

**Pomalidomid (Imnovid®)
w skojarzeniu z deksametazonem
w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim
po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia
lenalidomidem i bortezomibem**

Analiza ekonomiczna



Warszawa
grudzień 2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Cytowanie:

[REDACTED] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Analiza ekonomiczna. Warszawa, grudzień 2016.

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Spis treści | 5 |
| Skróty i akronimy | 7 |
| Streszczenie | 8 |
| Słowa kluczowe | 11 |
| 1 Cel pracy | 12 |
| 2 Strategia analityczna | 14 |
| 3 Perspektywa | 15 |
| 4 Horyzont czasowy | 16 |
| 5 Technika analityczna | 17 |
| 6 Model | 18 |
| 6.1 Opis modelu | 19 |
| 6.1.1 Struktura modelu | 19 |
| 6.1.2 Czas leczenia | 20 |
| 6.2 Parametry | 21 |
| 6.2.1 Populacja | 22 |
| 6.2.2 Wyniki zdrowotne | 23 |
| 6.2.3 Parametry kosztowe | 32 |
| 6.3 Dyskontowanie | 59 |
| 6.4 Walidacja modelu | 59 |
| 6.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych | 59 |
| 6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia .. | 67 |
| 6.5 Analiza wrażliwości | 75 |
| 6.5.1 Deterministyczna analiza wrażliwości | 75 |
| 6.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości | 82 |
| 6.6 Analiza progowa | 82 |
| 7 Wyniki analizy | 83 |
| ■ ■■■■■ | 83 |
| ■ ■■■■■ | 83 |

| | |
|--|------------|
| ■ [REDACTED] | 96 |
| ■ [REDACTED] | 108 |
| ■ [REDACTED] | 108 |
| ■ [REDACTED] | 120 |
| 8 Ograniczenia i dyskusja..... | 132 |
| 9 Wyniki końcowe..... | 136 |
| 10 Podsumowanie i wnioski..... | 140 |
| Aneksy | 143 |
| 10.1 Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych - spis badań włączonych do analizy | 143 |
| 10.2 Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy..... | 145 |
| 10.3 Aneks 3. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ | 149 |
| Spis tabel..... | 154 |
| Spis rysunków..... | 158 |
| Piśmiennictwo | 159 |

Skróty i akronimy

| | |
|--------|---|
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| BC | analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>) |
| BSC | najlepsze leczenie paliatywne (ang. <i>best supportive care</i>) |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| d | na dzień (ang. <i>daily</i>) |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| ICER | inkrementalny współczynnik kosztów - efektywności (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów - użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) |
| LYG | zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>) |
| MZ | Minister Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| OS | przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>) |
| PFS | przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>) |
| ■ | ■ |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>) |
| SA | analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>) |
| rrMM | szpiczak mnogi oporny na leczenie i nawrotowy (ang. <i>refractory and relapsed Multiple Myeloma</i>) |
| TTF | czas do niepowodzenia terapii (ang. <i>time-to-failure</i>) |

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania pomalidomidu (Imnovid®, ██████████) w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Wnioskową populację docelową stanowią chorzy z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej dwa schematy leczenia, w tym obejmujące lenalidomid i bortezomib.

Należy zauważyć, że zgodnie z opinią ekspertów klinicznych ██████████
██████████
██████████

Ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności dla innych terapii niż deksametazon, możliwość stosowania innych terapii niż deksametazon analizowano jedynie w ramach analizy wrażliwości, poprzez uwzględnienie odmiennych kosztów ramienia komparatora (skuteczność i bezpieczeństwo pozostawiono bez zmian dla uproszczenia analizy, przyjmując, że odpowiada ono deksametazonowi w monoterapii - najlepsze leczenie paliatywne).

Wybór deksametazonu na komparator dla pomalidomidu od strony kosztowej jest założeniem wybitnie konserwatywnym minimalizującym koszty w ramieniu komparatora - deksametazon jest najtańszą z refundowanych technologii alternatywnych.

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez producenta leku, który adaptowano do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów, koszty jednostkowe porównywanych interwencji i opcji terapeutycznych stosowanych po wystąpieniu progresji, koszty podania leków, monitorowania i przetoczeń oraz koszty działań niepożądanych i opieki końca życia.

W niniejszej analizie deksametazon stanowi podstawowy komparator dla pomalidomidu – w ramach analizy wrażliwości analizowano dodatkowo porównanie z zestawem różnych schematów terapeutycznych w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. Parametry kliniczne przyjęto zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu. W modelu wykorzystano wyniki randomizowanego badania klinicznego, MM-003 – w oparciu o dane kliniczne z marca 2013.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono wykorzystując model stochastyczny Markowa. W modelu przyjęto 25-letni horyzont czasowy, który ze względu na charakter schorzenia odpowiada dożywotniemu

horyzontowi czasowemu. Długość cyklu analizy wynosi 1 tydzień. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy łącznej NFZ i pacjenta. Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na wiek chorych (średni wiek wejściowy pacjentów do modelu wyniósł 64 lata) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba).

Dane dotyczące zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych opracowano na podstawie opinii eksperta klinicznego w dziedzinie hematologii, opierając się przy tym na obowiązujących Zarządzeniach Prezesa NFZ, Obwieszczeniu MZ na listopad-grudzień 2016 (koszty procedur medycznych, program lekowy, koszty leków), komunikatach Departamentu Gospodarki Lekami na sierpień 2016 (kwota refundacji i ilość refundowanych opakowań) i Indeksie Leków Medycyny Praktycznej/aptekach internetowych (w przypadku leków nierefundowanych).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo dla wariantów podstawowych analizy przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadanym prawdopodobieństwem.

[Redacted text block]

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

Słowa kluczowe

analiza kosztów-użyteczności, pomalidomid, oporny na leczenie szpiczak mnogi, szpiczak mnogi oporny na leczenie i nawrotowy

1 Cel pracy

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania pomalidomidu (Imnovid®, [REDACTED]) w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Wnioskowaną populację docelową stanowią chorzy z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej dwa schematy leczenia, w tym obejmujące lenalidomid i bortezomib.

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)¹ oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań². Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.¹

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce i skutecznością leków przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.³

Należy zauważyć, że zgodnie z opinią ekspertów [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności dla innych terapii niż deksametazon (patrz analiza kliniczna: [REDACTED] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2016), możliwość stosowania innych terapii niż deksametazon analizowano jedynie dodatkowo w ramach analizy wrażliwości.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

| Kryterium | Charakterystyka |
|-----------------|--|
| populacja (P) | dorośli chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby |
| interwencja (I) | pomalidomid (Imnovid®, ██████████), 4 mg/dobę w dniach 1.-21. 28-dniowego cyklu w skojarzeniu z deksametazonem, 40 mg/tydzień |
| komparator (C) | deksametazon w monoterapii, 40 mg/dobę w dniach 1.-4., 9.-12. i 17.-20. 28-dniowego cyklu* |
| wyniki (O) | <ul style="list-style-type: none">• koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY);• koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG) |

LYG – zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); * oraz dodatkowo zestaw różnych schematów terapeutycznych w oparciu o opinie ekspertów w ramach analizy wrażliwości.

2 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model dostarczony przez producenta leku, [REDACTED]

Model został opracowany w listopadzie 2013 r. w programie MS Excel.

Adaptacja modelu do warunków polskich miała miejsce w grudniu 2014 r. i objęła dane dotyczące zużycia zasobów, kosztów jednostkowych terapii szpiczaka mnogiego, a także kosztów porównywanej strategii terapeutycznej, kolejnych etapów leczenia, leczenia działań niepożądanych oraz opieki końca życia. Ostatnią aktualizację zużycia zasobów i kosztów wykonano w grudniu 2016 r.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych obejmujących zużycie zasobów oraz koszty jednostkowe, a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

W niniejszej analizie deksametazon stanowi podstawowy komparator dla pomalidomidu. W modelu wykorzystano wyniki randomizowanego badania klinicznego, MM-003,⁴ w zakresie twardych punktów końcowych, tj. przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, celem oszacowania wpływu pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oraz deksametazonu w monoterapii (najlepsze leczenie paliatywne, ang. *best supportive care*, BSC).

Należy zauważyć, że zgodnie z opinią 5 ekspertów [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Różnorodne opinie i zauważalny wyraźny brak spójności w wyborze terapii między różnymi ośrodkami wynikają z braku wytycznych i udowodnionej skuteczności leków dla tak zaawansowanej postaci szpiczaka. Ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności dla innych terapii niż deksametazon (patrz analiza kliniczna: [REDACTED])

Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2016), możliwość stosowania innych terapii niż deksametazon analizowano jedynie w ramach analizy wrażliwości, poprzez uwzględnienie odmiennych kosztów ramienia komparatora (skuteczność i bezpieczeństwo pozostawiono bez zmian dla uproszczenia analizy, przyjmując, że odpowiada ono deksametazonowi w monoterapii - najlepsze leczenie paliatywne).

3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0)¹ oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych,² „analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.”

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Wszystkie koszty procedur medycznych oraz większość kosztów generowanych zużyciem substancji czynnych ponosi w Polsce NFZ.

Ponieważ część leków uwzględnionych w modelu (leczenie wspomagające, leczenie działań niepożądanych) nie jest całkowicie finansowana z budżetu płatnika publicznego usług zdrowotnych w Polsce (NFZ), w analizie uwzględniono zarówno perspektywę NFZ, jak i perspektywę wspólną, tj. chorego i NFZ.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym pacjenci, którzy kwalifikują się do otrzymania terapii z zastosowaniem pomalidomidu znajdują się w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej (po co najmniej dwóch cyklach chemioterapii). Dodatkowo przyjęty w modelu średni wiek pacjentów wyniósł 64 lata. Tym samym zasadne wydaje się założenie, że chorzy z oporną i nawrotową postacią szpiczaka mnogiego ze względu na stan zdrowia, nie stanowią grupy aktywnej zawodowo.

4 Horyzont czasowy

W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w analizie podstawowej przyjęto 25-letni horyzont czasowy (tj. odpowiadający horyzontowi dożywności). Autorzy modelu przyjęcie takiego horyzontu czasowego uzasadniają opinią ekspertów, według których [REDACTED] [REDACTED] Stąd uwzględnione 25 lat można uznać za dożywności horyzont obserwacji w przypadku chorych z rrMM otrzymujących czwartą linię terapii.

Przyjęty w modelu średni wiek pacjentów wyniósł 64 lata (mediana wieku uczestników badania MM-003). Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) na 2015 rok przeciętne trwanie życia mężczyzn i kobiet w Polsce wynosi odpowiednio 73,6 lat i 81,6 lat,⁵ stąd w ramach analizy wrażliwości testowano krótsze horyzonty czasowe: 10- i 20-letni.

Pacjenci są włączani do modelu w momencie rozpoczynania leczenia, a wyłączeni w momencie zgonu lub po upływie 25 lat (w zależności od tego, co następuje wcześniej). Przy pomocy modelu można również przeprowadzić oszacowania w krótszym horyzoncie czasowym, co ze względu na niepewny charakter parametru, testowano w ramach analizy wrażliwości.

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badania klinicznego MM-003. W analizie niezbędne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym (25 lat).

5 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-żyteczności.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów-efektywności.

6 Model

Celem badania klinicznego MM-003 była ocena stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem wśród chorych z rrMM, u których stosowano wcześniej leczenie bortezomibem i lenalidomidem.⁶

W modelu wykorzystano wyniki randomizowanego badania klinicznego, MM-003 w zakresie twardych punktów końcowych, tj. przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, celem oszacowania wpływu pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oraz deksametazonu w monoterapii (najlepsze leczenie paliatywne) na koszty, jakość życia i wyniki zdrowotne. Wyniki badania MM-003 dotyczą obserwacji, której mediana czasu wyniosła 4,2 miesiąca (wyniki z września 2012) oraz 10 miesięcy (wyniki z marca 2013), co wskazuje potrzebę ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badania klinicznego i zastosowania technik modelowania. Nie wykorzystano wyników po 15 mies. (z przedłużonej obserwacji) badania MM-03, ponieważ raportowano w nich jedynie mediany (brak zakresów przedziałów ufności).

Pierwsze wyniki badania, uzyskane gdy mediana czasu obserwacji wyniosła 4,2 miesiąca wskazały na wzrost przeżycia całkowitego o 4,1 miesiąca wśród chorych otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z chorymi otrzymującymi deksametazon w monoterapii (HR=0,53; 95%CI: 0,37; 0,74; p=0,0002). Na podstawie późniejszych danych (mediana czasu obserwacji - 10 miesięcy) odnotowano wzrost przeżycia całkowitego o 4,6 miesiąca wśród pacjentów otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi deksametazon w monoterapii (HR=0,74; 95%CI: 0,56; 0,97; p=0,0285).

Należy zauważyć, że, zgodnie z wynikami po 10 mies. badania MM-003 (mediana okresu obserwacji), w przypadku uwzględnienia korekty o efekt przejścia chorych z grupy deksametazonu do grupy pomalidomidu wyniki są jeszcze korzystniejsze dla pomalidomidu w porównaniu z deksametazonem (zmniejszenie mediany czasu przeżycia całkowitego w grupie deksametazonu, czas przeżycia całkowitego w grupie pomalidomidu bez zmian; HR=0,52 [95% CI: 0,39; 0,68, p<0,05]).⁷

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem, w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym bortezomib i lenalidomid, i u których w czasie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

6.1 Opis modelu

Model analityczny Markowa, dostarczony przez Wnioskodawcę, został oparty na danych z zakresu przeżycia (przeżycie całkowite, ang. *overall survival*, OS oraz przeżycie wolne od progresji choroby, ang. *progression free survival*, PFS), które pochodzą z randomizowanego badania klinicznego MM-003 dotyczącego porównania pomalidomidu z deksametazonem. Wykorzystano przy tym krzywe przeżycia Kaplana Meiera, które ekstrapolowano poza horyzont czasowy obserwacji, wynoszący 10 miesięcy w analizie podstawowej (dane z marca 2013; ang. *base case analysis*, BC) lub 4 m-ce w analizie wrażliwości (dane z września 2012; ang. *sensitivity analysis*, SA). Pozwoliło to na uzyskanie prawdopodobieństw przeżycia w danym stanie w dłuższym niż badanie kliniczne horyzoncie czasowym. Prawdopodobieństwa przeżycia stanowiły miarę efektu ocenianych opcji terapeutycznych, tj. zyskanych lat życia (LYG) oraz po uwzględnieniu parametrów z zakresu użyteczności stanów zdrowia, zużycia zasobów i kosztów jednostkowych – lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz kosztów całkowitych zastosowania ocenianych opcji terapeutycznych.

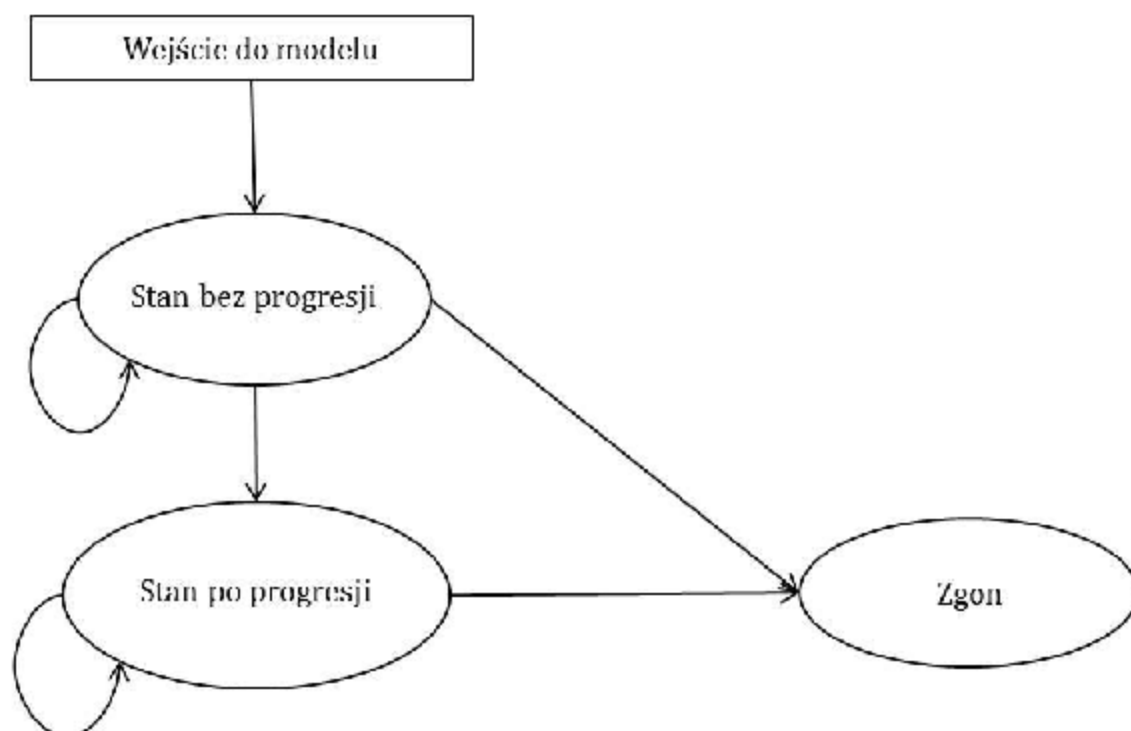
6.1.1 Struktura modelu

W modelu wyróżniono 3 możliwe stany, w których mogą znaleźć się chorzy.

