analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

| Kategoria kosztów [zł] | Perspektywa NFZ (bez RSS) | | | Perspektywa NFZ (z RSS) | | |
|------------------------------|---------------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------|
| | I rok | II rok | III rok | I rok | II rok | III rok |
| Scenariusz istniejący | | | | | | |
| Koszty PAN+BOR+DEX | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| • w tym koszty PAN | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Koszty BOR+DEX | 18 848 348 | 20 495 127 | 22 285 786 | 18 848 348 | 20 495 127 | 22 285 786 |
| Koszty BOR+TAL+DEX | 10 103 642 | 10 986 397 | 11 946 278 | 10 103 642 | 10 986 397 | 11 946 278 |
| Koszty LEN+DEX | 37 554 766 | 40 835 925 | 44 403 758 | 37 554 766 | 40 835 925 | 44 403 758 |
| Koszty sumaryczne | 66 506 755 | 72 317 449 | 78 635 822 | 66 506 755 | 72 317 449 | 78 635 822 |
| Scenariusz nowy | | | | | | |
| Koszty PAN+BOR+DEX | 68 841 430 | 74 856 104 | 81 396 280 | | | |
| • w tym koszty PAN | 41 592 838 | 45 226 803 | 49 178 268 | | | |
| Koszty BOR+DEX | 5 340 365 | 5 806 953 | 6 314 306 | 5 340 365 | 5 806 953 | 6 314 306 |
| Koszty BOR+TAL+DEX | 2 862 698 | 3 112 812 | 3 384 779 | 2 862 698 | 3 112 812 | 3 384 779 |
| Koszty LEN+DEX | 10 640 517 | 11 570 179 | 12 581 065 | 10 640 517 | 11 570 179 | 12 581 065 |
| Koszty sumaryczne | 87 685 011 | 95 346 048 | 103 676 430 | | | |
| Koszty inkrementalne | | | | | | |
| Koszty PAN+BOR+DEX | 68 841 430 | 74 856 104 | 81 396 280 | | | |
| • w tym koszty PAN | 41 592 838 | 45 226 803 | 49 178 268 | | | |
| Koszty BOR+DEX | -13 507 982 | -14 688 175 | -15 971 480 | -13 507 982 | -14 688 175 | -15 971 480 |
| Koszty BOR+TAL+DEX | -7 240 943 | -7 873 584 | -8 561 499 | -7 240 943 | -7 873 584 | -8 561 499 |
| Koszty LEN+DEX | -26 914 249 | -29 265 746 | -31 822 693 | -26 914 249 | -29 265 746 | -31 822 693 |
| Koszty sumaryczne | 21 178 256 | 23 028 599 | 25 040 608 | | | |

Finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii lekowej będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego na poziomie: 21,18 mln zł w I roku, 23,03 mln zł w II roku i 25,04 mln zł w III roku przy nieuwzględnieniu RSS dla PAN oraz w I roku, w II roku i w III roku przy uwzględnieniu RSS dla PAN.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | ? | Populację docelową pacjentów oszacowano na podstawie kompilacji danych z różnych źródeł. Wątpliwości wzbudza przyjęcie niektórych założeń oraz jakość i aktualność dostępnych danych (szczegółowo omówiono w roz. 6.3.1. niniejszej AWA), co wpływa na niepewność oszacowanej wielkości populacji pacjentów w horyzoncie analizy, a tym samym populacji, w której wnioskowany lek będzie finansowany ze środków publicznych. |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | Wybrano horyzont, w którym prawdopodobnie nastąpi stabilizacja ocenianego rynku leków. Jest on dłuższy od decyzji refundacyjnej (2 lata dla nowo wprowadzanego leku). Warto jednak zauważyć, że moment ustalenia równowagi na rynku jest trudny do przewidzenia. |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | - |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | ? | Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków oparto o wyniki badania kwestionariuszowego. Jednak wątpliwości wzbudza zarówno przyjęcie stałego udziału PAN+BOR+DEX w całym horyzoncie analizy, jak i wielkość przyjmowanych udziałów alternatywnych schematów (szczegółowo opisano w roz. 6.3.1.). |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | NIE | W AWB wybrano 3 schematy leczenia (BOR+DEX, LEN+DEX, BOR+TAL+DEX). W AKL wnioskodawcy uwzględniono także bendamustynę w skojarzeniu z prednizonem (BEN+PRE). Natomiast w AE wnioskodawcy porównano wnioskowaną technologię do 2 schematów (BOR+DEX, LEN+DEX), dla których odnaleziono dane kliniczne. W AWB pominięto BEN+PRE, gdyż schemat ten nie spełniał przyjętych kryteriów wyboru (wg obliczeń wnioskodawcy, na podstawie wyników badania kwestionariuszowego jest on stosowany u 5% pacjentów – wskazał go 1 ekspert). |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | ? | Wnioskowany lek nie jest aktualnie refundowany, natomiast dane uzyskane od NFZ nie pozwalają na odniesienie się do jego przyszłej sprzedaży. Na podstawie danych NFZ można m.in. stwierdzić, że liczba populacji docelowej w horyzoncie analizy jest najprawdopodobniej niedoszacowana (szczegóły podano w roz. 6.3.1.). |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | NIE | Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały większe zużycie produktu leczniczego Farydak niż to zadeklarowane we wniosku refundacyjnym. Ponadto analizę wykonano w 3-letnim horyzoncie czasowym, natomiast wnioskodawca określił dostawę leku na 2 lata (zgodnie z ew. decyzją refundacyjną). |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Lek ma być stosowany w ramach programu lekowego. |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione? | ? | Wnioskowany lek nie spełnia zapisu art. 15 ust 3 pkt. 1 odnoszącego się do utworzenia nowej grupy limitowej, o którą wnioskuje podmiot odpowiedzialny. Jednak lek nie spełnia także zapisu art. 15 ust. 2, mówiącego o kwalifikacji do już istniejącej grupy, gdyż aktualnie w ramach programu lekowego nie jest finansowana ze środków publicznych żadna substancja czynna o takiej samej nazwie międzynarodowej, albo innej nazwie, ale o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania. Wnioskodawca twierdzi także, że nie |
| | | zachodzą okoliczności z art. 15 ust 3 pkt 2, gdyż w porównaniu z BOR+DEX wykazano dodatkowy efekt dodania PAN do niniejszego schematu oraz „nie ma możliwości wiarygodnego stwierdzenia równoważności klinicznej wnioskowanej technologii” w porównaniu do LEN+DEX. |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Przeprowadzono analizę skrajną i jednokierunkową analizę wrażliwości. |

Ograniczenia wnioskodawcy

„Ze względu na brak opublikowanych informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w ramach niniejszej analizy dane wejściowe dotyczące kosztów określono na podstawie wyników modelu opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym większość ograniczeń modelu ekonomicznego dotyczy również niniejszego opracowania.

Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet. Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych z Polski.

Zastosowana metoda oceny wielkości populacji wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wdrożono ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych w warunkach polskich.

Ze względu na ograniczenia dostępnych informacji, w ramach analizy przyjęto szereg konserwatywnych założeń maksymalizujących dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego związane z realizacją proponowanego programu lekowego. Wykorzystanie średnich rocznych kosztów opieki nad pacjentem z analizowanej populacji na podstawie wyników modelu ekonomicznego dla pierwszego roku może zawyżać dodatkowe nakłady finansowe związane z wprowadzeniem wnioskowanej technologii do praktyki klinicznej (nawet o ██████ w wariancie z RSS i 10% w wariancie bez RSS jak wykazano w ramach analizy wrażliwości) poprzez pominięcie kontynuacji stosowania schematu LEN+DEX w kolejnych latach. Niemniej jednak brak informacji na temat struktury analizowanej populacji oraz niski udział innych kategorii kosztowych niż koszt panobinostatu w inkrementalnych zmianach netto całkowitych wydatków z budżetu NFZ świadczy, że w/w ograniczenie nie ma istotnego wpływu na wyniki niniejszej analizy.

Szczególną kwestią są informacje na temat rzeczywistych kosztów stosowania leków refundowanych w analizowanym wskazaniu. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że jeżeli informacje przedstawione w komunikacie DGL NFZ obrazują realny koszt stosowania lenalidomidu z perspektywy płatnika publicznego, wówczas istotnie, ponieważ aż o 23% w wariancie bez RSS i ██████ w wariancie z RSS, wzrastają dodatkowe nakłady finansowe związane z realizacją proponowanego programu lekowego. Niemniej jednak z uwagi na niejawni charakter wszelkich porozumień między Ministrem Zdrowia a firmami farmaceutycznymi, nie ma możliwości jednoznacznego rozwiązania w/w kwestii.”

W analizie podstawowej „przedstawiona metoda oceny zużycia zasobów i kosztów z estymacją rocznego kosztu leczenia w przeliczeniu na 1 pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem danego schematu (w modelu opisana jako wariant 2.) cechuje się ograniczeniem polegającym na braku uwzględnienia kosztu LEN+DEX generowanego przez pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich (stosowanie LEN+DEX nie jest ograniczone czasowo jak pozostałe z uwzględnionych schematów chemioterapii).”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W modelu finansowym wnioskodawcy odnaleziono następujące błędy i niezgodności polegające na:

- zawyżeniu kosztu schematu PAN+BOR+DEX, gdyż przy szacowaniu rocznych kosztów tego schematu wliczono 17 cykli, zamiast 16 cykli. Zgodnie z projektem programu lekowego ww. schemat powinien być podawany przez 12 cykli, w tym 8 cykli 21-dniowych i 4 cykle 42-dniowe, co odpowiada 16 cyklom 21-dniowym (w modelu ekonomicznym cykl składał się z 21 dni). Niniejszy błąd skorygowano, a poprawione wyniki, przedstawiono w obliczeniach własnych Agencji (patrz roz. 6.3.3. niniejszej AWA).
- zawyżono koszty leczenia DEX w schemacie LEN+DEX, gdyż oszacowano je niezgodnie z określonym dawkowaniem. W modelu DEX podaje się w dniach 1-4. dopiero po 16. cyklu (21 dniowym), natomiast zgodnie z opisem AWB wnioskodawcy oraz zadeklarowanym źródłem danych (badanie Dimopoulos 2007) takie dawkowanie powinno mieć miejsce po 4 cyklach (28 dniowych). Niniejszy błąd skorygowano, a poprawione wyniki, przedstawiono w obliczeniach własnych Agencji (patrz roz. 6.3.3. niniejszej AWA).
- zaniżono koszty schematu BOR+TAL+DEX na cykl, gdyż oszacowano je na podstawie 7 dniowego zużycia leków, a nie jak przyjęto dla 21 dni. Niniejszy błąd skorygowano, a poprawione wyniki, przedstawiono w obliczeniach własnych Agencji (patrz roz. 6.3.3. niniejszej AWA).

- pomimo że w AWB wnioskodawcy podano, że zarówno BOR+DEX, jak i BOR+TAL+DEX podawane są przez maksymalny okres leczenia 48 tygodni (16 cykli 21-dniowych), w modelu naliczono koszty także po tym czasie, co zawyżało koszty tych schematów. Niniejszy błąd skorygowano, a poprawione wyniki, przedstawiono w obliczeniach własnych Agencji (patrz roz. 6.3.3. niniejszej AWA).

Model finansowy wnioskodawcy oparto o roczne koszty oszacowane na podstawie wyników modelu ekonomicznego, w związku z czym wszelkie ograniczenia tych obliczeń mają zastosowanie w niniejszej analizie.

Oszacowana liczebność populacji docelowej w 3-letnim horyzoncie czasowym analizy prawdopodobnie nie będzie odpowiadać jej rzeczywistym wielkościom. Przyjęte założenia oraz jakość wykorzystanych danych w analizie wnioskodawcy wpływały na zaniżenie oszacowanej wielkości populacji pacjentów.

Do jej obliczeń w wariancie maksymalnym wykorzystano m.in. dostępne dane epidemiologiczne z KRN. Warto zauważyć, że pochodziły one z 2013 r., a autorzy AWB wnioskodawcy przyjęli tę wartość jako odpowiadającą 2014 r., bez żadnego uzasadnienia dla takiego postępowania. Roczny przyrost pacjentów w analizowanej populacji w wariancie minimalnym, a także w wariancie najbardziej prawdopodobnym oszacowano również na podstawie danych z KRN z okresu 2013 r. i 2012 r. Ponadto w analizie wnioskodawcy założono stały przyrost pacjentów w analizowanym okresie, co jest uproszczeniem, gdyż według KRN zachorowalność na szpiczaka mnogiego w Polsce wzrasta od początku lat 90. Dodatkowo jak wskazano w polskiej wytycznej PGSz 2015 dane KRN są najprawdopodobniej niedoszacowane.

Z kolei roczny przyrost pacjentów z populacji docelowej w wariancie maksymalnym, a tym samym najbardziej prawdopodobnym oszacowano na podstawie danych NFZ jako wzrost między liczbą pacjentów ze szpiczakiem mnogim stosujących BOR w 2015 i 2014 r. Warto zauważyć, że w niniejszych obliczeniach posłużono się niepełnymi danymi za 2015 r. do 01.09., z uwagi na fakt, że BOR zmienił sposób finansowania z programu lekowego na chemioterapię. Tym samym przyjęcie takiego postępowania nie oddaje pełnego rocznego przyrostu pacjentów w tej populacji. Wg opinii przedstawiciela organizacji pacjentów wartość ta wynosi średnio 11,8% (zakres: 11,67-12%) i jest wyższa niż ta uwzględniona w analizie wnioskodawcy nawet w wariancie maksymalnym (por. tab. 35). W analizie wnioskodawcy uwzględniono także wzrost rozpowszechnienia BOR z powodu zmiany jego sposobu refundacji. Wartość tego parametru wyznaczono na podstawie badania ankietowego wśród 6 ekspertów (por. tab. 35), jednak była ona dużo niższa niż ta oszacowana wg danych NFZ i która wyniosła 30,1%.

W związku z niepewnością uwzględnionych w analizie wnioskodawcy wartości zarówno dla rocznego przyrostu pacjentów, jak i wzrostu rozpowszechnienia BOR, alternatywne ich wartości wykorzystano w obliczeniach własnych Agencji (patrz roz. 6.3.3.).

W oszacowaniu populacji we wszystkich 3 wariantach wykorzystano średnie z odpowiedzi ekspertów z badania kwestionariuszowego, co może również wpływać na niewłaściwą wielkość oszacowanej populacji docelowej w wariantach skrajnych. Warto jednak zauważyć, że w analizie wrażliwości (AW 2 i AW3), w której testowano wielkość populacji docelowej wykorzystano dolne i górne 95% CI dla wartości wskazanych w badaniu kwestionariuszowym, co powinno kompensować ww. niepewność.

Niepewne są także założenia dotyczące momentu osiągnięcia stabilizacji na rynku przez PAN oraz wielkości przejmowania rynku schematów alternatywnych, aktualnie stosowanych we wnioskowanej populacji.

Na podstawie wyników z badania kwestionariuszowego, założono że schemat zawierający PAN przejmie taką samą wielkość rynku innych, aktualnie stosowanych schematów w ocenianej populacji w każdym roku analizy. Takie podejście jest zastanawiające, ponieważ w analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, ze względu na mającą nastąpić w tym czasie stabilizację wnioskowanej technologii na rynku, natomiast według założeń wnioskodawcy PAN osiąga stabilizując już w pierwszym roku refundacji i jego udział w rynku nie zmienia się w kolejnych latach horyzontu. Takie podejście w opinii analityków jest mało prawdopodobne. Warto zauważyć, że według opinii przedstawiciela organizacji reprezentującej pacjentów PAN, po objęciu go refundacją, będzie stosowany u mniejszego odsetka pacjentów, czyli 30-42%, niż ten założony w analizie wnioskodawcy (por. tab. 36), co wpłynęłoby na zmniejszenie wydatków NFZ.