Każdy pacjent włączany do modelu rozpoczyna terapię pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem albo monoterapię deksametazonem, w stanie przed progresją choroby. Pacjenci, u których wystąpi progresja choroby i którzy przeżyją, przechodzą do stanu po progresji i są poddawani standardowej opiece medycznej. Na koniec każdego cyklu modelu, chory może również pozostać w stanie, w którym znajdował się do tej pory. Zgon może nastąpić w każdej chwili. Strukturę modelu przedstawia poniższy rysunek.

Długość cyklu w analizowanym modelu wynosi jeden tydzień. Zastosowanie krótkich cykli wynika z szybkiej progresji i śmiertelności wśród chorych z rrMM. Jednocześnie 1-tygodniowe cykle zwiększają dokładność modelowania i tym samym szacowania kosztów wynikających ze stosowania różnych opcji leczenia.

Ryc. 1. Struktura modelu.



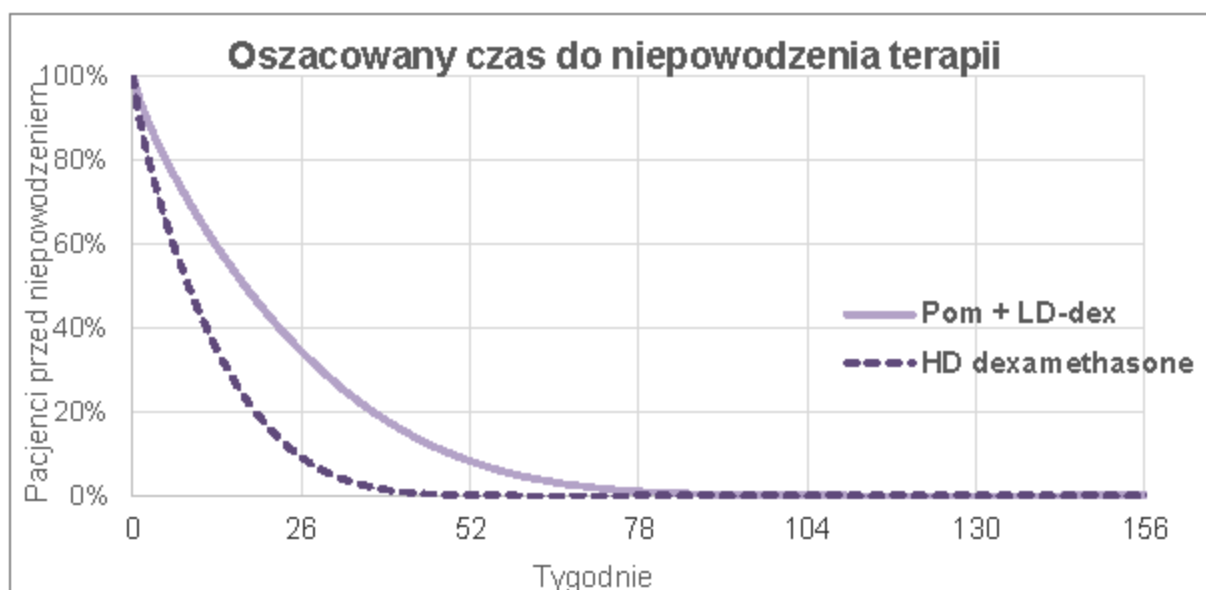
6.1.2 Czas leczenia

Długość przyjmowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego stanowi główną daną wejściową do modelu. Definiuje ona koszty leków wraz z kosztami ich podania oraz koszty inkrementalne związane z monitorowaniem w trakcie leczenia, zużyciem zasobów medycznych i leczeniem zdarzeń niepożądanych a także różnice w zakresie użyteczności stanów zdrowia. Czas leczenia determinuje wyniki w zakresie zarówno kosztów jak i efektywności i jest czynnikiem różnicującym porównywane interwencje (opcje terapeutyczne).

W modelu przejście do stanu po progresji odpowiada wynikom uzyskanym w badaniu MM-003 z marca 2013 w analizie podstawowej lub we wrześniu 2012 w analizie wrażliwości.

Na poniższym rysunku przedstawiono przyjęty w analizie, oszacowany na podstawie modelu wartości skrajnych, czas leczenia (czas do niepowodzenia terapii, przejście do stanu po progresji).

Rys. 1. Czas leczenia przyjęty w modelu.



6.2 Parametry

Wykorzystane w analizie parametry dotyczą:

- charakterystyki populacji wejściowej,
- skuteczności terapii – ogólny czas przeżycia, czas przeżycia wolny od progresji, czas do niepowodzenia terapii,
- częstości zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia toksyczności,
- wartości użyteczności stanów zdrowia,
- zużycia zasobów,
- kosztów.

Parametry odnoszące się do charakterystyki populacji odpowiadają charakterystyce chorych randomizowanych w badaniu MM-003. Szczegółową charakterystykę populacji przyjętą w modelu przedstawiono w rozdz. 6.2.1.

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii oszacowano w oparciu o wyniki uzyskane w badaniu MM-003. Użyte w modelu wartości zebrano w rozdz. 6.2.2.

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto za autorami modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę. Użyte w modelu wartości zebrano w rozdz. 6.2.2.5. Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu (patrz rozdz. 6.4.2). Wartości użyteczności odnalezione w ramach wykonanego przeglądu nie zostały wykorzystane w modelu ze względu na to, iż najbardziej wiarygodne wyniki stanowią dane domyślne z wersji modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę.

Zebrane dane kosztowe, odpowiadające warunkom polskim, przedstawiono zgodnie z kategoriami modelu w rozdz. 6.2.3, wraz ze szczegółową charakterystyką szacowania kosztów - kategorii kosztów, ich zużycia oraz przyjętych kosztów jednostkowych.

Postępowanie, odpowiadające warunkom polskim, w leczeniu po progresji choroby oraz działań niepożądanych 3. i 4. stopnia toksyczności, oparto na opinii eksperta klinicznego (dane zbierano przy pomocy ankiety, patrz rozdz. 6.2.3.1).

6.2.1 Populacja

Charakterystyki populacji wejściowej są zgodne z charakterystykami populacji wejściowej badania klinicznego MM-003.

Przyjęty w modelu średni wiek pacjentów wyniósł 64 lata (mediana wieku uczestników badania MM-003).

Masa ciała przeciętnego pacjenta, jaką przyjęto w analizie wyniosła 73,8 kg w analizie wyników pochodzących z marca 2013 oraz 73,4 kg w analizie wyników pochodzących z września 2012. Dane te posłużyły do obliczania dawek (i kosztów) leków wspomagających np. w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Tabela poniżej przedstawia główne charakterystyki chorych w badaniu MM-003.

Tab. 2. Charakterystyki chorych z rrMM włączonych do badania MM-003, które posłużyło do parametryzacji modelu ekonomicznego.

| Kryterium/charakterystyka | Marzec 2013 (BC) | Wrzesień 2012 (SA) |
|---|------------------|--------------------|
| Wiek [lata] | 64,0 | 64,0 |
| Odsetek mężczyzn [%] | 58,9 | 58,9 |
| Średnia masa ciała [kg] | 73,8 | 73,4 |
| Odsetek chorych z ECOG=0 [%] | 32,4 | 32,4 |
| Odsetek chorych z ECOG=1 [%] | 49,8 | 49,8 |
| Odsetek chorych z ECOG=2/3 [%] | 17,8 | 17,8 |
| 1. stadium MM [%] | 7,4 | 7,4 |
| 2. stadium MM [%] | 29,3 | 29,7 |
| 3. stadium MM [%] | 63,3 | 62,9 |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia | 5,1 | 5,1 |
| Średnia liczba krwinek czerwonych [$10^{12}/L$] | 3,1 | 3,0 |

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group* - skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową.

6.2.2 Wyniki zdrowotne

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych oszacowano w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną – badanie MM-003.

W oparciu o wyniki badania MM-003, w modelu do oceny skuteczności wykorzystano następujące wyniki zdrowotne:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- czas do niepowodzenia terapii (TTF).

W oparciu o wyniki badania MM-003, w modelu w ocenie bezpieczeństwa analizowano wystąpienie następujących zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia toksyczności:

- niedokrwistość,
- ból kości,
- gorączka neutropeniczna,
- ogólne pogorszenie stanu fizycznego,
- hiperkalcemia,
- hiperglikemia,
- leukopenia,
- neutropenia,

- zapalenie płuc,
- niewydolność nerek,
- trombocytopenia.

6.2.2.1 Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu MM-003 chorzy z grupy otrzymujących deksametazon w monoterapii mogli w przypadku wystąpienia progresji choroby przejść na monoterapię pomalidomidem, zgodnie z protokołem badania (przejście do tzw. badania towarzyszącego, MM-003C). Mimo iż nie było to skrzyżowanie badanych grup, tj. typowe badania typu *crossover* (ponieważ chorzy nie przechodzili do ramienia pomalidomidu+deksametazonu w badaniu głównym), to chorych, którzy rozpoczęli terapię pomalidomidem bez skojarzenia z deksametazonem, również należało uwzględnić w ocenie przeżycia, tak by uniknąć potencjalnego błędu systematycznego. Istnieje prawdopodobieństwo, że chorzy, którzy musieli przerwać monoterapię deksametazonem charakteryzowali się gorszym stanem zdrowia w porównaniu z tymi, którzy pozostali w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii.* W takim wypadku OS w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii może być wyższe niż to, które otrzymano by w przypadku braku możliwości przejścia chorych na monoterapię pomalidomidem po wystąpieniu progresji choroby. Stąd standardowe podejście do analizowania wyników w zakresie przeżycia całkowitego w grupie chorych otrzymujących deksametazon w monoterapii wydaje się niewłaściwe.

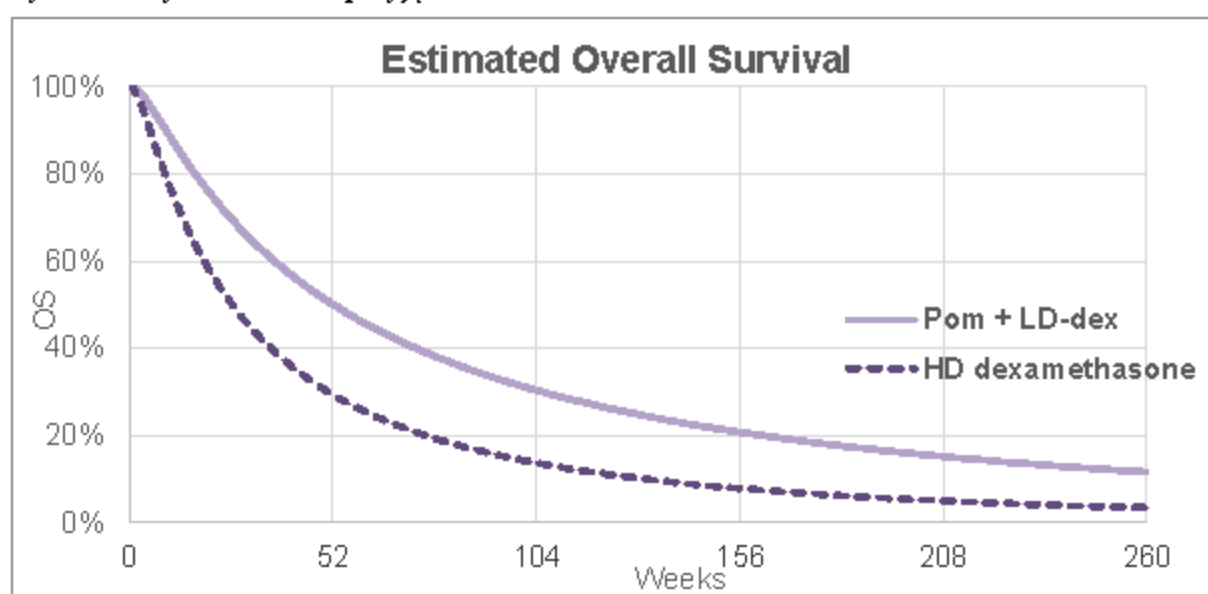
Autorzy modelu, spośród różnych metod, które mogłyby zostać wykorzystane w badaniach typu *crossover*, wybrali podejście zaproponowane w pracy Latimer i wsp.^B – tj. funkcję Weibulla, w której wyróżnia się dwa etapy, przy czym początkiem drugiego jest moment wystąpienia progresji choroby, a więc przejścia z monoterapii deksametazonem na monoterapię pomalidomidem. Metoda ta pozwala na osobną estymację efektów leczenia w grupie chorych, którzy rozpoczęli MM-003C w porównaniu z chorymi, którzy rozpoczęli leczenie w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii. W pierwszym kroku obliczono stałą na podstawie przeżycia po progresji wśród chorych z grupy otrzymujących deksametazon w monoterapii, którą zastosowano następnie do zmodyfikowania OS chorych, którzy przeszli do badania MM-003C. Pozwoliło to na otrzymanie przeżycia całkowitego, które odpowiadało przeżyciu całkowitemu, jakie otrzymano by, gdyby chorzy z progresją dalej pozostawali w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii. Zastosowanie zmodyfikowanego OS w przypadku chorych,

* Potwierdzają to wyniki najnowszej publikacji z badania MM-003 - Morgan 2014 przedstawiającej wyniki po 10-miesięcznej obserwacji w odniesieniu do przeżycia całkowitego w badaniu MM-003 przy uwzględnieniu korekty o efekt przejścia chorych z grupy deksametazonu do grupy pomalidomidu (HR=0,52 [95% CI: 0,39; 0,68], p<0,05; wyniki po 10-miesięcznej obserwacji bez uwzględnienia tej korekty: HR=0,74 [95% CI: 0,56; 0,97]; p=0,028).

którzy przeszli na monoterapię pomalidomidem pozwoliło na dalszą ekstrapolację wyników z wykorzystaniem standardowych metod, tj. wartości skrajnych, loglogistycznej, lognormalnej i Weibulla. Prawdopodobieństwo, z jakim każdy z modeli daje najbardziej wiarygodne dopasowanie do wyników badania w zakresie przeżycia całkowitego oceniano metodą IBS (ang. *Integrated Brier Score*). Ostatecznie w analizie podstawowej wykorzystano model lognormalny, jako najlepiej parametryzujący przeżycie poza horyzontem czasowym obserwacji u chorych z rrMM. Dodatkowo według opinii ekspertów, ██████████

Na poniższym rysunku przedstawiono przyjęte w analizie, oszacowane na podstawie modelu lognormalnego, przeżycie całkowite.

Rys. 2. Przeżycie całkowite przyjęte w modelu.

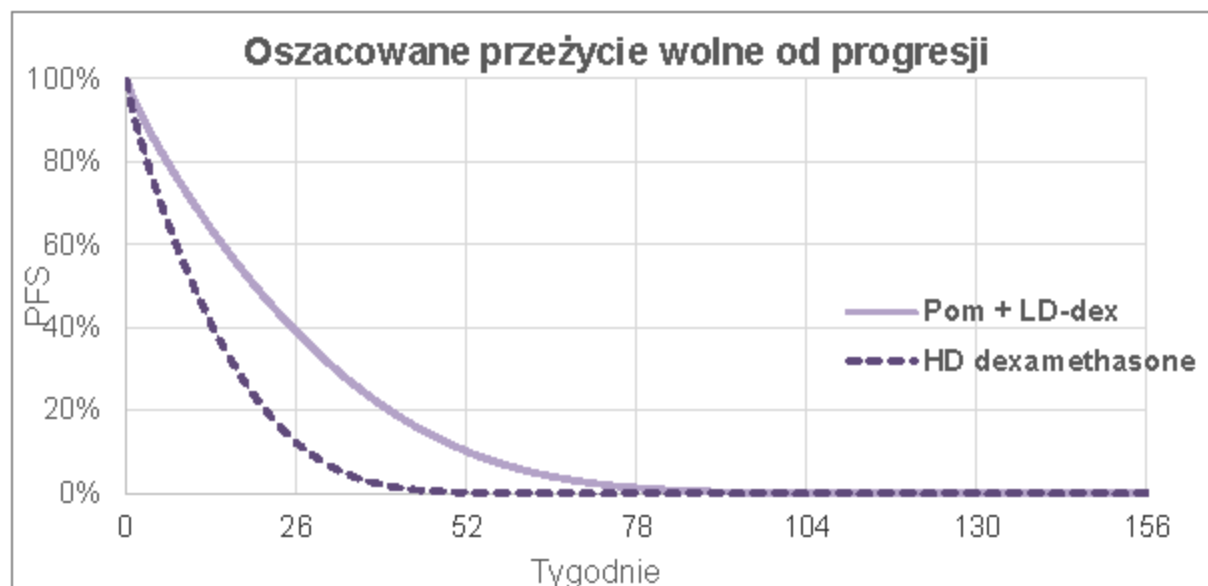


6.2.2.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Przeżycie wolne od progresji modelowano wykorzystując dane na poziomie chorego, pochodzące z badania MM-003. Zastosowany model parametryczny wyznacza prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stabilną fazą choroby a progresją. Wyniki pochodzące z września 2012 ekstrapolowano z wykorzystaniem modelu wartości skrajnych. Obok modelu wykładniczego, lognormalnego i loglogistycznego model wartości skrajnych odznaczał się najwyższym prawdopodobieństwem uzyskania najbardziej wiarygodnego dopasowania do wyników uzyskanych w badaniu MM-003 – ocenę wykonano wykorzystując metodę IBS. Analogicznie, wyniki pochodzące z marca 2013 roku modelowano przy pomocy 4 rozkładów, a najbardziej wiarygodne dopasowanie uzyskano przy pomocy loglogistycznego i wartości skrajnych, przy czym ostatecznie wykorzystano model wartości skrajnych, tak by wyniki uzyskane w dwóch różnych punktach czasowych mogły być porównywalne.