Ponadto jak wskazało najwięcej ekspertów z badania kwestionariuszowego wnioskodawcy PAN+BOR+DEX będzie zastępował najczęściej BOR+DEX (4 ekspertów), a także BOR+TAL+DEX, BOR w monoterapii lub BEN+PRE (schemat nieuwzględniony w analizie) (po 1 ekspercie). Natomiast według założeń modelu finansowego wnioskodawcy schemat zawierający PAN przejmował uwzględnione w analizie alternatywne schematy, proporcjonalnie do ich aktualnego stosowania. Tym samym w wariancie najbardziej prawdopodobnym w największym stopniu przejmował rynek LEN+DEX () i BOR+DEX () i trochę mniej rynku BOR+TAL+DEX (). Takie podejście nie znajduje odzwierciedlenia w przedstawionych danych z badania ankietowego. Warto jednak zauważyć, że wrażliwości te osobno testowano w analizie wrażliwości (patrz. AW 7 i AW9).

W analizie wnioskodawcy do oszacowania zużycia BOR wykorzystano średnią powierzchnię ciała przyjętą wg przeprowadzonej ankiety wśród 6 ekspertów klinicznych oraz badania PANORAMA-1 (). Parametr ten jest wyższy niż ten oszacowany na podstawie danych NFZ – liczba pacjentów stosujących BOR – 1,71 m².

Uwzględnienie wartości oszacowanej na podstawie danych NFZ spowodowałoby mniejsze zużycie BOR, a tym samym niewielki spadek wydatków NFZ w związku z refundacją wnioskowanej technologii (0,42% w porównaniu z wynikami analizy podstawowej oszacowanymi przez analityka Agencji, przedstawionymi w roz. 6.3.3. niniejszej AWA).

Dane kosztowe zastosowane w modelu wnioskodawcy są w większości aktualne na dzień opracowywania niniejszej AWA. Po dacie złożenia przedmiotowego wniosku ukazał się komunikat DGL za okres I-XII.2015 r. (z dnia 21.06.2016 r.), z którego pochodzi liczba opakowań wg której ważono koszt jednostkowy substancji czynnych. Ponadto wg wykazu leków refundowanych, obowiązującego na dzień 1.07.2016 r., usunięto 1 produkt leczniczy zawierający dokсорubicynę, co nieznacznie zwiększyło koszt jednostkowy dokсорubicyny, wprowadzono 3 nowe produkty lecznicze bortezomibu, co jednak nie wpłynęło na średni koszt jednostkowy tej substancji czynnej, usunięto 3 produkty lecznicze zawierające kwas zoledronowy, a pozostałe produkty zawierające tę substancję czynną zmieniły cenę, co spowodowało niewielki spadek kosztu jednostkowego oraz obniżono cenę produktu leczniczego Neulasta. Aktualizacja niniejszych danych nie miała wpływu na ostateczne wyniki analizy, powodowała natomiast nieznaczny wzrost (nieprzekraczający 1%) całkowitych kosztów zarówno w scenariuszu aktualnym, jak i nowym.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy

| Wariant | | Perspektywa NFZ (bez RSS) | | | Perspektywa NFZ (z RSS) | | |
|--|--|---------------------------|------------|------------|-------------------------|--------|---------|
| | | I rok | II rok | III rok | I rok | II rok | III rok |
| Całkowite koszty inkrementalne [zł] z perspektywy NFZ (chyba że poniżej wskazano inaczej) | | | | | | | |
| AW1 | analiza podstawowa | 21 178 256 | 23 028 599 | 25 040 608 | | | |
| | minimalny | 7 207 139 | 7 671 293 | 8 165 339 | | | |
| | maksymalny | 33 358 671 | 37 039 399 | 41 126 251 | | | |
| AW2 | minimalna wielkość populacji docelowej [*] | 8 311 197 | 9 037 346 | 9 826 939 | | | |
| AW3 | maksymalna wielkość populacji docelowej ^{**} | 39 106 457 | 42 523 187 | 46 238 437 | | | |
| AW4 | koszty jednostkowe leków wg DGL NFZ | 26 144 828 | 28 429 101 | 30 912 951 | | | |
| AW5 | perspektywa wspólna | 21 132 577 | 22 978 930 | 24 986 599 | | | |
| AW6 | średnie koszty terapii wg średniego okresu ich stosowania (bez kolejnych linii leczenia) | 18 529 270 | 20 148 172 | 21 908 517 | | | |
| AW7 | brak przejęcia pacjentów stosujących LEN+DEX | 21 615 031 | 23 503 536 | 25 557 039 | | | |
| AW8 | brak uwzględnienia RDI porównywanych terapii | 18 928 260 | 20 582 022 | 22 380 273 | | | |
| AW9 | uwzględnienie % monoterapii BOR w % udziale BOR+DEX | 21 968 567 | 23 887 960 | 25 975 051 | | | |

* [redacted] osób w kolejnych 3 latach analizy, ** 656, 714 i 776 osób w kolejnych 3 latach analizy.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, podobnie jak w analizie podstawowej, że refundacja wnioskowanej technologii lekowej będzie związana z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego. Największy wpływ na wyniki w porównaniu z analizą podstawową miała wielkość populacji docelowej w wariantach minimalnym (patrz tab. 35) i AW3, w której testowano maksymalną wielkość populacji docelowej (testowane liczby pacjentów podano pod tabelą 40). Uwzględnienie jej alternatywnych wielkości powodowało dodatkowe nakłady NFZ w wysokości od 7,21 do 39,11 mln zł w I roku, od 7,67 do 42,52 mln zł w II roku, od 8,16 do 46,24 mln zł w III roku przy nieuwzględnieniu RSS dla PAN oraz od [redacted] w I roku, od [redacted] zł w II roku, od [redacted] w III roku przy uwzględnieniu RSS dla PAN.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z odnalezieniem w modelu finansowym wnioskodawcy błędów (opisanych w roz. 6.3.1. niniejszej AWA) w Agencji dokonano ich korekty, a poniżej przedstawiono wyniki końcowe analizy.

Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej po korekcie odnalezionych błędów: oszacowania analityka Agencji

| Wariant | Perspektywa NFZ (bez RSS) | | | Perspektywa NFZ (z RSS) | | |
|--|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|--------|---------|
| | I rok | II rok | III rok | I rok | II rok | III rok |
| Całkowite koszty inkrementalne [zł] z perspektywy NFZ | | | | | | |
| Analiza podstawowa wnioskodawcy | 21 178 256 | 23 028 599 | 25 040 608 | | | |
| Podawanie PAN+BOR+DEX zgodnie z projektem programu lekowego (16 cykli) | 20 008 433 | 21 756 569 | 23 657 440 | | | |
| Dawkowanie DEX w schemacie LEN+DEX zgodnie z opisem AWB wnioskodawcy | 21 303 184 | 23 164 443 | 25 188 320 | | | |
| Koszt BOR+TAL+DEX na 21 dniowy cykl | 19 767 667 | 21 494 767 | 23 372 765 | | | |
| BOR+TAL+DEX i BOR+DEX podawane przez 48 tyg. | 21 225 064 | 23 079 497 | 25 095 952 | | | |
| Poprawiona analiza podstawowa z uwzględnieniem wszystkich ww. nieprawidłowości | 18 771 510 | 20 411 576 | 22 194 935 | | | |
| Wariant dodatkowy: poprawiona analiza z uwzględnieniem wszystkich ww. nieprawidłowości, z wyjątkiem ograniczenia podawania BOR+TAL+DEX i BOR+DEX do 48 tyg.* | 18 722 772 | 20 358 581 | 22 137 309 | | | |

*BOR, TAL i DEX nie mają w warunkach refundacyjnych odgórnie wskazanego okresu ich stosowania, jednak zgodnie z założeniem wnioskodawcy dla LEN+DEX, dla ww. schematów także nie uwzględniono możliwości ich kontynuacji w kolejnych latach, co stanowi ograniczenie tych oszacowań.

Poprawione koszty inkrementalne związane z finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii lekowej zmniejszyły się o 11,36% (wg wariantu dodatkowego o 11,59%, biorąc pod uwagę ograniczenie tego wyliczenia) w każdym roku analizy w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy.