Na poniższym rysunku przedstawiono przyjęte w analizie, oszacowane na podstawie modelu wartości skrajnych, przeżycie wolne od progresji.

Rys. 3. Przeżycie wolne od progresji przyjęte w modelu.

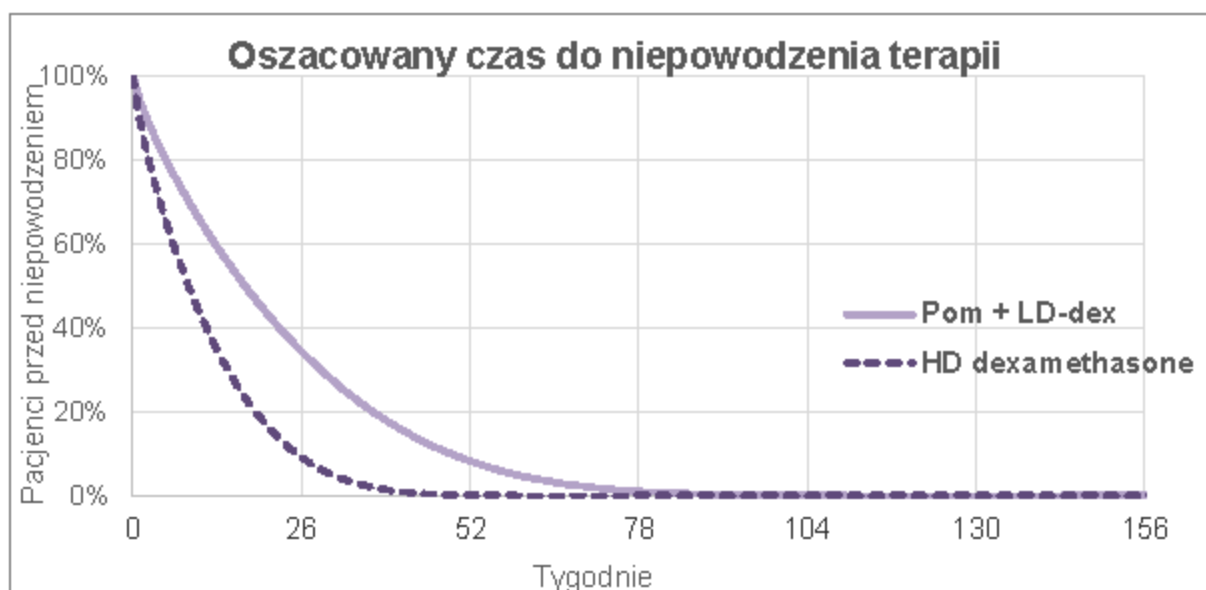


6.2.2.3 Czas do niepowodzenia terapii (TTF)

Czas do niepowodzenia terapii (ang. *time-to-failure*, TTF) w analizie podstawowej wyznacza długość leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem oraz deksametazonem w monoterapii. TTF definiowany jest jako czas do wystąpienia pierwszego ze zdarzeń: progresja choroby, przerwanie leczenia lub zgon. Wg autorów modelu, zastosowanie TTF pozwala na wyznaczenie momentu przerwania leczenia przed wystąpieniem progresji choroby. Wyniki w zakresie TTF uzyskane w badaniu MM-003 ekstrapolowano z wykorzystaniem modelu wartości skrajnych zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu.

Na poniższym rysunku przedstawiono przyjęty w analizie, oszacowany na podstawie modelu wartości skrajnych, czas do niepowodzenia terapii.

Rys. 4. Czas do niepowodzenia terapii przyjęty w modelu.



6.2.2.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględnione zostały zdarzenia niepożądane wymagające leczenia, zaklasyfikowane jako zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia toksyczności, które zaobserwowano u co najmniej 2% chorych uczestniczących w badaniu MM-003.

Występowanie zdarzeń niepożądanych wpływa na całkowite koszty terapii oraz jakość życia związaną ze zdrowiem. Profil bezpieczeństwa może być czynnikiem znacząco różnicującym porównywane opcje terapeutyczne w analizie efektywności i użyteczności kosztów. Stąd w modelu uwzględniono profil bezpieczeństwa związany ze stosowaniem porównywanych terapii.

Występowanie zdarzeń niepożądanych zostało uwzględnione w modelu jako redukcja użyteczności stanów zdrowia oraz jako wzrost zużycia zasobów medycznych, co przekłada się na wzrost kosztów.

W celu zaimplementowania kosztów w modelu, wykorzystano średni czas trwania każdego pojedynczego zdarzenia niepożądanego, jakie zaobserwowano w badaniu MM-003 do marca 2013 r. (BC) lub września 2012 r. (SA; dane na poziomie pacjenta) - patrz tabela poniżej. W ten sposób uzyskano koszty tygodniowe wyróżnionych zdarzeń niepożądanych, które charakteryzowały się różnym czasem trwania

Tab. 3. Średni czas trwania zdarzeń niepożądanych 3., 4. stopnia toksyczności na podstawie badania MM-003 – dane do marca 2013 r. (BC) i września 2012 r. (SA).

| Zdarzenie niepożądane | Pomalidomid+deksametazon - marzec 2013 (BC)/wrzesień 2012 (SA) [tyg.] | Deksametazon - marzec 2013 (BC)/wrzesień 2012 (SA) [tyg.] |
|-------------------------------------|---|---|
| Niedokrwistość | 1,4 | 1,9/1,2 |
| Ból kości | 6,6/4,6 | -/2,3 |
| Gorączka neutropeniczna | 1,3/1,4 | - |
| Ogólne pogorszenie stanu fizycznego | 1,8/2,0 | 2,6/2,2 |
| Hiperkalcemia | - | 1,1/1,9 |
| Hiperglikemia | - | 1,4/1,4 |
| Leukocytopenia | 2,1/1,4 | - |
| Neutropenia | 1,8/1,7 | 2,1/2,0 |
| Zapalenie płuc | 1,6/1,6 | 2,1/2,1 |
| Niewydolność nerek | 2,3/2,3 | 2,8/2,9 |
| Trombocytopenia | 1,9/1,6 | 2,2/1,7 |
| Osłabienie | - | 2,0/2,3 |

6.2.2.5 Użyteczność

Formuła regresji

W analizie podstawowej zastosowane wartości użyteczności zostały oparte na danych pochodzących z badania MM-003 – analiza wyników z września 2012 r. (brak jest odpowiednich danych z marca 2013 r.).

Analiza wyników EQ-5D i EORTC-8D polegała na przeprowadzeniu regresji. Jako potencjalne czynniki wpływające na ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem uwzględniono najlepszą odpowiedź pacjenta po 12 tygodniach, status progresji choroby, wiek, wiek podniesiony do drugiej potęgi, to czy chory był hospitalizowany podczas oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (połączenie daty oceny HRQL z wystąpieniem jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego), płeć, ocenę wg ECOG wykonaną przed rozpoczęciem badania, stopień zaawansowania choroby oceniony przed rozpoczęciem badania, liczbę wszystkich wcześniejszych terapii przed rozpoczęciem badania, liczbę krwinek czerwonych, miejsce zamieszkania – kontynent.

Zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu, wykorzystano model regresji otrzymany metodą stopniowej selekcji, z wykorzystaniem wyników w zakresie oceny EQ-5D. W analizie wrażliwości analizowano inną alternatywną metodę możliwą do wyboru w modelu – model regresji otrzymany metodą selekcji do przodu. Otrzymane współczynniki dla poszczególnych parametrów przedstawia tabela poniżej.

Tab. 4. Współczynniki regresji dla poszczególnych parametrów – analiza na podstawie oceny EQ-5D wykonanej w badaniu MM-003.

| Zmienna objaśniająca | Współczynnik użyteczności | |
|--|---------------------------|-------------------------|
| | Selekcja stopniowa (BC) | Selekcja do przodu (SA) |
| Stała | 0,727 | -0,046 |
| Progresja choroby | -0,037 | -0,036 |
| BORR* stabilna faza choroby (w odniesieniu do odpowiedzi) | -0,095 | -0,096 |
| BORR* progresja choroby (w odniesieniu do odpowiedzi) | -0,139 | -0,138 |
| Wiek (dekady) | Brak współczynnika | 0,267 |
| Wiek ² | Brak współczynnika | -0,022 |
| Hospitalizacja | -0,138 | -0,138 |
| Zdarzenie(a) niepożądane | -0,076 | -0,077 |
| Płeć męska | 0,074 | 0,073 |
| ECOG=1 przed rozpoczęciem badania (w odniesieniu do 0) | -0,134 | -0,133 |
| ECOG=2 lub 3 przed rozpoczęciem badania (w odniesieniu do 0) | -0,332 | -0,333 |
| MML**=1 przed rozpoczęciem badania (w odniesieniu do 3) | 0,030 | 0,036 |
| MML**=2 przed rozpoczęciem badania (w odniesieniu do 3) | 0,071 | 0,075 |
| Zlogarytmowana liczba wcześniejszych terapii | Brak współczynnika | -0,012 |
| Liczba krwinek czerwonych (10 ¹² /L) | 0,049 | 0,048 |
| Mieszkaniec Europy [#] | -0,069 | -0,061 |

* najlepsza odpowiedź całkowita (ang. *best overall response rate*); ** stopień zaawansowania nowotworu; # badanie MM-003 przeprowadzono w 93 ośrodkach w Europie, Australii, Kanadzie i USA.

Współczynniki użyteczności związane z najlepszą odpowiedzią całkowitą (BORR) są istotne dla 12 tyg. modelu, ponieważ całkowitą odpowiedź na leczenie w badaniu MM-003 oceniano po 12 tyg. Zmiana wartości użyteczności jest związana ze średnią ważoną współczynników oceny BORR uzyskanej w stanie przed i po progresji choroby (w odniesieniu do braku obniżenia użyteczności w odpowiedzi na terapię). Średnią ważoną współczynników otrzymano na podstawie odsetków chorych, którzy osiągnęli poszczególne poziomy odpowiedzi na leczenie – patrz tabela poniżej.

Tab. 5. Odsetki chorych z najlepszą całkowitą odpowiedzią uzyskane w badaniu MM-003.

| Najlepsza odpowiedź całkowita | Analiza wykonana w marcu 2013 (BC) | | Analiza wykonana we wrześniu 2012 (SA) | |
|-------------------------------|------------------------------------|--------------|--|--------------|
| | Pomalidomid+deksametazon | Deksametazon | Pomalidomid+deksametazon | Deksametazon |
| Odpowiedź na leczenie | 25,4% | 4,4% | 18,5% | 4,7% |
| Stabilna faza choroby | 61,8% | 64,4% | 68,6% | 63,3% |
| Progresja choroby | 12,9% | 31,1% | 12,9% | 32,0% |

W celu wykorzystania współczynników związanych z zaobserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi i hospitalizacją, obliczono jaki odsetek zdarzeń niepożądanych przypada na jeden cykl. Otrzymano następujące wartości:

- w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem:
 - marzec 2013 – 0,10 zdarzenia niepożądanego na tydzień,
 - wrzesień 2012 – 0,12 zdarzenia niepożądanego na tydzień,
- w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii:
 - marzec 2013 – 0,12 zdarzenia niepożądanego na tydzień,
 - wrzesień 2012 – 0,14 zdarzenia niepożądanego na tydzień.

Liczbę chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w każdym punkcie czasowym uzyskano po przemnożeniu wyliczonych odsetków i prawdopodobieństw przeżycia. Pozwoliło to na uzyskanie formuły regresji i oszacowanie wartości spadku użyteczności związanej ze zdarzeniami niepożądanymi.

Hospitalizacje w badaniu MM-003 raportowano do 28. dnia po zakończeniu leczenia. W grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem hospitalizowano 267 chorych (nie uwzględniając okresu przed otrzymaniem leczenia). W grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii hospitalizowano 109 chorych. W celu obliczenia częstości hospitalizacji na tydzień (cykl) wykorzystano średni czas do niepowodzenia terapii pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i deksametazonem w monoterapii z uwzględnieniem 28 dni po zakończonej terapii. Otrzymano następujące wartości:

- w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem:
 - marzec 2013 – 0,05 hospitalizacji na tydzień,
 - wrzesień 2012 – 0,04 hospitalizacji na tydzień,
- w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii:
 - marzec 2013 – 0,06 hospitalizacji na tydzień,
 - wrzesień 2012 – 0,05 hospitalizacji na tydzień.

Liczbę hospitalizacji w każdym punkcie czasowym uzyskano po przemnożeniu wyliczonych odsetków i prawdopodobieństw przeżycia. Pozwoliło to na uzyskanie formuły regresji i oszacowanie wartości spadku użyteczności związanej z hospitalizacją.

Użyteczności stanu zdrowia

Drugą możliwością zaimplementowaną w modelu, i analizowaną w ramach analizy wrażliwości, do porównania jakości życia związanej ze stosowaniem ocenianych terapii jest bezpośrednie przypisanie każdemu pacjentowi odpowiedniej wagi użyteczności w stanie przed i po progresji choroby. Wykorzystano przy tym wartości uzyskane w badaniu van Agthoven i wsp.⁹:

- stan przed progresją: 0,810,
- stan po progresji: 0,645.

Aby uwzględnić wpływ wystąpienia zdarzeń niepożądanych na obniżenie wartości użyteczności w przypadku wybrania jako źródła użyteczności nie regresji a publikacji van Agthoven 2004 wykorzystano tablice EQ-5D przygotowane dla UK¹⁰ - wartości uzyskane po konwersji na cykle tygodniowe przedstawia tabela poniżej. Uwzględniono tylko redukcje istotne statystycznie ($p \leq 0,05$).

Uzyskane redukcje użyteczności na 1 cykl były następujące:

- pomalidomid+deksametazon: -0,001, dla obu analizowanych okresów badania MM-003,
- deksametazon w monoterapii: -0,004 dla danych z marca 2013 i -0,005 dla danych z września 2012.

Tab. 6. Współczynniki regresji dla poszczególnych parametrów – analiza na podstawie oceny EQ-5D wykonanej w badaniu MM-003.

| Zdarzenie niepożądane | Katalog wartości EQ-5D dla UK | |
|----------------------------|-------------------------------|-----------|
| | Wartość redukcji użyteczności | Wartość p |
| Niedokrwistość | -0,022 | 0,056 |
| Astenia | -0,214 | 0,000 |
| Ból kości | -0,036 | 0,000 |
| Gorączka neutropeniczna | 0,001 | 0,956 |
| Ogólne osłabienie fizyczna | -0,214 | 0,000 |
| Hiperkalcemia | -0,009 | 0,661 |
| Hiperglikemia | -0,214 | 0,000 |
| Leukocytopenia | 0,001 | 0,956 |
| Neutropenia | 0,001 | 0,956 |
| Zapalenie płuc | -0,044 | 0,160 |
| Niewydolność nerek | -0,110 | 0,000 |
| Trombocytopenia | -0,008 | 0,852 |

6.2.3 Parametry kosztowe

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe. Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono poniżej.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich, ze względu na analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba, oporna na leczenie i nawrotowa lub oporna na leczenie) - tym samym zakładany brak aktywności zawodowej i produktywności w analizowanej populacji chorych.

6.2.3.1 Zużycie zasobów

Wykorzystane w analizie dane dotyczące zużycia zasobów pochodzą z ankiety nadanej przez eksperta klinicznego:

[Redacted text]

Celem przeprowadzonego badania ankietowego było zebranie opinii i doświadczenia eksperta w dziedzinie onkologii dotyczącego zużycia zasobów w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego w Polsce, którzy otrzymywali wcześniej terapię lenalidomidem i bortezomibem. Istotne z punktu widzenia analizy informacje, zebrano przy pomocy

wcześniej przygotowanej ankiety, która została podzielona na części zgodnie ze stanami wyróżnionymi w modelu ekonomicznym.

6.2.3.1.1 Standardowe monitorowanie podczas leczenia przed i po progresji

Zużycie zasobów w stanie bez progresji jest związane z początkową kwalifikacją do leczenia a następnie z podaniem leków i monitorowaniem skutków terapii. W przypadku chorych otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem zużycie zasobów w zakresie podania i monitorowania szacowano na podstawie programu lekowego *Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)*, załącznik B.54 do obwieszenia Ministra Zdrowia z 25 października 2016 r. i jest to zgodne z opinią eksperta.

W przypadku chorych otrzymujących deksametazon w monoterapii, czyli znajdujących się w stanie przed progresją choroby oraz chorych w stanie po progresji choroby zużycie zasobów związane ze standardowym monitorowaniem, zgodnie z opinią ankietowanego, przedstawia tabela poniżej.

| Świadczenie zdrowotne | Choroba stabilna (tj. przed progresją) | | Stan po progresji | |
|-----------------------|--|---------------------|-------------------|---------------------|
| | Liczba na miesiąc | Odsetek chorych [%] | Liczba na miesiąc | Odsetek chorych [%] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

6.2.3.1.2 Leczenie po progresji choroby, tj. najlepsze leczenie paliatywne (ang. *best supportive care*, BSC)

W modelu założono, że po leczeniu pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem albo deksametazonem w monoterapii oraz wcześniejszym stosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, obejmujących zarówno lenalidomid jak i bortezomib, wszyscy chorzy będą otrzymywali leczenie paliatywne (leczenie objawowe bez aktywnego leczenia). Skład opieki paliatywnej według opinii eksperta klinicznego przedstawia [REDACTED]

6.2.3.1.3 Przetoczenia

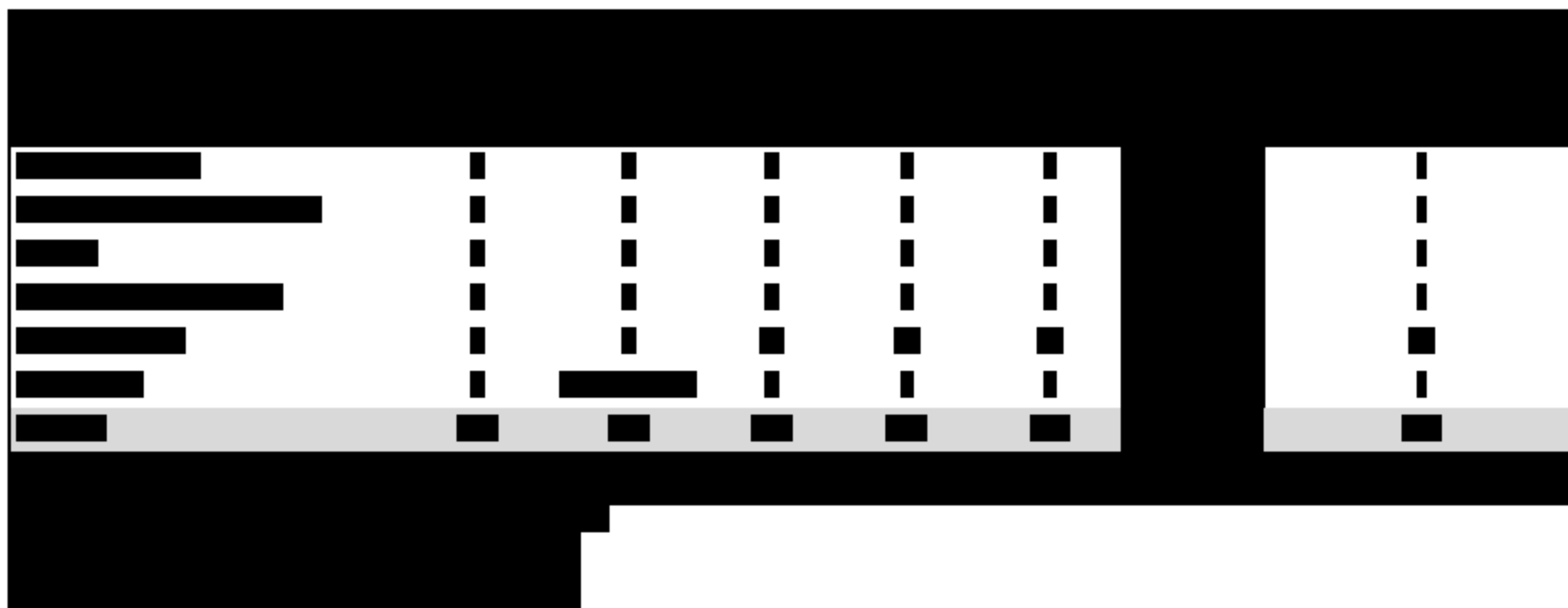
Liczba przetoczeń czerwonych krwinek i płytek krwi na cykl w modelu została ustalona w oparciu o dane wewnętrzne Wnioskodawcy z badania MM-003 dotyczące całkowitej liczby każdego z typu przetoczeń od rozpoczęcia leczenia do jego niepowodzenia, liczby chorych w poszczególnych ramionach badania oraz średniego czasu do niepowodzenia leczenia (w badaniu MM-003 nie zbirano danych dotyczących zdarzeń hematologicznych po okresie przerwania leczenia) – patrz tabela poniżej.

| Typ przetoczenia | Dane z marca 2013 (BC) | | Dane z września 2012 (SA) | |
|------------------|------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
| | pomalidomid | deksametazon | pomalidomid | deksametazon |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| [REDACTED] | ■ | ■ | ■ | ■ |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |

Zużycie zasobów związane z pojedynczym przetoczeniem krwinek czerwonych lub płytek krwi zaimplementowane w modelu zostało oparte na wynikach badania MM-003. Ekspert kliniczny wypełniający ankietę został poproszony o weryfikację średniej liczby jednostek krwinek czerwonych i płytek krwi na jedno przetoczenie w fazie stabilnej oraz po progresji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]



6.2.3.2 Koszty jednostkowe

Poniżej zestawiono polskie dane kosztowe użyte w parametryzacji modelu.

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - pomalidomid – dane Wnioskodawcy;
 - leki refundowane - obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych¹¹ oraz dane sprzedażowe NFZ obejmujące sierpień 2016 r.;^{12,13}
 - w przypadku leków nie objętych refundacją korzystano z cen zamieszczonych na Indeksie Leków Medycyny Praktycznej (MP);¹⁴
- koszty procedur medycznych – wycena punktowa – Zarządzenia Prezesa NFZ:
 - hospitalizacja – Zarządzenie Nr 117/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - świadczenia ambulatoryjne – Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - opieka paliatywna i hospicyjna – Zarządzenie Nr 116/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - radioterapia paliatywna i leczenie radioizotopami – zabiegi: Zarządzenie Nr 117/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 73/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia,
 - podanie pomalidomidu i monitorowanie leczenia w ramach programu lekowego – Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ oraz Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 119/2016/DGL Prezesa NFZ;
 - podanie i monitorowanie leczenia – pozostałe terapie: Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ oraz Zarządzenie nr 75/2016/DGL Prezesa NFZ;
- koszty procedur medycznych – koszt punktu: informator NFZ o zawartych umowach.¹⁵

Koszty poszczególnych leków wazono liczbą sprzedanych mg na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ z sierpnia 2016 r.

6.2.3.3 Porównywane interwencje

6.2.3.3.1 Pomalidomid



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

6.2.3.3.2 Deksametazon

Dawka deksametazonu stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem wynosi 40 mg raz w tygodniu. Dawka deksametazonu stosowanego w monoterapii wynosi 40 mg w dniach 1.-4., 9.-12. i 17.-20. każdego 28-dniowego cyklu terapii.

Dostępne w Polsce preparaty deksametazonu, objęte refundacją (obwieszenie MZ na listopad 2016¹¹) wraz z ceną, kwotą refundacji oraz wartością sprzedaży w sierpniu 2016 (DGL NFZ^{12,13}) przedstawiają Tab. 16 i Tab. 17.

Koszt jednostkowy deksametazonu uwzględniony w modelu to 0,99 PLN/mg z perspektywy NFZ i 1,15 PLN/mg z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Tab. 16. Preparaty deksametazonu refundowane w Polsce wraz z liczbą sprzedanych opakowań w okresie od czerwca 2015 do maja 2016.

| Preparat | Zawartość opakowania (mg) | Cena detaliczna, PLN/opak. | Wysokość limitu finansowania, PLN/opak. | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN/opak. |
|----------------------------------|---------------------------|----------------------------|---|--------------------|---|
| Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg | 20 tabl. | 12,15 | 11,5 | ryczałt | 3,85 |
| Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg | 20 tabl. (fiol.) | 22,99 | 22,99 | ryczałt | 3,2 |

Tab. 17. Preparaty deksametazonu refundowane w Polsce wraz z oszacowaniem ceny za 1 mg z perspektywy wspólnej i z perspektywy NFZ.

| Preparat | Ilość sprzedanych opakowań/mg (%*) | PLN/mg - NFZ | PLN/mg - chory i NFZ |
|----------------------------------|------------------------------------|--------------|----------------------|
| Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg | 2 029/2 029 (2%) | 0,83 | 1,22 |
| Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg | 59 640/1 192 800 (98%) | 0,99 | 1,15 |
| Koszt ważony | | 0,99 | 1,15 |

* w odniesieniu do łącznej sprzedaży mg deksametazonu.

szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) - Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe).

Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu wyceniono na 2 punkty. Wartość jednego punktu przyjęto na poziomie 52 PLN/pkt. - wycena punktu szpitalnego.

Na podstawie powyższych założeń oszacowano, że koszt 1 podania pomalidomidu wynosi 104 PLN, co odpowiada kosztowi **23,92 PLN/tydzień** (koszt uwzględniony w modelu) - patrz tabela poniżej.

Ze względu na doustne podanie deksametazonu w monoterapii poza programem lekowym założono brak dodatkowych kosztów związanych z podaniem leku.

Tab. 21. Koszty podania leków uwzględnione w modelu.

| Lek | Koszt 1 podania, PLN | Źródło | Koszt uwzględniony w modelu, PLN/tydzień |
|--------------|----------------------------|---|--|
| pomalidomid | 104 PLN (2 pkt*52 PLN/pkt) | Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu - Zarządzenie nr 100/2016/DGL | 23,92 |
| deksametazon | nie dotyczy | założenie konserwatywne | - |

6.2.3.5 Standardowe monitorowanie

Koszty w stanie przed progresją - stabilna choroba - obejmują koszty zakupu pomalidomidu i/lub deksametazonu i ich podania oraz koszty monitorowania leczenia.

W przypadku chorych otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem koszty monitorowania są rozliczane ryczałtowo w ramach programu lekowego.

Koszt monitorowania chorego w ramach programu lekowego przyjęto na podstawie kosztu diagnostyki w programie lekowym *Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego* (ICD-10 C90.0). Koszty diagnostyki w programie wynoszą 2 808 PLN – ryczałt roczny. Ryczałty za diagnostykę na podstawie Załącznika nr 1 do Zarządzenia nr 119/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 08 grudnia 2016 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) przedstawiono w poniższej tabeli (wycena punktu szpitalnego: 52 PLN/pkt).

Tab. 22. Ryczałty za diagnostykę w wybranych programach lekowych (Zarządzenie Nr 119/2016/DGL).

| Program lekowy | Wartość punktowa |
|---|------------------|
| Diagnostyka w programie Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego | 54 |

W przypadku chorych otrzymujących deksametazon w monoterapii oraz chorych znajdujących się w stanie po progresji choroby, koszty monitorowania leczenia szacowano na podstawie ankiety otrzymanej od eksperta klinicznego - patrz tabela poniżej.

Koszty świadczeń specjalistycznych 1., 2. i 3. typu przypisano w oparciu o Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, a wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ (liczbę wizyt poszczególnych typów oraz odsetek chorych, których dotyczą przypisano w oparciu o opinię eksperta). Sposób szacowania kosztów standardowego monitorowania w stabilnej fazie choroby i po progresji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 23. Standardowe monitorowanie w stabilnej fazie choroby i po progresji - koszty procedur medycznych (PLN/30 dni).

| Procedura | Wartość punktowa | Koszt punktu [PLN] | Liczba/miesiąc | Koszt miesięczny [PLN] | |
|--|---|--------------------|----------------|------------------------|-----------------|
| Monitorowanie w stabilnej fazie choroby (przed progresją) - chorzy otrzymujący pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem | | | | | |
| 5.08.07.0000004 | Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 54,00 | 52,00 | 1 | 2 808,00 |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

| Lek | PLN/mg NFZ | PLN/mg chory+ NFZ | Odsetek chorych | Dawka dobową | Czas leczenia [dni] | Koszt NFZ [PLN] | Koszt chory + NFZ [PLN] |
|------------|------------|-------------------|-----------------|--------------|---------------------|-----------------|-------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Tab. 27. Koszty leczenia po progresji uwzględnione w modelu.*

| Koszt miesięczny, PLN/m-ąc | | Koszt uwzględniony w modelu, PLN/ tydzień | |
|----------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| Perspektywa NFZ | Perspektywa łączna NFZ i pacjenta | Perspektywa NFZ | Perspektywa łączna NFZ i pacjenta |
| 2010,95 | 2028,58 | 462,48 | 466,53 |

* w oparciu o: Zarządzenia NFZ, Informator o umowach NFZ, Obwieszczenie MZ, dane sprzedażowe NFZ, Indeks Leków MP.

6.2.3.7 Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia

W poniższej tabeli zebrano koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj. 3. lub 4. stopnia, jakie zaobserwowano podczas badania MM-003.

Dane dotyczące zużycia zasobów medycznych, zostały zebrane w ankiecie otrzymanej od eksperta klinicznego w dziedzinie onkologii.

Wyceny punktowe hospitalizacji, wizyt, zabiegów i in. przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (wizyty specjalistyczne w oparciu o Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r., hospitalizacje w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w oparciu o Zarządzenie Nr 117/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 01 grudnia 2016 r., natomiast koszty związane z podaniem leków w oparciu o Zarządzenie nr 75/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lipca 2016 r.), a wartość punktów przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ. Koszty leków refundowanych oszacowano w oparciu o ceny na podstawie kwoty refundacji i ilości refundowanych opakowań (komunikat Departamentu Gospodarki Lekami na sierpień 2016^{12,13}) lub ceny

z Obwieszczenia MZ na listopad-grudzień 2016,¹¹ ważone liczbą sprzedanych miligramów wg danych sprzedażowych NFZ^{12,13} (przyjęto wariant z niższą ceną). Ceny leków nierefundowanych pochodzą z Indeksu Leków Medycyny Praktycznej.

Oszacowane koszty łączne leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia uwzględnione w modelu zestawiono w poniższej tabeli.

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel, który dołączono do raportu.

Tab. 28. Koszty łączne leczenia po szczególnych zdarzeniach niepożądanych 3. i 4. stopnia (PLN).

| Zdarzenie niepożądane | Łączny koszt w PLN | |
|-------------------------------------|--------------------|-------------|
| | NFZ | Chory + NFZ |
| Niedokrwistość | 416,65 | 416,65 |
| Ból kości | 57,91 | 59,14 |
| Gorączka neutropeniczna | 4 832,74 | 5 336,56 |
| Ogólne pogorszenie stanu fizycznego | 8,75 | 8,75 |
| Hiperkalcemia | 102,58 | 102,85 |
| Hiperglikemia | 471,60 | 471,60 |
| Leukopenia | 384,93 | 384,93 |
| Neutorpenia | 632,63 | 647,83 |
| Zapalenie płuc | 134,39 | 195,06 |
| Niewydolność nerek | 166,43 | 166,44 |
| Trombocytopenia | 196,87 | 197,02 |
| Oslabienie | 0,00 | 0,00 |

6.2.3.8 Opieka końca życia

Koszty opieki końca życia szacowano z wykorzystaniem danych dotyczących zużycia zasobów medycznych, które zostały zebrane w ankiecie otrzymanej od eksperta klinicznego.

Koszty procedur medycznych przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia – wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ.

Koszt opieki końca życia uwzględniony w modelu oszacowano na **23 555,13 PLN** – patrz tabela poniżej.

| Procedura | Krwinki czerwone | Płytki krwi |
|-----------|------------------|-------------|
| | | |
| | | |

6.3 Dyskontowanie

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dla analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych.¹

Wartości stopy dyskontowej są przedmiotem analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTMiT (0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych).

6.4 Walidacja modelu

6.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych modeli oceniających opłacalność leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Brak jest dodatkowych kryteriów włączenia/wykluczenia do analizy.

6.4.1.1 Strategia wyszukiwania

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w leczeniu szpiczaka mnogiego zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.¹⁹ Bazę danych *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>) przeszukano używając następujących słów kluczowych: „pomalidomide”, „imnovid”, „pomalyst”, „actimid”.

Wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej jednostki chorobowej, populacji ani komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 15.12.2016 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([REDACTED]).