Na niniejszy spadek w największym stopniu wpłynęło poprawne wyliczenie: kosztu BOR+TAL+DEX na cykl (spadek o -6,66%), co było związane ze wzrostem kosztów tego schematu w scenariuszu aktualnym i nowym, a tym samym z uzyskaniem większych oszczędności (wzrost o 19,48%), a także kosztu PAN+BOR+DEX (spadek o 5,52%), co było związane z mniejszymi dodatkowymi kosztami tego schematu (spadek o 1,70%). Natomiast w nieznacznym stopniu wpłynęło prawidłowe wyliczenie: kosztów DEX w schemacie LEN+DEX (wzrost o 0,59%), co spowodowało zmniejszenie kosztów tego schematu zarówno w scenariuszu aktualnym, jak i nowym, a tym samym uzyskanie mniejszych oszczędności związanych z tym schematem oraz innymi schematami (w związku ze spadkiem kosztów LEN+DEX stosowanego w IV linii), a także kosztów BOR+DEX i BOR+TAL+DEX stosowanych przez 48 tygodni (wzrost o 0,22%), co wiązało się z mniejszymi kosztami tych schematów w scenariuszu aktualnym i nowym, a tym samym mniejszymi oszczędnościami wynikającymi z tych terapii.

W związku z niepewnością zastosowanych w analizie wnioskodawcy wartości niektórych parametrów przeprowadzono obliczenia własne. W niniejszych oszacowaniach wykorzystano wartości wyliczone na podstawie informacji pozyskanych od NFZ – wzrost rozpowszechnienia BOR: 30,1% oraz stowarzyszenia pacjentów – roczny przyrost pacjentów w populacji docelowej: 11,8%.

Przy uwzględnieniu ww. parametrów liczba pacjentów z populacji docelowej wzrosła do 448, 501 i 560, a liczba pacjentów, u których będzie refundowany PAN+BOR+DEX wyniosła: [] w kolejnych latach analizy.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania analityka Agencji

| Całkowite koszty inkrementalne [zł] z perspektywy NFZ | Perspektywa NFZ (bez RSS) | | | Perspektywa NFZ (z RSS) | | |
|---|---------------------------|------------|------------|-------------------------|--------|---------|
| | I rok | II rok | III rok | I rok | II rok | III rok |
| Poprawiona analiza podstawowa z uwzględnieniem większego rozpowszechnienia BOR | 22 390 045 | 24 346 263 | 26 473 395 | | | |
| Poprawiona analiza podstawowa z uwzględnieniem większego rozpowszechnienia BOR i rocznego przyrostu pacjentów | 23 669 217 | 26 462 185 | 29 584 723 | | | |

Uwzględnienie w poprawionej analizie wnioskodawcy wyższych wartości dla rozpowszechnienia BOR i rocznego przyrostu populacji spowodowało wzrost dodatkowych kosztów NFZ w związku z finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii lekowej o 26,09% w porównaniu do wyników poprawionej analizy. W niniejszym wzroście większy udział miało zastosowanie większego rozpowszechnienia BOR (wzrost wydatków o 19,28%).

6.4. Komentarz Agencji

Liczbę pacjentów w populacji docelowej dla produktu leczniczego Farydak w rekomendacji francuskiej, szwajcarskiej i niemieckiej oszacowano na odpowiednio: 1 300, 75 i 2 135 (zakres: 2115-2154), przy czym IQWiG zaznaczył, że populacja jest z wysokim prawdopodobieństwem niedoszacowana. W dwóch dokumentach są to wartości wyższe niż te uwzględnione w analizie wnioskodawcy, natomiast w jednym przypadku – niższe. Niniejsze różnice mogą wynikać głównie z innej liczby obywateli w tych krajach, co przekłada się na różnice w chorobowości.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że uwzględnienie sugerowanego sposobu finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych będzie związane z dodatkowymi nakładami finansowymi z perspektywy płatnika publicznego, niezależnie od realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu objęciu refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat) stosowanego 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.

Analizę wykonano z perspektywy NFZ w horyzoncie czasowym trzech pierwszych lat finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Zaproponowane rozwiązanie polega na objęciu refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu cen tych leków zapewniających co najmniej 25% redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczanego na refundację cen leków oryginalnych. Poziom redukcji ustalono w stopniu analogicznym do tej obowiązującej dla pierwszych odpowiedników w grupie limitowej zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt. 1 ustawy o refundacji. Do analizy wybrano te leki, dla których kończył się okres ochrony patentowej, tj.: etanercept (produkt oryginalny Enabrel), paliwizumab (produkt oryginalny Synagis), cynakalcet (produkt oryginalny Mimpara), pemetreksed (produkt oryginalny Alimta). W analizie uwzględniono wprowadzenie leków biopodobnych i odpowiedników generycznych do pierwszego obwieszczenia MZ, opublikowanego w okresie wyprzedzającym o ≥ 3 miesiące moment zakończenia ochrony leków oryginalnych (uwzględniono potencjalne opóźnienie wynikające z procesów administracyjnych), nie wcześniej niż 1.03.2016 r.

W obliczeniach wykorzystano dane NFZ z komunikatu DGL za okres I-IX 2015 r., które ekstrapolowano na cały rok, przy uwzględnieniu stałego zużycia leków. Założono stałe w horyzoncie czasowym wykorzystanie wspomnianych produktów leczniczych (brak wzrostu rynku sprzedaży, co wiąże się z konserwatywnym podejściem).

Według oszacowań analizy wnioskodawcy realizacja zaproponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli uzyskać oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości:

- 31,26 mln PLN w 2016 roku,
- 37,28 mln PLN w 2017 roku,
- 37,28 mln PLN w 2018 roku, tj. 105,82 mln PLN w horyzoncie analizy wpływu na budżet.

Uzyskanie ww. oszczędności kompensuje dodatkowe nakłady finansowe związane z finansowaniem wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych.

Warto zauważyć, że zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z dnia 29.06.2016 r. są już refundowane odpowiedniki dla produktu leczniczego Mimpara, Embrel i Alimta, a ich wprowadzenie spowodowało większe obniżenie cen leków oryginalnych niż przyjęto w niniejszej analizie (o 25-36%). Ponadto opublikowano aktualniejsze dane NFZ z dnia 21.06.2015 r. za cały 2015 r., z których wynika, że wartości refundacji dla rozpatrywanych substancji czynnych były wyższe (łącznie o 9%) od tych prognozowanych w przedmiotowej analizie.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany projekt programu lekowego jest nowo utworzonym programem. Do jego zapisów proponuje się dodać:

- w części dotyczącej badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu:
 - RTG klatki piersiowej w ramach badań przy kwalifikacji, aby wykluczyć ostrą rozlaną naciekową chorobę płuc i osierdzia, która stanowi kryterium niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo.
 - oznaczanie stężenia hormonów (np. wolnej T4 i TSH), aby umożliwić monitorowanie czynności tarczycy i przysadki. Jak wskazano w ChPL Farydak w badaniu D2308 u pacjentów otrzymujących PAN+BOR+DEX zgłaszano łagodną niedoczynność tarczycy, dlatego należy nadzorować pacjenta w tym kierunku.
 - wartość stężenia białka monoklonalnego, jaką należy osiągnąć, w ramach badań przy kwalifikacji.
 - dwukrotne wykonywanie pomiaru białka monoklonalnego, zgodnie z PGSz 2015 takie postępowanie jest zalecane, aby stwierdzić nawrót choroby.
 - oznaczanie stężenia elektrolitów we krwi (zwłaszcza potasu, magnezu i fosforu), szczególnie u pacjentów z ciężkim działaniem niepożądanym dotyczącym układu pokarmowego, które wg ChPL Farydak należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia i okresowo kontrolować.
 - monitorowanie w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń zgodnie z ChPL Farydak.
- w kryteriach niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:
 - definicję schyłkowej choroby nerek (tj. wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) <15 ml/min/1,73m²).
 - czynne zakażenia (raportowano ciężkie przypadki, które były przyczyną zgonu, np. zapalenie płuc prowadzące do posocznicy lub niewydolności oddechowej czy wielonarządowej) wg ChPL Farydak.
 - ciężkie zaburzenia czynności wątroby (brak doświadczenia i danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w tej populacji) na podstawie ChPL Farydak.
- w części dotyczącej kryteriów zakończenia udziału w programie:
 - definicję progresji choroby.