Tab. 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 15.12.2016 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1 | "Costs and Cost Analysis"[Mesh] | 201 214 |
| #2 | "Cost allocation"[Mesh] | 1 972 |
| #3 | "Cost-benefit analysis"[Mesh] | 67 229 |
| #4 | "Cost control"[Mesh] | 30 708 |
| #5 | "Cost savings"[Mesh] | 9 976 |
| #6 | "Cost of illness"[Mesh] | 21 073 |
| #7 | "Cost sharing"[Mesh] | 3 943 |
| #8 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 201 214 |
| #9 | "pomalidomide"[Supplementary Concept] | 210 |
| #10 | Pomalidomide [tw] | 390 |
| #11 | Imnovid [tw] | 4 |
| #12 | Pomalyst [tw] | 10 |
| #13 | Actimid [tw] | 26 |
| #14 | "CC 4047"[tw] | 57 |
| #15 | "CC-4047"[tw] | 57 |
| #16 | "CC4047"[tw] | 3 |
| #17 | #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 | 414 |
| #18 | #8 AND #17 | 0 |

Tab. 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w systemie bazy EMBASE (Biomedical Answers); dane na dzień 15.12.2016 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|-----------------------------------|-------------------|
| #1 | 'Cost benefit analysis' | 73 598 |
| #2 | 'Cost effectiveness analysis'/exp | 119 691 |
| #3 | 'Cost of illness'/exp | 16 103 |
| #4 | 'Cost control'/exp | 57 261 |
| #5 | 'Cost minimization analysis'/exp | 2 909 |
| #6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 243 306 |
| #7 | pomalidomide/exp | 1 744 |

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #8 | pomalidomide:ab,ti | 947 |
| #9 | imnovid:ab,ti | 4 |
| #10 | pomalyst:ab,ti | 11 |
| #11 | actimid:ab,ti | 31 |
| #12 | 'cc 4047':ab,ti | 62 |
| #13 | 'cc4047':ab,ti | 10 |
| #14 | 'cc-4047':ab,ti | 62 |
| #15 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 | 1 798 |
| #16 | #6 AND #15 | 19 |
| #17 | #16 AND [embase]/lim | 19 |

Tab. 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 15.12.2016 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1 | MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees | 24 985 |
| #2 | MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees | 16 |
| #3 | MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees | 18 042 |
| #4 | MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees | 1 276 |
| #5 | MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees | 1 001 |
| #6 | MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees | 1 299 |
| #7 | MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees | 41 |
| #8 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 24 985 |
| #9 | (pomalidomide):ti,ab,kw | 80 |
| #10 | (imnovid):ti,ab,kw | 1 |
| #11 | (pomalyst):ti,ab,kw | 3 |
| #12 | (actimid):ti,ab,kw | 0 |
| #13 | (cc4047):ti,ab,kw | 2 |
| #14 | (cc-4047):ti,ab,kw | 1 |
| #15 | (cc 4047):ti,ab,kw | 1 |
| #16 | #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 | 80 |
| #17 | #8 AND #16 | 0 |

Tab. 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 15.12.2016 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|----------------------|-------------------|
| #1 | pomalidomide | 6 |
| #2 | imnovid | 1 |
| #3 | pomalyst | 1 |
| #4 | actimid | 0 |
| #5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 | 6 |

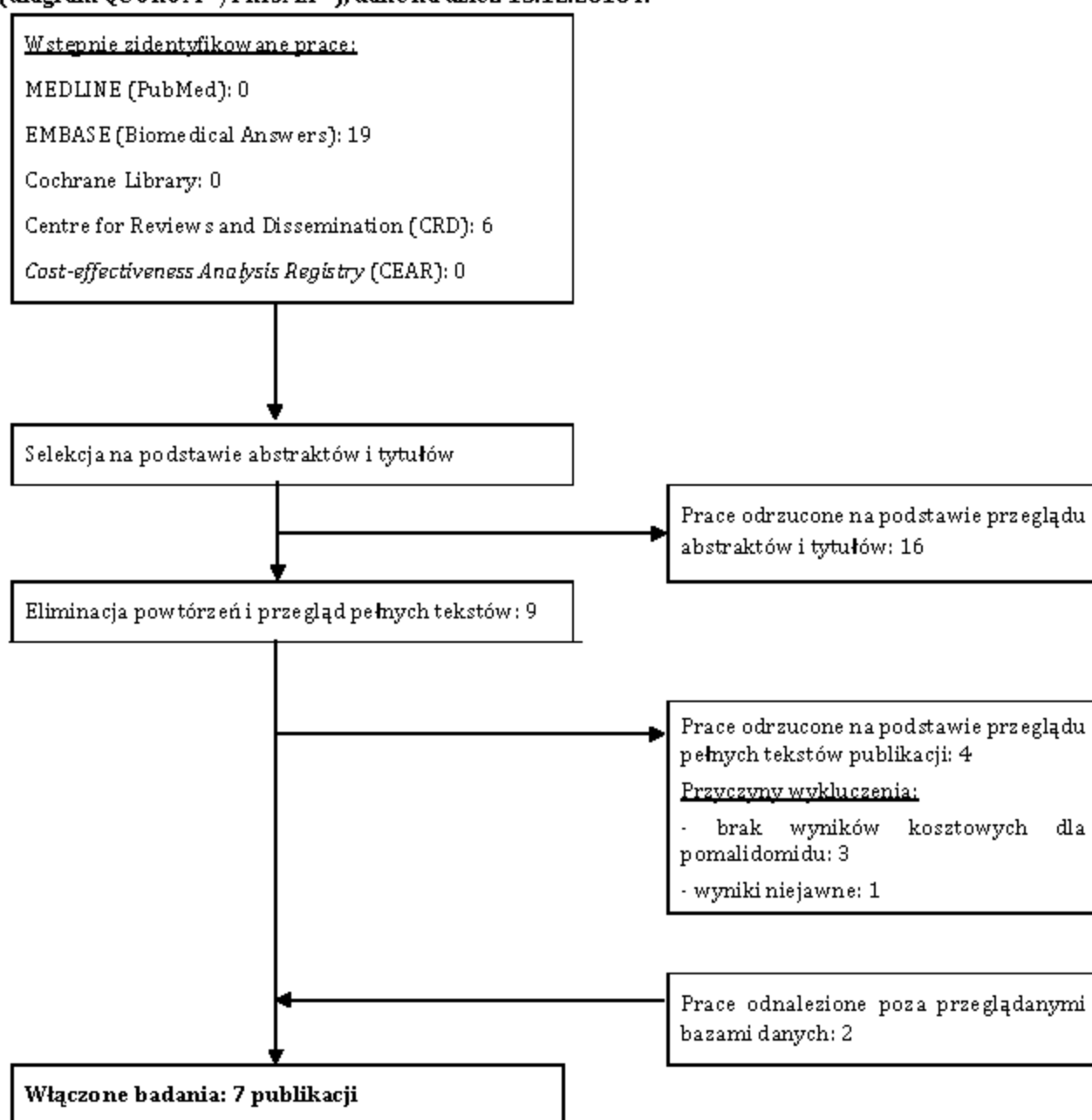
Tab. 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 15.12.2016 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|----------------|-------------------|
| #1 | pomalidomide | 0 |
| #2 | imnovid | 0 |
| #3 | pomalyst | 0 |
| #4 | actimid | 0 |

6.4.1.2 Wyniki przeglądu

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 15.12.2016 r. zidentyfikowano 9 prac, które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM²⁰/PRISMA,²¹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na poniższym schemacie.

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla pomalidomidu (diagram QUOROM²⁰/PRISMA²¹), dane na dzień 15.12.2016 r.



W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 publikacje dotyczące oceny złożonych przez Wnioskodawcę analiz dla pomalidomidu oraz 2 opublikowane analizy ekonomiczne, oceniającą stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Dodatkowo opisano odnaniezoną poza przegładanymi bazami danych analizę ekonomiczną Wnioskodawcy dla pomalidomidu opisaną w dokumentacji złożonej do NICE i ocenionej przez *Evidence Review Group* (ERG) oraz analizę ekonomiczną Wnioskodawcy dla pomalidomidu opisaną w dokumentacji złożonej do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* i ocenionej przez *Economic Guidance Panel*.

6.4.1.2.1 Borg 2016

Celem analizy ekonomicznej Borg 2016²² była ocena efektywności kosztowej stosowania pomalidomidu w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim w Szwecji.

W modelu porównywano stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w niskich dawkach i deksametazonu w wysokich dawkach w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali uprzednio co najmniej dwa schematy terapii, w tym lenalidomidem i bortezomibem, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Skuteczność i użyteczności stanów zdrowia przyjęto zgodnie z wynikami badania MM-003. Koszty przyjęto zgodnie z danymi ze Szwecji. W analizie przyjęto perspektywę społeczną.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą w przypadku stosowania deksametazonu w wysokich dawkach długość życia wynosi 1,12 roku, natomiast koszt całkowity 179 976 SEK (19 100 €; w tym głównie koszty pośrednie). W przypadku stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w niskich dawkach długość życia wynosi 2,33 roku, natomiast koszt całkowity 767 064 SEK (81 500 €; w tym głównie koszty leku i koszty pośrednie). Stosowanie pomalidomidu związane jest z dodatkowym efektem 0,7351 QALY oraz dodatkowym kosztem 587 088 SEK (62 400 €; w tym inkrementalny koszt leku 59%, inkrementalne koszty pośrednie i inne koszty opieki zdrowotnej 8%). Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na 798 613 SEK/QALY (84 900 €/QALY).

Wyniki modelu wykazały, że stosowanie pomalidomidu u chorych z zaawansowaną postacią szpiczaka mnogiego i ze słabym rokowaniem w Szwecji związane jest ze stosunkowo wysokim kosztem dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Model został zaakceptowany przez organ odpowiedzialny za refundację, a pomalidomid został refundowany w Szwecji.

6.4.1.2.2 Roy 2015

Celem analizy Roy 2015²³ była ocena rocznych kosztów stosowania na pacjenta 7 schematów terapeutycznych przez chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim w USA.

Wyniki zdrowotne dotyczące czasu stosowania i częstości występowania zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z wynikami badań klinicznych.

Łączne koszty leczenia 1 chorego dla poszczególnych schematów terapeutycznych (dla medycznych i komercyjnych planów zdrowotnych) oszacowano na:

- panobinostat+bortezomib+deksametazon: 107 746-118 745 \$;
- bortezomib+deksametazon: 74 798-90 617 \$;
- lenalidomid+deksametazon: 125 975-126 152 \$;
- lenalidomid+bortezomib+deksametazon: 172 347-189 283 \$;
- karfilzomib+lenalidomid+deksametazon: 227 153-256 416 \$;
- karfilzomib: 131 432-139 045 \$;
- pomalidomid+deksametazon: 159 950-160 146 \$.

W dokumencie nie przedstawiono kosztu dodatkowego roku życia ani kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

6.4.1.2.3 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pomalidomid – Bewertung gemäß §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V 2013

Ocena kosztów finansowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali uprzednio co najmniej dwa schematy terapii, w tym lenalidomidem i bortezomibem, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Koszty szacowano z uwzględnieniem dawki dobowej pomalidomidu wynoszącej 3 mg. Ze względu na konieczność dostosowania dawki deksametazonu, oszacowania przeprowadzono w dwóch subpopulacjach, tj. chorych w wieku ≤ 75 rż. i > 75 rż. Szacunkowa liczba chorych, którzy kwalifikują się do terapii pomalidomidem wahała się od 630 do 3907. Oszacowany roczny koszt leczenia jednego chorego wyniósł 147 525,43 € (perspektywa płatnika publicznego).²⁴

W dokumencie nie przedstawiono kosztu dodatkowego roku życia ani kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

6.4.1.2.4 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pomalidomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2015

Ocena kosztów finansowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali uprzednio co najmniej dwa schematy terapii, w tym lenalidomidem i bortezomibem, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Szacunkowa liczba chorych, którzy kwalifikują się do terapii pomalidomidem wahała się od 803 do 2289. Oszacowany roczny koszt leczenia jednego chorego pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem wyniósł 128 178,59 €. Oszacowane roczne koszty leczenia jednego chorego dla komparatorów wyniosły odpowiednio:

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem: 97 570,59 €;
- bortezomib w monoterapii: 61 133,20 €;
- bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem: 49 139,23 €;
- bortezomib w skojarzeniu z doksorubicyną: 145 328,48 €;
- doksorubicyna: 2 842,55-3 262,51 €;
- winkrystyna: 3 277,04 €;
- cyklofosfamid w skojarzeniu z prednizolonem: 1 951,56 €;
- melfalan w skojarzeniu z prednizolonem (4-tygodniowy cykl): 1 733,73 €;
- interferon alfa-2b: 11 453,07 €.²⁵

W dokumencie nie przedstawiono kosztu dodatkowego roku życia ani kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

6.4.1.2.5 All Wales Medicines Strategy Group 2014

W dokumencie opisano analizę ekonomiczną Wnioskodawcy dla pomalidomidu złożoną do *All Wales Medicines Strategy Group* w 2014 roku. Oceniano stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do stosowania bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem. Populację w analizie ekonomicznej stanowili chorzy z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali uprzednio co najmniej dwa schematy terapii, w tym lenalidomidem i bortezomibem.

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla porównania terapii pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i terapii bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (na podstawie wyników skuteczności jak dla deksametazonu w wysokich dawkach) oszacowano na poziomie 55 197 £/QALY (koszt inkrementalny: 33 860 £; inkrementalne QALY: 0,62).²⁶

6.4.1.2.6 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2014

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla porównania terapii pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i terapii deksametazonem w monoterapii oszacowany przez *Economic Guidance Panel* wahał się od 132 217 \$/QALY (10-letni horyzont czasowy, wpływ na przeżycie całkowite przedłużony na 2 lata po dacie odciążenia) do 173 430 \$/QALY (5-letni horyzont czasowy, brak wpływu na przeżycie całkowite po dacie odciążenia).

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla porównania terapii pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i terapii najlepszym leczeniem wspomagającym (różne schematy terapeutyczne po uwzględnieniu średniego zużycia) oszacowany przez Wnioskodawcę wynosił 58 008-84 476 \$/QALY.²⁷

6.4.1.2.7 National Institute for Health and Care Excellence 2014

W analizie uwzględniono trzy komparatory dla pomalidomidu (w skojarzeniu z deksametazonem w niskich dawkach) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, wcześniej leczonych lenalidomidem i bortezomibem: 1) bortezomib + deksametazon (BOR+DEX), 2) cyklofosfamid + talidomid + deksametazon (CTD), 3) bendamustynę + talidomid + deksametazon (BTD) jako terapie stosowane w UK. Użyto modelu z procesami semi-Markowa i 4 stanami zdrowotnymi - przed progresją leczenia (*on treatment*), przed progresją nieleczeni (*off treatment*), po progresji, zgon - oraz dożywotnym (25-letnim) horyzontem czasowym i 1-tygodniowym cyklem w modelu. Stopy dyskontowe wyniosły 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych. Podstawowe wartości użyteczności były takie jak w Tab. 4. Dane kliniczne dla ramienia pomalidomidu przyjęto w oparciu o dane z badania MM-003 – data odcięcia marzec 2013. Skuteczność komparatorów przyjęto w oparciu o badanie obserwacyjne Gooding. Poniżej zebrano wyniki analizy podstawowej dla pomalidomidu w porównaniu z:

- 1) BOR+DEX: 50 366 £/QALY - pomalidomid związany był z dodatkowym uzyskiem klinicznym w postaci 1,06 LYG i 0,61 QALY oraz dodatkowym kosztem w wysokości 30 782 £;
- 2) CTD: 77 915 £/QALY - pomalidomid związany był z dodatkowym uzyskiem klinicznym w postaci 1,06 LYG i 0,61 QALY oraz dodatkowym kosztem w wysokości 47 219 £;
- 3) BTD: 72 250 £/QALY - pomalidomid związany był z dodatkowym uzyskiem klinicznym w postaci 1,06 LYG i 0,61 QALY oraz dodatkowym kosztem w wysokości 44 142 £.

Powyższe wyniki zostały uzyskane przy założeniu takiej samej skuteczności wszystkich trzech komparatorów. *Evidence Review Group* przeprowadziło inkrementalną analizę deterministyczną z uwzględnieniem większej dokładności dla QALY w celu wychwycenia różnic między komparatorami. W wyniku tej analizy ERG stwierdziło, że CTD charakteryzuje się najniższymi kosztami i nieco większą efektywnością niż BTD oraz BOR+DEX, stąd BTD oraz BOR+DEX są terapiami zdominowanymi przez CTD. Dla porównania pomalidomidu z CTD inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano na 77 915 £/QALY w analizie deterministycznej oraz 82 503 £/LYG w analizie probabilistycznej.^{28,29}

6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

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

6.4.2.1 Strategia wyszukiwania

Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przedstawiono w poniższych tabelach, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) oraz *The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>).

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 15.12.2016 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([REDACTED]).

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów z drowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 15.12.2016 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|--|-------------------|
| #1 | multiple myeloma | 44 134 |
| #2 | utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain" | 398 485 |
| | Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" | 68 468 |
| #3 | OR SG OR "Health Utility Index" OR "Health Utilities Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB | |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 39 |

Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów z drowia w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*), dane na dzień 15.12.2016 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1 | multiple AND ('myeloma'/exp OR myeloma) | 69 177 |
| #2 | utilit* OR 'quality of life'/exp OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly'/exp OR 'health related quality of life'/exp OR hrqol OR 'health gain' | 554 476 |
| | euroqol OR 'eq 5d' OR 'short form 36'/exp OR 'sf 36'/exp OR 'short form 6d' OR 'sf 6d' OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qw b | 258 185 |
| #3 | | |
| #4 | #1 AND #3 AND #3 | 113 |
| #5 | AND [emb ase]/lim | 106 |

Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy *The Cochrane Library*, dane na dzień 15.12.2016 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|--|-------------------|
| #1 | multiple myeloma | 2 605 |
| #2 | utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain" | 63 737 |
| #3 | Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utility Index" OR "Health Utilities Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB | 18 515 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 39 |

Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów z drowia w systemie bazy *The Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 15.12.2016 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|------------------|-------------------|
| #1 | multiple myeloma | 222 |
| #2 | utilit* | 5 372 |
| #3 | #1 AND #2 | 12 |

Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów z drowia w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*, dane na dzień 15.12.2016 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|------------------|-------------------|
| #1 | multiple myeloma | 17 |

6.4.2.2 Wyniki przeglądu

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 15.12.2016 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([REDACTED]). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

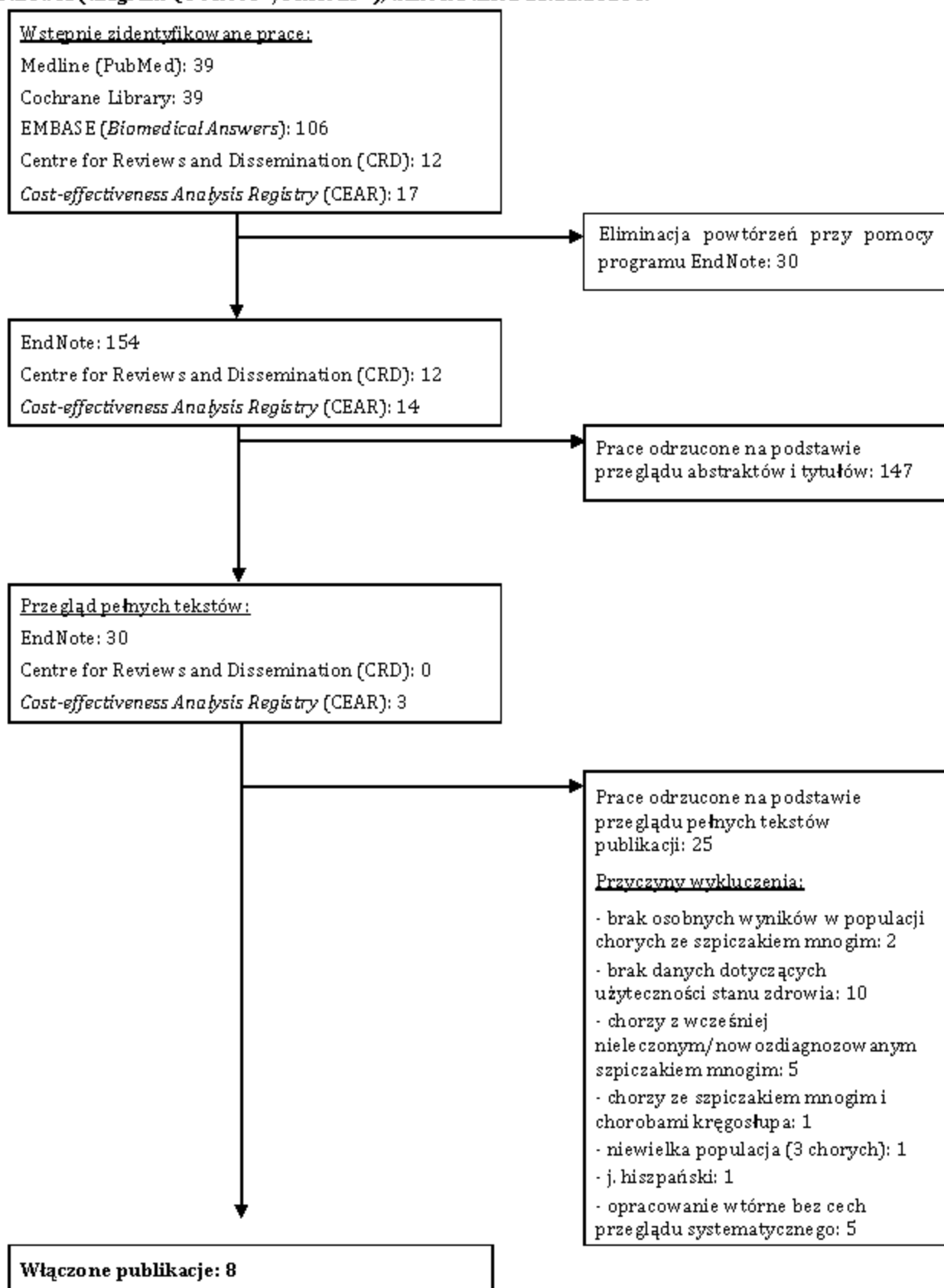
Poszukiwano badań pierwotnych dotyczących wartości użyteczności u chorych ze szpiczakiem mnogim oraz opracowań wtórnych dotyczących przeglądów wartości użyteczności u chorych ze szpiczakiem mnogim, spełniających kryteria przeglądów systematycznych (tj. ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem

prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej). W związku z powyższym z analizy wykluczono analizy ekonomiczne, w których wtórnie wykorzystywano wartości użyteczności z innych badań, z wyjątkiem pełnych raportów HTA, w których sprawdzano, czy zostały przeprowadzone przeglądy systematyczne wartości użyteczności w szpiczaku mnogim. Z analizy wykluczono badania, które dotyczyły jedynie chorych wcześniej nieleczonych, z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim lub, w których nie wydzielono wyników dla szpiczaka mnogiego albo oceniano jedynie pojedynczych chorych ze szpiczakiem mnogim oraz badania mające na celu ocenę specyficznych podgrup chorych ze szpiczakiem mnogim, tj. z dodatkowymi schorzeniami.

Należy zauważyć, że przegląd systematyczny obejmujący również badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia i jakości życia w docelowej populacji wykonano w ramach analizy klinicznej w trakcie wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 15 grudnia 2016 r. zidentyfikowano 33 prace, które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM²⁰/PRISMA²¹, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na poniższym schemacie.

Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM²⁰/PRISMA²¹), dane na dzień 15.12.2016 r.



Do dnia 15.12.2016 r. - odnaleziono 8 badań opisujących wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych ze szpiczakiem mnogim.

Spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych ze szpiczakiem mnogim pochodzące z odnalezionych badań. Obserwowane różnice w odnalezionych wartościach użyteczności mogą wynikać z różnych metod pomiaru oraz różnych populacji chorych włączonych do badań.

Wartości użyteczności w wśród chorych ze szpiczakiem mnogim w odnalezionych badaniach wahają się w granicach 0,501 (ocena chorych w zaawansowanym stadium choroby w badaniu Proskorovsky 2014) do 0,923 (ocena chorych, u których nie występują objawy choroby w badaniu Proskorovsky 2014).

Pomimo odnalezienia badań opisujących wartości użyteczności w populacji dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, w różnych stadiach zaawansowania nowotworu, w tym o ciężkim przebiegu, w analizie wykorzystano wartości użyteczności oszacowane w badaniu MM-003, które stanowią najbardziej wiarygodne dane w analizowanej populacji chorych. Szczegółowy opis metod oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w badaniu klinicznym MM-003 przedstawiono w rozdziale 6.2.2.5.

Tab. 41. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

| Badanie | Metoda pomiaru użyteczności | Stany zdrowotne wyróżnione w modelu | Wartości użyteczności |
|-------------------|---------------------------------|--|--------------------------------|
| Acaster 2014 | EQ-5D | Chorzy z MM otrzymujący trzecią lub dalsze linie leczenia | N=122; 0,63 (0,29) |
| Proskorovsky 2014 | EQ-5D | Dorośli chorzy z MM: | N=154; 0,7 (0,3) |
| | | bez objawów | N=17; 0,923 |
| | | z lekkimi objawami | N=48; 0,806 |
| | | o miarkowanym przebiegu choroby | N=50; 0,675 |
| | | o ciężkim przebiegu choroby | N=39; 0,501 |
| Kvam 2011 | EQ-5D | Średnia zmiana użyteczności w 3-miesięcznej obserwacji, | |
| | | MM – pogorszenie stanu zdrowia | N=49; -0,10 |
| | | MM – poprawa stanu zdrowia | N=79; 0,08 |
| Slovacek 2007 | EQ-5D VAS | Chorzy z MM po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych w wieku: | N=32; 0,666 |
| | | 40-49 | N=2; 0,775 |
| | | 50-59 | N=13; 0,673 |
| | | 60-69 | N=13; 0,604 |
| | | 70-79 | N=4; 0,712 |
| Uyl-de Groot 2005 | EQ-5D | Dorośli pacjenci z MM w różnym stadium choroby | N=25; 0,52 (0,33) |
| Kent 2014 | SF-6D/VR-6D | Dorośli pacjenci z MM (brak szczegółowych danych) | N=192; 0,63 (95%CI: 0,62-0,65) |
| Ramsenthaler 2016 | EQ-5D Index score/ EQ-5D VAS | Chorzy z nawrotowym szpiczakiem mnogim | N=184; średnia: 0,59 (SD=0,29) |

| Badanie | Metoda pomiaru użyteczności | Stany zdrowotne wyróżnione w modelu | Wartości użyteczności |
|-------------|-----------------------------|---|-----------------------|
| Weisel 2015 | EQ-5D | Chorzy z MM otrzymujący trzecią lub dalsze linie leczenia | |
| | | - w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem | N=302, 0,61** |
| | | - w grupie deksametazonu | N=153, 0,59** |

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); MM - szpiczak mnogi (ang. *Multiple Myeloma*); EQ-5D - EuroQoL 5-Dimension; SF-6D - Short Form 6D; VAS - analogiczna skala wizualna (ang. *visual analog scale*); VR-6D - Veterans RAND 6D; * wartości początkowe, dane odczytane z wykresu.

6.5 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.^{1,2}

Stabilność wyników scenariuszy analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 6.5.1), i probabilistyczną analizę (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 6.5.2).

6.5.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizy wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych modelu. Kluczowe dane wejściowe do modelu obejmowały: oszacowane koszty w badaniu ankietowym użyte w modelu, horyzont czasowy, wartość użyteczności dla stanów w modelu, parametry skuteczności i bezpieczeństwa oraz przyjęte rozkłady w odniesieniu do OS, PFS i TTF.

W analizie podstawowej wykorzystano wyniki randomizowanego badania klinicznego, MM-003 w odniesieniu do OS, PFS i TTF oraz średniego czasu trwania zdarzeń niepożądanych z obserwacji, której mediana czasu wyniosła 10 miesięcy (wyniki z marca 2013). W analizie wrażliwości analizowano alternatywne wartości parametrów, tj. w oparciu o wyniki badania MM-003 dla mediany obserwacji, która wyniosła 4,2 miesiąca (wyniki z września 2012).

Zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu, w analizie podstawowej przyjęto do modelowania przeżycia całkowitego wykorzystano model lognormalny, a do modelowania przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu do niepowodzenia terapii wykorzystano model wartości skrajnych – patrz rozdz. 6.2.2.1, 6.2.2.2, 6.2.2.3. W analizie wrażliwości uwzględniono rozkłady parametryczne zgodnie z analizą podstawową Wnioskodawcy złożoną do NICE (dotyczącą innych porównań dla pomalidomidu): model loglogistyczny dla OS i PFS oraz model wartości skrajnych dla TTF.²⁹

Model pozwala na wyznaczenie długości leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem oraz deksametazonem w monoterapii zamiast jako czasu do niepowodzenia terapii (użyty w analizie podstawowej, patrz rozdz. 6.2.2.3) czasu do progresji choroby - podejście to uwzględniono w analizie wrażliwości.

Do oszacowania wartości użyteczności w oparciu o wyniki badania MM-003 w analizie podstawowej, zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu, wykorzystano model regresji otrzymany metodą stopniowej selekcji, z wykorzystaniem wyników w zakresie oceny EQ-5D. W analizie wrażliwości badano osobno wpływ wykorzystania metody selekcji do przodu i uwzględnienia wartości wg kwestionariusza EORTC-8D na wyniki analizy. Analizowano również sposób szacowania wartości użyteczności w oparciu o inne źródło danych niż badanie MM-003, tj. o badanie van Agthoven 2004 (patrz rozdz. 6.2.2.5).

Brak formalnych udokumentowanych zakresów dla parametrów kosztowych wynika z metodyki badania kosztów. Koszty oszacowano w ramach badania ankietowego (patrz rozdz. 6.2.3). Dlatego też określenie zmienności parametrów kosztowych jest możliwe jedynie w ramach arbitralnych założeń. Wszystkie koszty poza kosztem zakupu pomalidomidu oraz osobno koszty leczenia działań niepożądanych odchyłono o $\pm 20\%$ w ramach poszczególnych wariantów jednoczynnikowej analizy wrażliwości, w celu pokrycia zakresu możliwych wartości.

Ze względu na niepewną długość horyzontu czasowego, w ramach analizy wrażliwości testowano 10-letni i 20-letni horyzont czasowy zgodnie z różnicą wieku między wiekiem wejściowym do modelu a oczekiwaną długością życia w Polsce wg GUS odpowiednio dla mężczyzn i dla kobiet (patrz rozdz. 4).

Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych).

W niniejszym modelu komparator dla pomalidomidu stanowi deksametazon, który stanowi jedną z możliwych opcji terapeutycznych wg badania ankietowanego przeprowadzonego wśród 12 ekspertów w dziedzinie hematologii. Zgodnie z opinią ekspertów

[REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności dla innych terapii niż deksametazon nie stanowią one podstawowego komparatora dla pomalidomidu. W analizie wrażliwości przedstawiono wyniki porównania pomalidomidu z zestawem różnych schematów terapeutycznych w oparciu o opinie dwóch ankietowanych z ośrodków z największą liczbą pacjentów ze szpiczakiem mnogim (patrz rozdz. 6.2.3.1.6). Ze względu na dużą niepewność oszacowanych kosztów, w analizie wrażliwości testowano dodatkowo odchylenie kosztów komparatora o $\pm 50\%$ - założenie arbitralne. Ze względu na odmienny komparator wyniki tych analiz wrażliwości przedstawiono w osobnym rozdziale.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w Tab. 42, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej (patrz rozdz. 6.2).

Tab. 42. Zakres zmienności parametrów testowanych w jednoczynnikowej analizie wrażliwości.

| Parametr | Analiza podstawowa | Źródło danych | Analizy wrażliwości | Źródło danych |
|--|--|---|--|--|
| skuteczność i bezpieczeństwo | 6.2.2 | wyniki badania MM-003 po 10 m-cach obserwacji (mediana) | 6.2.2 (SA 1) | wyniki badania MM-003 po 4,2 m-ca obserwacji (mediana) |
| skuteczność – rozkłady | OS – lognormalny, PFS i TTF – wartości skrajnych | zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu (rozdz. 6.2.2.1, 6.2.2.2, 6.2.2.3) | OS – loglogistyczny, PFS i TTF – wartości skrajnych (SA 2) | zgodnie z analizą ekonomiczną przedstawioną NICE |
| długość leczenia interwencją i komparatorem | do momentu niepowodzenia terapii (TTF) | zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu (rozdz. 6.2.2.3) | do momentu progresji choroby (SA 3) | inna alternatywna definicja długości leczenia w modelu |
| wartość użyteczności stanów zdrowotnych (regresja) | metodą stopniowej selekcji | zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu (rozdz. 6.2.2.5) | metodą selekcji do przodu (SA 4) | inna alternatywny sposób szacowania wartości użyteczności w modelu |
| wartość użyteczności stanów zdrowotnych (sposób oceny) | ocena wg EQ-5D | zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu (rozdz. 6.2.2.5) | ocena wg EORTC-8D (SA 5) | inna alternatywny sposób szacowania wartości użyteczności w modelu |
| wartość użyteczności stanów zdrowotnych (źródło) | MM-003 regresja | zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu (rozdz. 6.2.2.5) | van Agthoven 2004 (SA6) | inna alternatywny sposób szacowania wartości użyteczności w modelu |
| zmiana w wszystkich kosztach poza kosztem jednostkowym zakupu pomalidomidu | patrz rozdz. 6.2.3 | badanie ankietowe | BC+20% (SA 7A) BC-20% (SA 7B) | koszty z analizy podstawowej odchylone o +/-20% (założenie arbitralne) – patrz [redacted] i [redacted] |
| wybiórcza zmiana kosztów leczenia DN | patrz rozdz. 6.2.3.7 | badanie ankietowe - średnia | BC+20% (SA 8A) BC-20% (SA 8B) | koszty z analizy podstawowej odchylone o +/-20% (założenie arbitralne) – patrz [redacted] |

| Parametr | Analiza podstawowa | Źródło danych | Analizy wrażliwości | Źródło danych |
|------------------------------|--|--|--|--|
| horyzont czasowy | dożywotni (25-letni) | pierwotne założenie autorów modelu (rozdz. 4) | 10-letni (SA 9A) 20-letni (SA 9B) | odpowiadający różnicy między wiekiem wejściowym do modelu a oczekiwaną długością życia wg GUS odpowiednio dla mężczyzn i kobiet (rozdz. 4) |
| stopa dyskontowa | stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych | zgodnie z wytycznymi AOTMiT (rozdz. 6.3) | stopa dyskontowa 0% na koszty i efekty (SA 10) | zgodnie z wytycznymi AOTMiT |
| komparator (zmiana kosztów)* | deksametazon | opcja lecznicza wskazywana przez ankietowanych, dla której dostępne są wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa z pomalidomidem w docelowej populacji chorych w oparciu o RCT | zestaw różnych schematów terapeutycznych (SA 11) zestaw różnych schematów terapeutycznych - koszty + 50% (SA 11A) zestaw różnych schematów terapeutycznych - koszty - 50% (SA 11B) | terapię przyjęte zgodnie z opinią ankietowanych, oszacowane koszty ze względu na dużą niepewność dodatkowo odchyłono o +/- 50% - założenie arbitralne (rozdz. 6.2.3.3.3) - patrz [redacted] i [redacted] |

* przyjęto założenie upraszczające o takiej samej skuteczności i bezpieczeństwie terapii stosowanych w czwartej linii leczenia szpiczaka mnogiego jak w przypadku deksametazonu w monoterapii.

| Parametr kosztowy* | Analiza podstawowa (BC) - koszty, PLN | | Analiza wrażliwości - koszty BC+20%, PLN | | Analiza wrażliwości - koszty BC-20%, PLN | |
|--------------------|---------------------------------------|---------------|--|---------------|--|---------------|
| | NFZ | Pacjent + NFZ | NFZ | Pacjent + NFZ | NFZ | Pacjent + NFZ |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

6.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (10 000 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej dla wariantów podstawowych analizy z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta przedstawiono w postaci wykresów rozrzutu (ang. *scatter plot*) wyników 10 000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Szczegółowe zestawienie parametrów probabilistycznej analizy wrażliwości (średnia i zakres obejmujący percentyle: 2,5 i 97,5) znajduje się w zakładce *Parameters* w modelu.