Warte rozważenia byłoby dodanie w badaniach diagnostycznych pomiaru stężenia wolnych łańcuchów lekkich (niezwiązanych z łańcuchem ciężkim) w surowicy (*Free Light Chains; FLC*) przy użyciu metody nefelometrycznej opartej na poliklonalnych przeciwciałach (*Binding Site, UK*), co jest zalecanym badaniem wg PGSz 2015, zarówno w diagnostyce wstępnej, jak i podczas oceny skuteczności leczenia przeciwszciczkowego. Metoda ta jest znacznie czulsza w porównaniu z immunofiksacją, przez co weryfikuje większość przypadków szpiczaka niewydzielającego i umożliwia dokładną ocenę remisji choroby.

Ponadto dobrze byłoby ujednoczyć określaną ciężkość działań niepożądanych, gdyż w kryteriach niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo stosuje się cyfry arabskie, a w kryteriach zakończenia udziału w programie – rzymskie.

Chcąc odpowiedzieć na dodatkowe pytania z pisma zlecającego (patrz roz. 2.1. niniejszej AWA) zestawiono je z dostępnymi dowodami naukowymi.

- 1) W ramach propozycji kryteriów zakończenia leczenia w programie (innych niż progresja choroby), w badaniach PANORAMA1 i PANORAMA2 głównymi powodami zakończenia leczenia, oprócz progresji, były zdarzenia niepożądane, wycofanie zgody przez pacjenta, zgon, rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej, zakończenie badania czy inne, nieokreślone w publikacji. Na stronie clinicaltrials.gov dla badania PANORAMA-1 odnaleziono inne, niż podane powyżej, powody nieukończenia badania takie jak: nieprawidłowe wyniki testowanej procedury, problemy z podaniem leków, zaburzenia w protokole leczenia, nieleczenie czy utrata z obserwacji. Według ChPL Farydak leczenie tym produktem należy przerwać na stałe w przypadku uporczywych ciężkich działań niepożądanych (np. biegunki) lub jeśli wartość QTcF kiedykolwiek przekroczy 500 msec. Zakończenie leczenia można także rozważyć, jeśli neutropenia nie ulegnie poprawie pomimo modyfikacji dawkowania i (lub) włączenia terapii czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów zgodnie z lokalną praktyką medyczną i odpowiednimi wytycznymi i (lub) w sytuacji ciężkich zakażeń wtórnych. Przerwanie lub zakończenie podawania produktu leczniczego Farydak można również rozważyć w przypadku rozpoznania zakażenia.
- 2) W ramach weryfikacji „zasadności uwzględnienia uwagi zaproponowanej przez jednego z ekspertów, dotyczącej wykreślenia z kryteriów kwalifikacji do programu sformułowania dotyczącego braku oporności

na leczenie BOR w ostatniej linii leczenia (uzasadnienie: wykazano, że PAN działa synergistycznie z BOR, a dzięki komplementarnym mechanizmom działania obu preparatów oczekuje się zmniejszenia ryzyka rozwoju oporności na BOR lub przywrócenie wrażliwości w przypadku istniejącej oporności)". W randomizowanym badaniu rejestracyjnym PANORAMA1 pacjenci z opornością na BOR (w dowolnej linii leczenia) nie byli włączani do niego, ze względu na spełnienie kryterium wykluczenia. Natomiast w jednoramiennym badaniu PANORAMA2 jednym z kryteriów włączenia do niego była obecność nawrotowego szpiczaka mnogiego opornego na BOR (progresja musiała nastąpić w trakcie lub w przeciągu 60 dni po otrzymaniu ostatniej terapii z BOR). Wyniki z tego badania podano w roz. 4.2.1. niniejszej AWA. Jednocześnie w przedklinicznym badaniu Catley 2006 potwierdzono potencjalną kliniczną korzyść ze skojarzenia inhibitora HDAC (PAN) z inhibitorami proteasomu (BOR) i pozwolono zrozumieć mechanizm synergistycznego działania przeciwszpiczakowego BOR w skojarzeniu z PAN. W badaniu tym wykazano *in vitro* synergistyczną cytotoksyczność skojarzenia PAN+BOR przeciwko komórkom szpiczakowym, które były wrażliwe i odporne na DEX, podobnie jak przeciwko komórkom nowozdiagnozowanych pacjentów.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Farydak (panobinostat) we wskazaniu: oporny lub nawrotowy szpiczak mnogi przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14 lipca 2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: panobinostat. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, w których zwrócono uwagę na skuteczność wnioskowanej technologii i/lub jej opłacalność przy zastosowaniu RSS lub status leku sierocego. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Farydak (panobinostat)

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------|--|---|
| NICE 2016b | w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali ≥ 2 wcześniejsze schematy, w tym bortezomib i lek immunomodulujący | Panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest rekomendowany do refundacji , w obrębie dopuszczenia do obrotu, jako opcja leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim, tj. dorosłych pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 schematy leczenia, w tym bortezomib i lek immunomodulujący, kiedy firma farmaceutyczna dostarczy lek z rabatem uzgodnionym w ramach Patient Access Scheme (PAS). Uznano, że wyniki badania PANORAMA-1 zastosowane w analizie podgrupy post-hoc wykazały, że panobinostat z bortezomibem i deksametazonem były klinicznie skuteczniejsze niż bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem na podstawie wstępnych i końcowych danych dotyczących przeżycia całkowitego. Pomimo ograniczeń porównania pośredniego uznano, że wyniki dotyczące ryzyka względnego sugerują podobny poziom klinicznej skuteczności wnioskowanej technologii z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem. Biorąc pod uwagę wszystkie nowe dostępne dowody na temat kosztowej-efektywności dla tego porównania, ze zaktualizowanym PAS, zaakceptowano ICER, który prawdopodobnie nie będzie wyższy od 25 000 QALY/£, a więc będzie mieścił się w zakresie normalnie uznawanym za opłacalny (20 000-30 000 QALY/£). |
| SMC 2016 | w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali ≥ 2 wcześniejsze schematy, w tym bortezomib i lek immunomodulujący | Produkt leczniczy Farydak (panobinostat) 10, 15 i 20 mg zaakceptowano do stosowania w obrębie szkockiego NHS, biorąc pod uwagę, że jest to lek sierocy i stosuje się go w końcowym etapie życia. U pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem był związany z istnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem. Efekt leczenia schematu zawierającego panobinostat w oparciu o PFS był większy w podgrupie pacjentów reprezentujących zarejestrowane wskazanie. SMC radzi uwzględnić korzyść z PAS, która poprawi kosztową efektywność panobinostatu. Rekomendacja jest uzależniona od ciągłej dostępności PAS w szkockim NHS lub zalecanej ceny detalicznej, która jest równa lub niższa. |
| HAS 2016 | w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali ≥ 2 wcześniejsze schematy, w tym bortezomib i lek immunomodulujący | Produkt leczniczy Farydak (panobinostat) 10, 15 i 20 mg jest rekomendowany do umieszczenia na liście leków refundowanych w ramach ubezpieczenia społecznego na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalnictwie we wnioskowanym wskazaniu i dawkowaniu. Zaproponowana stawka zwrotu: 30%. Rzeczywistą korzyść (SMR) określono jako umiarkowaną. W ramach poprawy rzeczywistej korzyści (ASMR) uznano, że z uwagi na wysoką toksyczność w protokole leczenia w badaniu klinicznym oraz brak dostępności do przekonujących danych dotyczących skuteczności produkt leczniczy Farydak w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem nie dostarcza żadnej poprawy (ASMR V) u dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|--------------------------|-----------|--|
| G-BA 2016, IQWiG 2015 | | G-BA dodała do leków refundowanych panobinostat we wnioskowanym wskazaniu. Wzięła pod uwagę fakt, że panobinostat stosowany jest w chorobie rzadkiej, co stanowi dodatkową korzyść medyczną. Zakres wartości dodanej określono jako niewymierny. IQWiG: Dodatkowe korzyści leku sierociego udowodniono przez sam fakt, że został on zatwierdzony. W związku z powyższym IQWiG ocenił jedynie liczbę pacjentów i koszty uwzględnione we wniosku refundacyjnym. Wiekość populacji docelowej uznano za niepewne, a roczne koszty leczenia za niedoszacowane. |

Ponadto produkt leczniczy Farydak w zarejestrowanym wskazaniu w 2015 r. spełnił kryteria wyłączenia walijskiego AMWSG z powodu oceny przez NICE [AMWSG 2015]. Natomiast irlandzki NCPE w 2016 r. dla ocenianej technologii medycznej zalecił przeprowadzenie pełnej oceny farmakoekonomicznej [NCPE 2016].

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Poziom refundacji leku Farydak | | | Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-----------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| | 10 mg | 15 mg | 20 mg | | |
| Austria | 0% | 0% | 0% | lek nierefundowany | - |
| Belgia | brak leku w obrocie | brak leku w obrocie | brak leku w obrocie | nie dotyczy | - |
| Bułgaria | | | | | |
| Chorwacja | | | | | |
| Cypr | | | | | |
| Czechy | | | | | |
| Dania | | | | | |
| Estonia | | | | | |
| Finlandia | | | | | |
| Francja | | | | | |
| Grecja | | | | | |
| Hiszpania | | | | | |
| Holandia | | | | | |
| Irlandia | | | | | |
| Islandia | | | | | |
| Liechtenstein | | | | | |
| Litwa | | | | | |
| Luksemburg | | | | | |
| Łotwa | 0% | 0% | 0% | lek nierefundowany | - |
| Malta | brak leku w obrocie | brak leku w obrocie | brak leku w obrocie | nie dotyczy | - |
| Niemcy | 100% | 100% | 100% | refundacja zgodnie z rejestracją | nie |
| Norwegia | 100% | 100% | 100% | zgody indywidualne | nie |
| Portugalia | brak leku w obrocie | brak leku w obrocie | brak leku w obrocie | nie dotyczy | - |
| Rumunia | | | | | - |
| Słowacja | | | | | - |
| Słowenia | 0% | 0% | 0% | lek nierefundowany | - |
| Szwajcaria | brak leku w obrocie | brak leku w obrocie | brak leku w obrocie | nie dotyczy | - |
| Szwecja | 0% | 0% | 0% | lek nierefundowany | - |
| Węgry | brak leku w obrocie | brak leku w obrocie | brak leku w obrocie | nie dotyczy | - |
| Wielka Brytania | | | | | - |
| Włochy | | | | | - |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Farydak w dawce 10, 15 i 20 mg jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Niemczech finansowanie niniejszego leku jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, a w Norwegii wydawane są indywidualne zgody. W żadnym z tych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

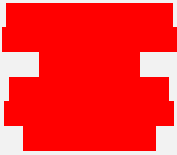
11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie prac nad niniejszą AWA otrzymano 1 opinię od eksperta klinicznego, która zgodnie z decyzją Prezesa Agencji nie została dopuszczona do dalszych prac analitycznych.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 46. Opinia organizacji reprezentującej pacjentów

| Przedstawiciel organizacji pacjentów | Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych | Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych | Stanowisko własne ws. Finansowania ze środków publicznych |
|--|---|---|---|
|  | <p>„terapia skuteczna dla wąskiej i ściśle wybranej grupy pacjentów pozwalająca przedłużyć medianę przeżycia w rezultacie o kilka miesięcy, dająca czas i nadzieję na ewentualne zastosowanie wprowadzanych do leczenia i refundacji kolejnych najnowszych technologii medycznych będących obecnie w trakcie badań klinicznych, bądź rejestracji, mogących w przyszłości spowodować znaczącą lub całkowitą remisję choroby,</p> <ul style="list-style-type: none"> - bardzo wysoka cena, której prawie żaden pacjent w Polsce nie jest w stanie pokryć, - może być jedyną, dla określonego chorego, terapią przełamującą oporność na leczenie”. | <p>„nie znajduję argumentów dla takiej decyzji”</p> | <p>„-należy w sposób bardzo precyzyjny i przemyślany kwalifikować potencjalnych pacjentów do terapii, żeby osiągnąć pożądaną efekt terapeutyczny (rola lekarzy prowadzących),</p> <ul style="list-style-type: none"> - lek nie jest niestety żadnym przełomem, ani rewelacją w leczeniu szpiczaka plazmocytozy, pozwala jedynie nieznacznie (kilka, maksymalnie do 12 miesięcy) przedłużyć medianę przeżycia, - u znaczącej populacji chorych poddanych terapii powoduje ona niestety wyjątkowo niebezpieczne działania niepożądane, w dużym odsetku przypadków wymuszające szybkie przerwanie terapii, - podmiot odpowiedzialny (Novartis) powinien znacząco obniżyć cenę, ponieważ oczekiwana jest bardzo wysoka i powoduje, że docelowa grupa chorych potrzebująca leku może być bardzo ograniczona”. |

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Farydak (panobinostat), kaps. twarda, w dawkach: 10 mg, 15 mg i 20 mg, dostępnych w opakowaniach 6-kapsułkowych, kod EAN: 5909991231545, 5909991231590, 5909991231620 we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali ≥ 2 schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Wnioskowana technologia miałaby być dostępna w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)” i miałaby utworzyć nową grupę limitową, a jej cena miałaby uwzględniać zaproponowany RSS. Produkt leczniczy Farydak nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji

Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytowy jest nowotworem złośliwym układu krwiotwórczego, wywodzącym się z dojrzałych komórek układu odpornościowego, nazywanych plazmocydami.

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź progresja w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia leczenia ratunkowego, ale nie spełnia kryteriów opornego szpiczaka.

Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego. Zapadalność roczna w Europie na szpiczaka plazmocytoowego mieści się między 4,5-5,8/100 000. Choroba występuje nieco częściej u mężczyzn, a mediana wieku zachorowania wynosi 70 lat.

Szpiczak mnogi pozostaje chorobą nieuleczalną. Ostatnio mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych, a u pacjentów z nawrotem choroby wynosi ona tylko 1,5 roku. Przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PAN+BOR+DEX) wnioskodawca wybrał: bortezomib z deksametazonem (BOR+DEX), lenalidomid z deksametazonem (LEN+DEX), talidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (TAL+BOR+DEX) oraz bendamustynę z prednizonem (BEN+PRE). Wybrane schematy leczenia oparte są o substancje czynne aktualnie finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu oraz są zalecane w wytycznych praktyki klinicznej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto o przegląd systematyczny. Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PAN+BOR+DEX w porównaniu z TAL+BOR+DEX oraz BEN+PRE. W AKL wnioskodawcy uwzględniono jedno badanie RCT porównujące PAN+BOR+DEX vs PLC+BOR+DEX (PANORAMA1), jedno badanie nRCT, w którym stosowano PAN+BOR+DEX (PANORAMA2), jeden opis przypadku oraz przedstawiono wyniki porównania pośredniego z LEN+DEX na podstawie opracowania wtórnego. Wyniki porównania PAN+BOR+DEX vs PLC+BOR+DEX przedstawiono dla populacji szerszej od wnioskowanej (całkowita populacja badania PANORAMA1) oraz dla populacji zbliżonej do kryteriów włączenia do PL (pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej ≥ 2 schematy zawierające bortezomib i lek immunomodulujący). Wyniki porównania pośredniego PAN+BOR+DEX vs LEN+DEX przedstawiono dla populacji szerszej od wnioskowanej (całkowita populacja badania PANORAMA1) oraz dla populacji zawężonej (pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej ≥ 2 linie leczenia).