6.6 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań,² w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **125 955 PLN/QALY**.³⁰ Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Pomalidomid posiada status leku sierociego. Obecnie w Polsce leki stosowane w leczeniu chorób sierocych są refundowane w ramach programów lekowych. Jednocześnie, w Polsce nie istnieją osobne uregulowania w zakresie refundacji leków sierocych. Leki ratujące życie, zarejestrowane poza granicami Polski mogą być przedmiotem osobnych decyzji Ministra Zdrowia i podlegać finansowaniu w leczeniu indywidualnego pacjenta. Poza tym, leki sieroce podlegają takim samym przepisom i procedurom co pozostałe leki.³¹

7 Wyniki analizy

[Redacted content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]




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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| | | |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

The image shows a large table with a black header. The table body consists of approximately 16 rows and 10 columns. The data is almost entirely redacted with black bars. The columns are organized into three groups: the first four columns, the fifth and sixth columns, and the seventh and eighth columns. The fifth and sixth columns, and the seventh and eighth columns, are highlighted with a light gray background. The remaining columns (first, second, third, fourth, ninth, and tenth) have a white background. Each cell in the table contains a redacted value, represented by a solid black rectangle.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

The image shows a large table with redacted content. At the top, there is a thick black horizontal bar. Below this, the table header is also redacted with a black bar. The table body consists of approximately 15 rows and 12 columns. The first 10 columns are white, and the last 2 columns are shaded gray. All text within the table cells is obscured by black redaction bars.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

The image shows a large table with redacted content. At the top of the table area, there is a thick black horizontal bar. Below this bar, the table consists of approximately 15 rows and 12 columns. The first 10 columns are white, and the last 2 columns are shaded gray. All text within the table cells is obscured by black redaction bars. The redaction bars vary in length and thickness, covering most of the content in each cell.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted]

| | | | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

The image shows a large table with redacted content. The table is divided into two main sections: a white section on the left and a gray-shaded section on the right. The white section contains approximately 15 columns of data, while the gray section contains approximately 5 columns. Each cell in the table is obscured by black redaction bars. The table has a header row and multiple data rows. The gray shading covers the right half of the table, including the header and data rows in that area.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |



8 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania pomalidomidu (Imnovid®, [REDACTED]) w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Wnioskowane jest finansowanie pomalidomidu w leczeniu chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej dwa schematy leczenia, w tym obejmujące lenalidomid i bortezomib w ramach dedykowanego programu lekowego.

Większa skuteczność leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem w monoterapii w kontekście zdefiniowanych parametrów klinicznej oceny skuteczności u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, w tym istotnie mniejsze ryzyka zgonów i progresji choroby została wykazana w randomizowanym badaniu III fazy - MM-003,⁴ z którego pochodzą kluczowe dane kliniczne użyte w modelu.

Należy zauważyć, że zgodnie z opinią ekspertów [REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności dla innych terapii niż deksametazon (patrz analiza kliniczna: [REDACTED] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2016), możliwość stosowania innych terapii niż deksametazon analizowano jedynie dodatkowo w ramach analizy wrażliwości. Ze względu na dużą niepewność oszacowanych kosztów, w analizie wrażliwości testowano dodatkowo odchylenie kosztów komparatora o +/-50%.

Zaletą niniejszej analizy ekonomicznej jest wykorzystanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z badania MM-003 bezpośrednio porównującego stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ze stosowaniem deksametazonu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym

szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib oraz dokładne oszacowanie kosztów w warunkach polskich z uwzględnieniem opinii specjalisty w dziedzinie hematologii.

Niniejsza analiza odpowiada stanowi na grudzień 2016 r. Należy zwrócić uwagę, że w wyniku możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz publikacji przez MZ obowiązującego wykazu leków refundowanych co 2 miesiące, koszty i wyceny technologii oraz procedur mogą ulegać zmianom. W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (z uwzględnieniem zakresu zmienności kosztów innych niż koszt nabycia pomalidomidu, $\pm 20\%$).

W trakcie tworzenia modelu zwalidowano dane wejściowe i przyjęte założenia. W ramach niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w leczeniu szpiczaka mnogiego (patrz rozdz. 6.4.1.2) i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 6.4.2.2). Pomimo odnalezienia badań opisujących wartości użyteczności w populacji dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, w różnych stadiach zaawansowania nowotworu, w tym o ciężkim przebiegu, w analizie wykorzystano wartości użyteczności oszacowane w badaniu MM-003, które stanowią najbardziej wiarygodne dane w analizowanej populacji chorych.

W scenariuszu podstawowym modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych. Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.¹

Długość cyklu w analizowanym modelu wynosi jeden tydzień, co stanowi okres krótszy niż długość cyklu podawania pomalidomidu – lek podawany przez 21 dni w cyklu 28-dniowym zgodnie z badaniem klinicznym MM-003 i Charakterystyką Produktu Leczniczego. Zastosowanie krótkich cykli wynika z szybkiej progresji i śmiertelności wśród chorych z rrMM. Jednocześnie 1-tygodniowe cykle zwiększają dokładność modelowania i tym samym szacowania kosztów wynikających ze stosowania różnych opcji leczenia.

Miarą skuteczności były lata życia (LYG) oraz lata życia w pełnym zdrowiu (QALY). Wyniki przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów efektywności i kosztów użyteczności, odpowiednio ICER i ICUR.

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

[REDACTED]

Pomalidomid posiada status leku sierocego. Status leku sierocego został przyznany pomalidomidowi w leczeniu szpiczaka mnogiego 8 października 2009 r. i nadal obowiązuje zgodnie z informacją na stronie Europejskiej Agencji Leków z października 2014 r. w analizowanej populacji chorych, tj. w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Szpiczak mnogi należy do chorób zagrażających życiu, z **częstością występowania 1,3 przypadków na 10 000 osób**. Komitet do spraw sierocych produktów leczniczych przy Europejskiej Agencji Leków podkreśla znaczące korzyści pomalidomidu w leczeniu szpiczaka mnogiego ze względu na skuteczność leczenia u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lenalidomidem i bortezomibem.³⁶

Obecnie w Polsce leki stosowane w leczeniu chorób sierocych są refundowane w ramach programów lekowych. Jednocześnie, w Polsce nie istnieją osobne uregulowania w zakresie refundacji leków sierocych. Leki ratujące życie, zarejestrowane poza granicami Polski mogą być przedmiotem osobnych decyzji Ministra Zdrowia i podlegać finansowaniu w leczeniu indywidualnego pacjenta. Poza tym, leki sieroce podlegają takim samym przepisom i procedurom co pozostałe leki.³¹

Pomalidomid jest lekiem, który przynosi korzyści choremu w postaci wydłużenia życia oraz poprawy jego jakości. [REDACTED]

[REDACTED]

9 Wyniki końcowe

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

10 Podsumowanie i wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Aneksy

10.1 Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – spis badań włączonych do analizy

Tab. 85. Analizy ekonomiczne włączane do przeglądu systematycznego.

| Nr | Badanie | Publikacja |
|----|------------|--|
| 1 | Borg 2016 | Borg S, Nahi H, Hansson M, Lee D, Elvidge J, Persson U. Cost effectiveness of pomalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma in Sweden. <i>Acta Oncol.</i> 2016 May;55(5):554-60. |
| 2 | Roy 2015 | Roy A, Kish JK, Bloudek L, Siegel DS, Jagannath S, Globe D, Kuriakose ET, Migliaccio-Walle K. Estimating the Costs of Therapy in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Model Framework. <i>Am Health Drug Benefits.</i> 2015 Jun;8(4):204-15. |
| 3 | IQWiG 2013 | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pomalidomid – Bewertung gemäß §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: G13-03. Version: 1.0. Stand: 14.11.2013. |
| 4 | IQWiG 2015 | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pomalidomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A15-42. Version: 1.0. Stand: 23.12.2015. |
| 5 | AWMSG 2014 | All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Pomalidomide (Imnovid®) 1 mg, 2 mg, 3 mg and 4 mg hard capsules. Reference number: 641. July 2014. |
| 6 | CADTH 2014 | Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Economic Guidance Report. Pomalidomide (Pomalyst) for Multiple Myeloma. July 31, 2014. |
| 7 | NICE 2014 | Riemsma R, Tomini F, Joore MA, Armstrong N, Wolff R, Ramaekers B, Ryder S, Worthy G, Noake C, Stirk L, Severens JL, Kleijnen J. Pomalidomide for treating relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with both lenalidomide and bortezomib: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2013. |

Tab. 86. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

| Nr | Publikacja | Przyczyna odrzucenia |
|----|--|--|
| 1 | Horizon Scanning Centre. Pomalidomide for multiple myeloma - third line. November 2012. NIHR HSCID: 4436. | Brak wyników kosztowych |
| 2 | All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Pomalidomide (Imnovid®) 1 mg, 2 mg, 3 mg and 4 mg hard capsules. Reference number: 2590. April 2015. | Wyniki niejawne |
| 3 | Nachtnebel A. Pomalidomide (Pomalyst®) for the treatment of refractory multiple myeloma or relapsed and refractory multiple myeloma Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA). Horizon Scanning in Oncology Nr. 39. 2013. | Brak wyników kosztowych |
| 4 | Gooding S, Lau IJ, Sheikh M, Roberts P, Wong J, Dickens E, Bullement A, Elvidge J, Lee D, Ramasamy K. Double Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Clinical Outcomes and Real World Healthcare Costs. PLoS One. 2015 Sep 14;10(9):e0136207. | Brak wyników kosztowych dla pomalidomidu |

10.2 Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy

Tab. 87. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

| Nr | Oznaczenie | Publikacja |
|----|-------------------|--|
| 1 | Proskorovsky 2014 | Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD i w sp. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2014; 12:35. |
| 2 | Acaster 2013 | Acaster S, Gaugris S, Velikova G i w sp. Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. <i>Support Care Cancer</i> . 2013; 21 (2): 599-607. |
| 3 | Kvam 2011 | Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F. Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. <i>Eur J Haematol</i> . 2011; 87 (4): 330-337. |
| 4 | Uyl-de Groot 2005 | Uyl-de Groot CA, Buijt I, Gloudemans IJ i w sp. Health related quality of life in patients with multiple myeloma undergoing a double transplantation. <i>Eur J Haematol</i> . 2005; 74 (2): 136-143. |
| 5 | Slovacek 2007 | Slovacek L, Slovackova B, Blazek M, Jebavy L. Quality of life in patients with multiple myeloma and malignant lymphoma undergoing autologous progenitor stem cell transplantation: The effect of selected psychosocial and health aspects on quality of life: A retrospective analysis. <i>Reports of Practical Oncology and Radiotherapy</i> . 2007; 12 (2): 101-108. |
| 6 | Kent 2014 | Kent EE, Ambis A, Mitchell SA, Clauser SB, Smith AW, Hays RD. Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers: Data from the SEER-MHOS linkage. <i>Cancer</i> . 2014 Nov 4. |
| 7 | Ramsenthaler 2016 | Christina Ramsenthaler, Thomas R. Osborne, Wei Gao, Richard J. Siegert, Polly M. Edmonds, Stephen A. Schey and Irene J. Higginson. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. <i>BMC Cancer</i> . 2016 Jul 7;16:427. |
| 8 | Weisel 2015 | Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Gibson CJ, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2015 Sep;15(9):519-30. |

Tab. 88. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

| Nr | Publikacja | Przyczyna odrzucenia |
|----|---|---|
| 1 | Tatsuo Akechi, Sayo Aiki, Koji Sugano, Megumi Uchida, Atsuro Yamada, Hirokazu Komatsu, Takashi Ishida, Shigeru Kusumoto, Shinsuke Iida and Toru Okuyama. Does cognitive decline decrease health utility value in older adult patients with cancer? <i>Psychogeriatrics</i> . 2016 Jul 13. doi: 10.1111/psyg.12205. [Epub ahead of print] | Brak osobnych wyników w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim |
| 2 | R.Baz, H.M.Lin, A.-M.Hui, R.D.Harvey, K.Colson, K. Gallop, P. Swinburn, J. Laubach, D. Berg, P. Richardson. Development of a conceptual model to illustrate the impact of multiple myeloma and its treatment on health-related quality of life. <i>Support Care Cancer</i> . 2015 Sep;23(9):2789-97. | Brak danych dotyczących użyteczności stanu zdrowia |
| 3 | Boland E., Eister Ch., Ezaydi Y., MRCP, Greenfield D. M., Ahmedzai S. H., FRCP, Snowden J. A. Living With Advanced But Stable Multiple Myeloma: A Study of the Symptom Burden and Cumulative Effects of Disease and Intensive (Hematopoietic Stem Cell Transplant-Based) Treatment on Health-Related Quality of Life. <i>J Pain Symptom Manage</i> . 2013 Nov;46(5):671-80. | Brak danych dotyczących użyteczności stanu zdrowia |
| 4 | Crott R, Versteegh M, Uyl-de-Groot C. An assessment of the external validity of mapping QLQ-C30 to EQ-5D preferences. <i>Qual Life Res</i> . 2013; 22 (5): 1045-1054. | Badanie objęło populację chorych z wcześniej nieleczonym MM. |
| 5 | Etto LY, Morelli VM, Silva VC i wsp. Autologous stem cell transplantation improves quality of life in economically challenged, Brazilian multiple myeloma patients. <i>Clinics (Sao Paulo)</i> . 2011; 66 (11): 1855-1859. | Brak wartości użyteczności. |
| 6 | Hong B, Hermann EJ, Reuter Ci wsp. Outcome of surgical decompression of spinal mass lesions in non-Hodgkin's lymphoma and plasmacytoma. <i>Clin Neurol Neurosurg</i> . 2013; 115 (12): 2476-2481. | Brak wartości użyteczności. |
| 7 | Khanna AJ, Reinhardt MK, Togawa D, Lieberman IH. Functional outcomes of kyphoplasty for the treatment of osteoporotic and osteolytic vertebral compression fractures. <i>Osteoporosis International</i> 2006; 17(6): 817-826. | Brak pomiaru użyteczności. |
| 8 | Kontodimopoulos N, Samartzis A, Papadopoulos AA, Niakas D. Reliability and validity of the Greek QLQ-C30 and QLQ-MY20 for measuring quality of life in patients with multiple myeloma. <i>ScientificWorldJournal</i> . 2012: 842867. | Brak wartości użyteczności. |
| 9 | Lind M, Vernon C, Cruickshank D i wsp. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. <i>Br J</i> | Chorzy z MM stanowili niecałe 11% |

| Nr | Publikacja | Przyczyna odrzucenia |
|----|---|---|
| | Cancer. 2002; 86 (8): 1243-1249. | badanych. Brak wartości użyteczności. |
| 10 | Malhotra K, Butler JS, Yu HM, Selvadurai S, D'Sa S, Rabin N, Kyriakou C, Yong K, Molloy S. Spinal disease in myeloma: cohort analysis at a specialist spinal surgery centre indicates benefit of early surgical augmentation or bracing. BMC Cancer. 2016 Jul 11;16:444. | Chorzy ze szpiczakiem mnogim i chorobami kręgosłupa |
| 11 | Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker BW, Jackson SR, Stoppa AM, Simpson DR, Gimsing P, Palumbo A, Garderet L, Cavo M, Kumar S, Touzeau C, Buadi FK, Laubach JP, Berg DT, Lin J, Di Bacco A, Hui AM, van de Velde H, Richardson PG; TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Apr 28;374(17):1621-34. | Brak danych dotyczących użyteczności stanu zdrowia |
| 12 | Rowen D, Brazier J, Young T i wsp. Deriving a preference-based measure for cancer using the EORTC QLQ-C30. Value Health. 2011; 14 (5): 721-731. | Badanie objęto populację chorych z nowozdiagnozowanymi MM. |
| 13 | Rowen D, Young T, Brazier J, Gaugris S. Comparison of generic, condition-specific, and mapped health state utility values for multiple myeloma cancer. Value Health. 2012; 15 (8): 1059-1068. | Badanie objęto populację chorych z nowozdiagnozowanymi MM. |
| 14 | Saccilotto IC, Bittencourt RI, Fischer CC, Quevedo A, Hirakata VN, Picon PD. Efficacy of a referral center for patient-centered care in multiple myeloma: a cohort study. BMC Health Serv Res. 2015 Oct 5;15:455. | Brak danych dotyczących użyteczności stanu zdrowia |
| 15 | Slováček L, Slováčková B, Jebavý L, Pavlík V. Quality of life in adult patients treated with peripheral blood progenitor cell transplantation: the effect of selected psychosocial, demographics and health aspects on quality of life: a retrospective analysis. Acta Medica (Hradec Kralove). 2007;50(2):119-24. | Brak osobnych wyników w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim |
| 16 | Teuffel O, Cheng S, Ethier MC i wsp. Health-related quality of life anticipated with different management strategies for febrile neutropenia in adult cancer patients. Supportive Care in Cancer 2012; 20 (11): 2755-2764. | Badanie objęto tylko 3 chorych z MM. |
| 17 | Versteegh MM, Leunis A, Luime JJ, Boggild M, Uyl-de Groot CA, Stolk EA. Mapping QLQ-C30, HAQ, and MSIS-29 on EQ-5D. Med Decis Making. 2012 Jul-Aug;32(4):554-68. | Chorzy wcześniej nieleczeni |
| 18 | Wisløff F, Eika S, Hippe E i wsp. Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group. Br J | Brak wartości użyteczności. |