PANORAMA1. Wyniki dla podgrupy pacjentów, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący: wykazały, że leczenie schematem PAN w porównaniu z PLC skojarzonymi z BOR i DEX przyczynia się do wydłużenia przeżycia całkowitego o 6 miesięcy (różnica nieistotna statystycznie), a także istotnego statystycznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji o 7,8 miesiąca, z 53% względną redukcją ryzyka progresji wyrażoną w postaci HR. Nie przedstawiono danych dotyczących jakości życia u pacjentów w tej podgrupie.

PANORAMA2. Mediana OS nie została osiągnięta na czas analizy danych (okres obserwacji 8,3 miesiąca). Mediana PFS wyniosła 5,4 miesiąca (nie podano miary rozrzutu). 34,5% pacjentów miało co najmniej częściową odpowiedź na leczenie.

Porównanie pośrednie. Wyniki dla podgrupy pacjentów, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 schematy leczenia: w wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy PAN+BOR+DEX, a LEN+DEX w zakresie OS oraz PFS.

Analiza bezpieczeństwa

PANORAMA1. Wyniki dla podgrupy pacjentów, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący: w obu grupach raportowano po 5 zgonów w trakcie leczenia. Ryzyko wystąpienia AE ogółem, AE 3–4 stopnia, AE prowadzących do: przerwania leczenia, zmiany dawki i hospitalizacji oraz SAE ogółem było większe w grupie stosującej PAN+BOR+PLC w porównaniu z grupą PLC+BOR+DEX. W przypadku AE stopnia 3–4 i AE prowadzących do zmiany dawki różnica była istotna statystycznie.

U istotnie statystycznie większej liczby pacjentów leczonych PAN+BOR+DEX w porównaniu z pacjentami leczonymi PLC+BOR+DEX występowały: leukopenia (w dowolnym stopniu nasilenia), neutopenia (w dowolnym stopniu nasilenia oraz w 3–4 stopniu nasilenia), trombocytopenia w 3–4 stopniu nasilenia, biegunka (w dowolnym stopniu nasilenia oraz w 3–4 stopniu nasilenia), nudności (w dowolnym stopniu nasilenia oraz w 3–4 stopniu nasilenia), wymioty (w dowolnym stopniu nasilenia), ból brzucha (w dowolnym stopniu nasilenia), hipokaliemia (3–4 stopniu nasilenia) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (w 3–4 stopniu nasilenia).

PANORAMA2. Zdarzenia niepożądane raportowano u 96,4% pacjentów leczonych PAN+BOR+DEX. Wśród nich, u ponad 50% pacjentów wystąpiły biegunka, zmęczenie, trombocytopenia i nudności. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 67,3% pacjentów.

Porównanie pośrednie. Nie przeprowadzono oceny profilu bezpieczeństwa schematu PAN+BOR+DEX w pośrednim porównaniu z LEN+DEX.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy 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 ≥ 2 linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący.

Autorzy AE wnioskodawcy jako technikę analityczną wybrali analizę kosztów-użyteczności, w ramach której schemat PAN+BOR+DEX porównano ze schematami BOR+DEX oraz LEN+DEX.

W związku z odnalezieniem błędów (głównie nieprawidłowo oszacowanego kosztu PAN+BOR+DEX) zarówno w opisie AE, jak i modelu ekonomicznego wnioskodawcy, poniżej przedstawiono poprawione wyniki. Stosowanie schematu PAN+BOR+DEX w miejsce schematu BOR+DEX oraz LEN+DEX jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania PAN+BOR+DEX vs BOR+DEX wyniósł 526 328 zł/QALY bez RSS i ██████ zł/QALY z RSS, a dla porównania PAN+BOR+DEX vs LEN+DEX 329 979 zł/QALY bez RSS i ██████ zł/QALY z RSS. Wnioskowana technologia lekowa była opłacalna, jedynie w przypadku porównania z LEN+DEX przy uwzględnieniu RSS dla PAN.

Największa niepewność wiąże się z rzeczywistymi kosztami stosowania schematu LEN+DEX, ze względu na nieznaną instrumenty dzielenia ryzyka. W analizie wrażliwości przy testowaniu kosztów leków oszacowanych na podstawie danych DGL wnioskowana interwencja stawała się nieopłacalna w porównaniu z LEN+DEX.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy przeprowadzono w celu oceny przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Farydak (PAN) stosowanego w skojarzeniu z BOR i DEX w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali ≥ 2 linie leczenia zawierające BOR oraz lek immunomodulujący.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Porównano w niej dwa scenariusze: aktualny (brak finansowania ze środków publicznych PAN we wnioskowanej populacji, natomiast refundacja LEN+DEX, BOR+DEX i BOR+TAL+DEX) i nowy (PAN+BOR+DEX będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego i będzie przejmował rynek aktualnie stosowanych schematów leczenia).

W związku z odnalezieniem błędów (głównie nieprawidłowo oszacowanego kosztu BOR+TAL+DEX i PAN+BOR+DEX) zarówno w opisie AWB, jak i modelu finansowym wnioskodawcy, poniżej przedstawiono poprawione wyniki. Wprowadzenie do refundacji produktu leczniczego Farydak w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie związane ze wzrostem wydatków z perspektywy NFZ w wysokości: 18,77 mln zł

w I roku, 20,41 mln zł w II roku i 22,19 mln zł w III roku (odpowiednio: [redacted]) przy uwzględnieniu RSS dla PAN).

W analizie wrażliwości wykazano, że największy wpływ na oszacowane wydatki miała zmiana populacji docelowej, co wg oszacowań wnioskodawcy mogłoby spowodować ich wzrost o maksymalnie 45,84% w porównaniu z analizą podstawową.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Do zapisów projektu programu lekowego proponuje się dodać: RTG klatki piersiowej, oznaczanie stężenia hormonów (np. wolnej T4 i TSH), dwukrotne wykonywanie pomiaru białka monoklonalnego, określenie wartości stężenia tego białka, oznaczanie stężenia elektrolitów we krwi i badania w kierunku wykrycia zakażeń w części dotyczącej badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu. Sugeruje się dodać: czynne zakażenia i ciężkie zaburzenia czynności wątroby, a także podać definicję schyłkowej choroby nerek w kryteriach niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo oraz definicję progresji choroby w części dotyczącej kryteriów zakończenia udziału w programie. Proponuje się ujednoczyć ciężkość działań niepożądanych określaną cyframi arabskimi (lub rzymskimi) w całości programu.

Ponadto warte rozważenia byłoby dodanie w badaniach diagnostycznych pomiaru stężenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy przy użyciu metody nefelometrycznej opartej na poliklonalnych przeciwciałach.

W kryteriach zakończenia udziału w programie można dodać: nawrót choroby (z jednoczesnym podaniem jego definicji), wartość QTcF kiedykolwiek >500 msec oraz rozważyć dodanie: rozpoznanie zakażenia lub ciężkiej, uporczywej neutropenii, pomimo modyfikacji dawkowania i włączenia G-CSF i/lub ciężkich zakażeń wtórnych.