| Nr | Publikacja | Przyczyna odrzucenia |
|--------------------|--|---|
| | Haematol. 1996; 92 (3): 604-613. | |
| 19 | Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping from Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. Med Decis Making. 2015 Oct;35(7):912-26. | Chorzy wcześniej nieleczeni |
| Opracowania wtórne | | |
| 20 | Comité d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Plerixafor (Mozobil) en pacients amb limfoma i mieloma múltiple. [Plerixafor (Mozobil) in patients with lymphoma and multiple myeloma] Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ -formerly CAHTA). 2010 | Język hiszpański |
| 21 | Corso A, Mangiacavalli S, Cocito F, Pascutto C, Ferretti VV, Pompa A, Ciampichini R, Pochintesta L, Mantovani LG. Long term evaluation of the impact of autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: a cost-effectiveness analysis. PLoS One. 2013 Sep 30;8(9):e75047 | Opracowanie wtórne bez cech przeglądu systematycznego |
| 22 | Fragoulakis V, Kastiris E, Psaltopoulou T, Maniadakis N. Economic evaluation of therapies for patients suffering from relapsed-refractory multiple myeloma in Greece. Cancer Manag Res. 2013 Apr 10;5:37-48. | Opracowanie wtórne bez cech przeglądu systematycznego |
| 23 | Garrison LP Jr, Wang ST, Huang H, Ba-Mancini A, Shi H, Chen K, Korves C, Dhawan R, Cakana A, van de Velde H, Corzo D, Duh MS. The cost-effectiveness of initial treatment of multiple myeloma in the U.S. with bortezomib plus melphalan and prednisone versus thalidomide plus melphalan and prednisone or lenalidomide plus melphalan and prednisone with continuous lenalidomide maintenance treatment. Oncologist. 2013;18(1):27-36. | Opracowanie wtórne bez cech przeglądu systematycznego |
| 24 | Pandya C, Hashmi S, Khera N, Gertz MA, Dispenzieri A, Hogan W, Siddiqui M, Noyes K, Kumar SK. Cost-effectiveness analysis of early vs. late autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Clin Transplant. 2014 Oct;28(10):1084-91. | Opracowanie wtórne bez cech przeglądu systematycznego |
| 25 | Versteegh MM1, Leunis A, Luime JJ, Boggild M, Uyl-de Groot CA, Stolk EA. Mapping QLQ-C30, HAQ, and MSIS-29 on EQ-5D. Med Decis Making. 2012 Jul-Aug;32(4):554-68. | Opracowanie wtórne bez cech przeglądu systematycznego |

10.3 Aneks 3. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ²

| | Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|---|---|--|-----------|
| 1 | Czy analiza ekonomiczna zawiera: | | |
| | a) analizę podstawową, | 7.1.1.1, 7.1.2.1, 7.2.1.1, 7.2.2.1 | tak |
| | b) analizę wrażliwości, | 7.1.1.2, 7.1.1.3, 7.1.2.2, 7.1.2.3, 7.2.1.2, 7.2.1.3, 7.2.2.2, 7.2.2.3 | tak |
| | c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku? | 6.4.1 | tak |
| 2 | Czy analiza podstawowa, zawiera: | | |
| | ze zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: | 7 | tak |
| | oszacowania kosztów stosowania każdej technologii, | 7 | tak |
| | oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii, | 7 | tak |
| | oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, | 7 | tak |
| oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b. | 7 | tak | |

| | Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|---|--|---|--|
| | oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu, | 7.1.1.4, 7.1.2.4, 7.2.1.4, 7.2.2.4 | tak |
| | zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji, | 6.2.2, 6.2.3, 6.5.1 | tak; parametry przedstawiono oddzielnie w różnych tabelach ze względu na ich zróżnicowanie |
| | wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji, | 3 (perspektywa), 4 (horyzont czasowy), 6.1 (ogólne), 6.2.1 (populacja), 6.2.2 (parametry kliniczne - wyniki zdrowotne i użyteczność), 6.2.3 (parametry kosztowe), 6.3 (dyskontowanie), 6.5 (analiza wrażliwości), 6.6 (analiza progowa) | tak |
| | dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie w wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii? | - | dołączony |
| 3 | Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej? | - | nie dotyczy |
| 4 | Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero? | - | nie dotyczy |

| Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|---------------------|---|---|
| 5 | <p>Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a i pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:</p> <p>████████████████████</p> <p>████████████████████</p> <p>████████████████████</p> <p>████████████████████</p> | <p>■</p> <p>■</p> <p>■</p> <p>■</p> |
| 6 | <p>Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p> <p>Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:</p> <p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,</p> <p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;</p> <p>kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?</p> | <p>-</p> <p>nie dotyczy</p> <p>-</p> <p>nie dotyczy</p> <p>-</p> <p>nie dotyczy</p> |

| | Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|---|---|-----------------|--|
| 7 | Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych? | 6.3, 7 | tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania |
| 8 | Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby? | 6.4.2 | tak |
| 9 | Czy analiza wrażliwości zawiera: | | |
| | określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, | 6.5 | tak |
| | uzasadnienie zakresów zmienności, | 6.5 | tak |
| oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? | 7.1.1.2, 7.1.1.3, 7.1.2.2, 7.1.2.3, 7.2.1.2, 7.2.1.3, 7.2.2.2, 7.2.2.3 | tak | |
| 10 | Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach: | | |
| | z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, | 3, 7.1.1, 7.2.1 | tak |
| | z perspektywy w spólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? | 3, 7.1.2, 7.2.2 | tak |
| 11 | Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej? | 4 | tak |

| | Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|----|--|--|---|
| 12 | Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu? | 6.4.1, 6.4.2, Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – spis badań włączonych do analizy, Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy | tak (przyczyny wykluczenia w tabelach w aneksach) |
| | Ogólne adnotacje | | |
| 13 | Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: | | |
| | dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego je jednoznacznie zidentyfikować każdą wykorzystaną publikację, | Piśmiennictwo | |
| | wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? | W tekście | |

Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO. | 13 |
| Tab. 2. Charakterystyki chorych z rrMM włączonych do badania MM-003, które posłużyło do parametryzacji modelu ekonomicznego. | 23 |
| Tab. 3. Średni czas trwania zdarzeń niepożądanych 3., 4. stopnia toksyczności na podstawie badania MM-003 – dane do marca 2013 r. (BC) i września 2012 r. (SA). | 28 |
| Tab. 4. Współczynniki regresji dla poszczególnych parametrów – analiza na podstawie oceny EQ-5D wykonanej w badaniu MM-003. | 29 |
| Tab. 5. Odsetki chorych z najlepszą całkowitą odpowiedzią uzyskane w badaniu MM-003. | 30 |
| Tab. 6. Współczynniki regresji dla poszczególnych parametrów – analiza na podstawie oceny EQ-5D wykonanej w badaniu MM-003. | 32 |
| | 33 |
| | 34 |
| | 35 |
| Tab. 10. Czas leczenia (tygodnie) w stanie po progresji (leczenie II linii)..... | 36 |
| Tab. 11. Zużycie zasobów związane z opieką końca życia – opinia eksperta. | 36 |
| | 37 |
| | 42 |
| | 45 |
| | 46 |
| Tab. 16. Preparaty deksametazonu refundowane w Polsce wraz z liczbą sprzedanych opakowań w okresie od czerwca 2015 do maja 2016. | 46 |
| Tab. 17. Preparaty deksametazonu refundowane w Polsce wraz z oszacowaniem ceny za 1 mg z perspektywy wspólnej i z perspektywy NFZ. | 46 |
| | 47 |
| | 48 |
| | 49 |
| Tab. 21. Koszty podania leków uwzględnione w modelu. | 51 |
| Tab. 22. Ryczałty za diagnostykę w wybranych programach lekowych (Zarządzenie Nr 119/2016/DGL). | 52 |
| Tab. 23. Standardowe monitorowanie w stabilnej fazie choroby i po progresji – koszty procedur medycznych (PLN/30 dni)..... | 52 |
| Tab. 24. Koszty standardowego monitorowania uwzględnione w modelu. | 53 |
| | 54 |
| | 55 |
| Tab. 27. Koszty leczenia po progresji uwzględnione w modelu.* | 56 |

| | |
|--|----|
| Tab. 28. Koszty łączne leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia (PLN). | 57 |
| | 57 |
| | 58 |
| | 58 |
| Tab. 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 15.12.2016 r. | 60 |
| Tab. 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 15.12.2016 r. | 60 |
| Tab. 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 15.12.2016 r. | 61 |
| Tab. 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 15.12.2016 r. | 62 |
| Tab. 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 15.12.2016 r. | 62 |
| Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 15.12.2016 r. | 68 |
| Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>), dane na dzień 15.12.2016 r. | 68 |
| Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> , dane na dzień 15.12.2016 r. | 69 |
| Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 15.12.2016 r. | 69 |
| Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> , dane na dzień 15.12.2016 r. | 69 |
| Tab. 41. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. | 73 |
| Tab. 42. Zakres zmienności parametrów testowanych w jednoczynnikowej analizie wrażliwości. | 78 |
| | 80 |
| | 81 |
| | 84 |
| | 84 |
| | 86 |
| | 88 |
| | 89 |
| | 90 |
| | 91 |
| | 92 |
| | 93 |
| | 94 |
| | 96 |
| | 97 |

| | |
|---|-----|
| | 98 |
| | 100 |
| | 101 |
| | 102 |
| | 103 |
| | 104 |
| | 105 |
| | 106 |
| | 108 |
| | 109 |
| | 110 |
| | 112 |
| | 113 |
| | 114 |
| | 115 |
| | 116 |
| | 117 |
| | 118 |
| | 120 |
| | 121 |
| | 122 |
| | 124 |
| | 125 |
| | 126 |
| | 127 |
| | 128 |
| | 129 |
| | 130 |
| Tab. 85. Analizy ekonomiczne włączane do przeglądu systematycznego..... | 143 |
| Tab. 86. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego. | 144 |
| Tab. 87. Badania włączane do przeglądu systematycznego..... | 145 |
| Tab. 88. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego. | 146 |

Spis rysunków

| | |
|--|-----|
| Ryc. 1. Struktura modelu..... | 20 |
| Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla pomalidomidu (diagram QUOROM/PRISMA), dane na dzień 15.12.2016 r..... | 63 |
| Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA), dane na dzień 15.12.2016 r. | 71 |
| [Redacted]..... | 87 |
| [Redacted]..... | 87 |
| [Redacted]..... | 91 |
| [Redacted]..... | 92 |
| [Redacted]..... | 99 |
| [Redacted]..... | 99 |
| [Redacted]..... | 103 |
| [Redacted]..... | 104 |
| [Redacted]..... | 111 |
| [Redacted]..... | 111 |
| [Redacted]..... | 115 |
| [Redacted]..... | 116 |
| [Redacted]..... | 123 |
| [Redacted]..... | 123 |
| [Redacted]..... | 127 |
| [Redacted]..... | 128 |

Piśmiennictwo

¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.

² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu; http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf [dostęp 12.12.2016 r.]

³ [REDAKTED] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2016.

⁴ San Miguel J, Weisel K, Moreau P i wsp. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14 (11): 1055-1066.

⁵ Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 grudnia 2015 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-31-grudnia-2015-roku,6,19.html> [dostęp 12.12.2016 r.]

⁶ ClinicalTrials.gov. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination With Low-Dose Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone in Patients With Refractory Multiple Myeloma or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Companion Study (NIMBUS). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01311687> [dostęp 15.12.2016 r.]

⁷ Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, Lee D, Weisel K, Facon T, Delforge M, Oriol A, Zaki M, Yu X, Sternas L, Jacques C, Akehurst R, Offner F, Dimopoulos MA. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. *Br J Haematol.* 2014 Nov 18.

⁸ Latimer NK, Abrams P, Lambert M i wsp. (2013). Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomised controlled trials - a simulation study HEDS Discussion Paper 13/06.

⁹ van Agthoven MCM, Segeren I, Buijt CA i wsp. (2004). A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study. *Eur J Cancer* 40 (8): 1159-1169.

- ¹⁰ Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V (2011). Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making* 31 (6): 800-804.
- ¹¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r.;
<http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-25-pazdziernika-2016-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2016-r/> [dostęp 12.12.2016 r.]
- ¹² Komunikaty DGL styczeń-lipiec 2016, NFZ;
<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6933.html> [dostęp 14.12.2016 r.]
- ¹³ Komunikaty DGL, styczeń-sierpień 2015, NFZ;
<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6938.html> [dostęp 14.12.2016 r.]
- ¹⁴ Indeks Leków Medycyny Praktycznej; <http://indeks.mp.pl/> [dostęp 12.12.2016 r.]
- ¹⁵ Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach;
<https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> [dostęp 15.12.2016 r.]
- ¹⁶ Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Usnarska-Zubkiewicz L, Stella-Hołowiecka B, Walewski J, Charliński G, Jędrzejczak WW, Wiater E, Lech-Marańda E, Dytfeld D, Komarnicki M, Jamroziak K, Robak T, Jurczyszyn A, Mańko J, Skotnicki A, Giebel S, Hus I, Czepko R, Meder J, Małkowski B, Giannopoulos K. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskracji plazmocytowych na rok 2015. *Acta Haematol Pol.* 46 (2015): 159-211.
- ¹⁷ Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Rekomendowane schematy terapeutyczne.
<http://www.ihit.waw.pl/rekomendowane-schematy-terapeutyczne-530.html> [dostęp 12.12.2016 r.]
- ¹⁸ Realistyczny algorytm diagnostyki i leczenia szpiczaka plazmocytowego w Polsce. Anna Dmoszyńska, *Wiśła* 18.04.2009.
- ¹⁹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters.
<http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [dostęp 22.09.2016 r.]
- ²⁰ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet* 1999;354:1896-900.
- ²¹ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ²² Borg S, Nahi H, Hansson M, Lee D, Elvidge J, Persson U. Cost effectiveness of pomalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma in Sweden. *Acta Oncol.* 2016 May;55(5):554-60.

- ²³ Roy A, Kish JK, Bloudek L, Siegel DS, Jagannath S, Globe D, Kuriakose ET, Migliaccio-Walle K. Estimating the Costs of Therapy in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Model Framework. *Am Health Drug Benefits*. 2015 Jun;8(4):204-15.
- ²⁴ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pomalidomid – Bewertung gemäß §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: G13-03. Version: 1.0. Stand: 14.11.2013. https://www.iqwig.de/download/G13-03_Pomalidomid_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf [dostęp 29.09.2016 r.].
- ²⁵ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pomalidomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A15-42. Version: 1.0. Stand: 23.12.2015. https://www.iqwig.de/download/A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [dostęp 29.09.2016 r.].
- ²⁶ All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Pomalidomide (Imnovid®) 1 mg, 2 mg, 3 mg and 4 mg hard capsules. Reference number: 641. July 2014. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/641> [dostęp 29.09.2016 r.].
- ²⁷ Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Economic Guidance Report. Pomalidomide (Pomalyst) for Multiple Myeloma. July 31, 2014. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-pomalyst-mm-fn-egr.pdf> [dostęp 22.09.2016 r.].
- ²⁸ Riemsma R, Tomini F, Joore MA, Armstrong N, Wolff R, Ramaekers B, Ryder S, Worthy G, Noake C, Stirk L, Severens JL, Kleijnen J. Pomalidomide for treating relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with both lenalidomide and bortezomib: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2013.
- ²⁹ National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal (STA). Pomalidomide for relapsed and refractory multiple myeloma. Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence. June 2014.
- ³⁰ Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=1064> [dostęp 15.12.2016 r.]
- ³¹ EUCERD. 2013 report on the state of the art of rare disease activities in Europe. State of the art of rare disease activities in Poland. <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2013ReportStateofArtRDActivitiesPL.pdf> [dostęp 12.12.2016 r.]
- ³² Garau M, Shah KK, Mason AR, Wang Q, Towse A, Drummond MF. Using QALYs in cancer: a review of the methodological limitations. *Pharmacoeconomics*. 2011 Aug;29(8):673-85.
- ³³ National Institute for Health and Care Excellence. Appraising life-extending, end of life treatments. NICE, 2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag387/resources/appraising-life-extending-end-of-life-treatments-paper2> [dostęp 15.12.2016 r.]
- ³⁴ Europejska Agencja Leków; podstawy prawne nadawania statusu leku sierocznego – Dyrektywy i Komunikaty Komisji Europejskiej

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000552.jsp&mid=WC0b01ac058061ecb7 [dostęp 15.12.2016 r.]

³⁵ Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Pomalidomide for the treatment of multiple myeloma. EMA/COMP/474084/2009 Rev.3; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006131.pdf [dostęp 15.12.2016 r.]

³⁶ Committee for Orphan Medicinal Products. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorization Imnovid (pomalidomide) for the treatment of multiple myeloma. EMA/351975/2013 Rev.1; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2013/08/WC500147876.pdf [dostęp 15.12.2016 r.]