Trudno się odnieść do zapisu programu lekowego, czy zasadne jest wykreślenie informacji o kwalifikacji pacjentów – „w przypadku otrzymywania bortezomibu w ostatniej linii leczenia nie obserwowano oporności na ten lek”. Dostępne dowody z jednoramiennego badania wskazują, że obserwowano większy stopień odpowiedzi u pacjentów z opornością na BOR, ale nie w ostatniej linii leczenia w porównaniu z chorymi z opornością na BOR w ostatniej linii terapii. Ponadto w przedklinicznym badaniu Catley 2006 wykazano *in vitro* synergistyczną cytotoksyczność skojarzenia PAN+BOR przeciwko komórkom szpiczakowym, które były wrażliwe i odporne na DEX.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne (angielska, szkocka, francuska, niemiecka) dotyczące wnioskowanej technologii lekowej. W rekomendacjach zwrócono uwagę na skuteczność wnioskowanej technologii i/lub jej opłacalność przy zastosowaniu RSS bądź status leku sierocego. W dwóch przypadkach rekomendacje były uzależnione od wprowadzenia RSS.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

| | |
|---|---|
| Liu 2016 | Liu JD et al. Efficacy and Safety of Panobinostat in Relapsed or/and Refractory Multiple Myeloma: Meta Analyses of Clinical Trials and Systematic Review. <i>Sci Rep.</i> 2016 Jun 7;6:27361. doi: 10.1038/srep27361. |
| Ocio 2015 | Ocio EM et al. Evidence of long-term disease control with panobinostat maintenance in patients with relapsed multiple myeloma. <i>Haematologica.</i> 2015 Jul;100(7):e289-91. doi: 10.3324/haematol.2015.124164. |
| PANORAMA1 | San-Miguel JF et al. 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. <i>Lancet Oncol.</i> 2014 Oct;15(11):1195-206. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70440-1. |
| PANORAMA1 – analiza w podgrupach | Richardson PG et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. <i>Blood.</i> 2016 Feb 11;127(6):713-21. doi: 10.1182/blood-2015-09-665018. |
| PANORAMA2 | Richardson PG et al. PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. <i>Blood.</i> 2013 Oct 3;122(14):2331-7. doi: 10.1182/blood-2013-01-481325. |

Rekomendacje kliniczne i finansowe

| | |
|-----------------------|--|
| AHS 2015 | Alberta Health Services. Multiple myeloma. Clinical Practice Guideline Lyhe-003. Version Date: February, 2015 |
| AMWSG 2015 | AWMSG advice. Panobinostat (Farydak) appraisal information, 03/07/2015 http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/790 |
| BCSH UKMF 2014 | Bird JM., et al., on behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum, Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014. http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf |
| CCO 2012 | Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M, et al. Lenalidomide in multiple myeloma. Cheung M, Poon R, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2012 May 30 [Endorsed 2015 Sep 17]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 6-5 Version 2 |
| CCO 2013 | Kouroukis CT, Cheung M, Reece D, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, et al. Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2012 Apr 23. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 6-18 |
| ESMO 2013 | Moreau P., et al., Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 24 (Supplement 6): vi133–vi137, 2013 |
| G-BA 2016 | Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Panobinostat. 17.03.2016 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2529/2016-03-17_AM-RL-XII_Panobinostat_D-180_BAnz.pdf |
| GE 2015 | Samaras P., et al., Current status and updated recommendations for diagnosis and treatment of plasma cell myeloma in Switzerland. <i>Swiss Med Wkly.</i> 2015;145:w14100 |
| HAS 2016 | Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Avis, panobinostat, Farydak 10 mg, 15 mg, 20 mg, gélule, 13 avril 2016 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14710_FARYDAK_PIC_INS_Avis3_CT14710.pdf |
| IHiT 2013 | Jamroziak K., et al., Szpiczak plazmocytowy — zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. <i>Hematologia</i> 2013, tom 4, nr 4, 339–357 |
| IMWG 2016 | Laubach L., et al., Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. <i>Leukemia</i> (2016), 1–13 |
| IQWiG 2015 | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Panobinostat – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 349. Dossierbewertung, 17.12.2015 https://www.iqwig.de/download/G15-10_Panobinostat_Dossierbewertung_35a-Absatz-1-Satz-10-SGB-V.pdf |
| MSAG 2015 | Quach H., Prince M. (coordinated on behalf of the MSAG), Multiple myeloma, Clinical Practice Guideline. V.3 Updated August 2015 |
| NCCN 2016 | National Comprehensive Cancer Network, Multiple Myeloma, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines) version 3.2016 |
| NCPE 2016 | National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE Ireland, Panobinostat (Farydak) http://www.ncpe.ie/drugs/panobinostat-farydak/ 09.02.2016 |
| NICE 2016a | National Institute for Health and Care Excellence, Myeloma: diagnosis and management. Published: 10 February 2016 |

| | |
|------------------------------|---|
| NICE 2016b | National Institute for Health and Care Excellence. Panobinostat for treating multiple myeloma after at least 2 previous treatments (TA380). Technology appraisal guidance, Published: 27 January 2016 https://www.nice.org.uk/guidance/ta380/resources/panobinostat-for-treating-multiple-myeloma-after-at-least-2-previous-treatments-82602842988229 |
| PGSz 2015 | Dmoszyńska A., et al., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2015. Acta Hematologica Polonica 46 (2 0 1 5) 1 5 9 – 2 1 1 |
| PTOK 2013 | Jamroziak K., Nowotwory z komórek plazmatycznych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_nowotw_z_kom_plazmatyczny_ch.pdf |
| SIE, SIES, GITMO 2012 | Barosi G., et al., SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (TALidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. Ann Hematol (2012) 91:875–888 |
| SMC 2016 | Scottish Medicines Consortium, Advice - Panobinostat, 10mg, 15mg and 20mg hard capsules (Farydak®) SMC No. (1122/16), 8.01.2016 https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/panobinostat_Farydak_FINAL_January_2016_amended_030216_f_or_website.pdf |

Pozostałe publikacje

| | |
|-------------------------|---|
| Acaster 2013 | Acaster S, Gaugris S, Velkova 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. |
| ChPL Farydak | Charakterystyka Produktu Leczniczego Farydak (panobinostat) |
| ChPL Valcade | Charakterystyka Produktu Leczniczego Valcade (bortezomib) |
| Cornell 2016 | Cornell RF., Kassim AA., Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. Bone Marrow Transplantation (2016) 51, 479–491 |
| Dimopoulos 2007 | Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszyńska 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. |
| FDA 2015 | FDA approves Farydak for treatment of multiple myeloma, FDA News Release, 23.02.2015, http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm435296.htm data dostępu: 7.07.2016 r. |
| HPI 2015 | Highlights of Prescribing Information FARYDAK (panobinostat) capsules, for oral use. Approval: 2015 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205353s000lbl.pdf data dostępu: 7.07.2016 r. |
| IMWG 2013 | Ludwig H. et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. Leukemia (2013), 1–1 |
| KRN | Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii http://epid.coi.waw.pl/krn/ |
| NFZ 68/2016/DGL | Zarządzenie Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-682016dgl,6510.html |
| NFZ 20/2015/DGL | Zarządzenie Nr 20/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii |
| NFZ 85/2015/DGL | Zarządzenie Nr 85/2015/DGL Prezesa Narodowego funduszu zdrowia z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) |
| NFZ 79/2014/DSOZ | Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna |
| NFZ 48/2015/DGL | Zarządzenie Nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne |
| NFZ 81/2014/DSOZ | Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne |
| NFZ 87/2015/DGL | Zarządzenie Nr 87/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii |
| NFZ 88/2015/DSOZ | Zarządzenie Nr 88/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne |

| | |
|------------------------------|---|
| OMZ 29.06.2016 r. | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68) |
| Pharmerit 2015a | Pharmerit BV. Panobinostat in combination with Bortezom b and Dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Technical Report – Core cost-utility model for Bortezom b + Dexamethasone comparison. June 24, 2015. <i>Data on file</i> . |
| Pharmerit 2015b | 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 (<i>data on file</i>). |
| Pharmerit 2015c | Pharmerit BV. Panobinostat in combination with Bortezom b and Dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Technical Report – Core cost-utility model for Lenalidomide + Dexamethasone comparison. July 3, 2015. <i>Data on file</i> . |
| Proskorovsky 2014 | 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 |
| Szczekliak 2015 | Gajewski P. (red). Interna Szczeklika 2015, Dmoszyńska A. Nowotwory limfoproliferacyjne. Szpiczak plazmocytowy, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015, str. 1785-1791 |
| van Agthoven 2004 | 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., <i>Eur J Cancer</i> ,2004-May; 40(8):1159-69 |

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Farydak stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, [REDACTED], Kraków, grudzień 2015 r.;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Farydak stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, [REDACTED] Kraków, styczeń 2016 r.;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Farydak stosowanego 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] Kraków, styczeń 2016 r.;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Farydak stosowanego 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], Kraków, styczeń 2016 r.;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Farydak stosowanego 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, [REDACTED], Kraków, styczeń 2016 r.;
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Farydak zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4600.410(1).2016.MR z dnia 02.08.2016 r.