

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

**Uzupełnienie analiz HTA względem**  
**wymagań minimalnych**



Warszawa  
kwiecień 2017



## **Spis treści**

<b>1 Uwaga nr 1 .....</b>	<b>4</b>
<b>2 Uwaga nr 2 .....</b>	<b>9</b>
<b>3 Uwaga nr 3 .....</b>	<b>11</b>
<b>4 Uwaga nr 4 .....</b>	<b>12</b>
<b>5 Uwaga nr 5 .....</b>	<b>15</b>
<b>6 Uwaga nr 6 .....</b>	<b>17</b>
<b>7 Uwaga nr 7 .....</b>	<b>19</b>
<b>8 Komentarz nr 1.....</b>	<b>21</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>23</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>24</b>

## 1 Uwaga nr 1

*„Aktualność przedstawionej dokumentacji: Informacje zawarte w analizach (analiza ekonomiczna) są nieaktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie progu opłacalności (§ 5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia).*

Mając na uwadze najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 opublikowane w dniu 31 października 2016 r.,<sup>1</sup> zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 w Polsce określona została na kwotę 43 334 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **130 002 PLN/QALY (3 x 43 334 PLN)**.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy progowej po uwzględnieniu wysokości progu na poziomie **130 002 PLN/QALY**.

Tab. 1. Oszacowanie ceny progowej dla analizy podstawowej i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – analiza z RSS.

Scenariusz	Analiza podstawowa			Analiza progowa dla LYG			Analiza progowa dla QALY		
	Cena netto za opakowanie pomalidomidu, PLN	Koszt dodatkowego roku życia, PLN/LYG	Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu, PLN/QALY	Cena progowa, PLN	Zmiana ceny netto za opak., %	Koszt dodatkowego roku życia, PLN/LYG	Cena progowa, PLN	Zmiana ceny netto za opak., %	Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu, PLN/QALY
BC									
SA 1									
SA 2									
SA 3									
SA 4									
SA 5									
SA 6									
SA 7A									
SA 7B									
SA 8A									
SA 8B									
SA 9A									
SA 9B									
SA 10									
SA 11									
SA 11A									
SA 11B									

Tab. 2. Oszacowanie ceny progowej dla analizy podstawowej i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta - analiza z RSS.

Scenariusz	Analiza podstawowa			Analiza progowa dla LYG			Analiza progowa dla QALY		
	Cena netto za opakowanie pomalidomidu, PLN	Koszt dodatkowego roku życia, PLN/LYG	Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu, PLN/QALY	Cena progowa, PLN	Zmiana ceny netto za opak., %	Koszt dodatkowego roku życia, PLN/LYG	Cena progowa, PLN	Zmiana ceny netto za opak., %	Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu, PLN/QALY
BC									
SA 1									
SA 2									
SA 3									
SA 4									
SA 5									
SA 6									
SA 7A									
SA 7B									
SA 8A									
SA 8B									
SA 9A									
SA 9B									
SA 10									
SA 11									
SA 11A									
SA 11B									

Tab. 3. Oszacowanie ceny progowej dla analizy podstawowej i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – analiza bez RSS.

Scenariusz	Analiza podstawowa			Analiza progowa dla LYG			Analiza progowa dla QALY		
	Cena netto za opakowanie pomalidomidu, PLN	Koszt dodatkowego roku życia, PLN/LYG	Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu, PLN/QALY	Cena progowa, PLN	Zmiana ceny netto za opak., %	Koszt dodatkowego roku życia, PLN/LYG	Cena progowa, PLN	Zmiana ceny netto za opak., %	Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu, PLN/QALY
BC									
SA 1									
SA 2									
SA 3									
SA 4									
SA 5									
SA 6									
SA 7A									
SA 7B									
SA 8A									
SA 8B									
SA 9A									
SA 9B									
SA 10									
SA 11									
SA 11A									
SA 11B									

Tab. 4. Oszacowanie ceny progowej dla analizy podstawowej i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta - analiza bez RSS.

Scenariusz	Analiza podstawowa			Analiza progowa dla LYG			Analiza progowa dla QALY		
	Cena netto za opakowanie pomalidomidu, PLN	Koszt dodatkowego roku życia, PLN/LYG	Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu, PLN/QALY	Cena progowa, PLN	Zmiana ceny netto za opak., %	Koszt dodatkowego roku życia, PLN/LYG	Cena progowa, PLN	Zmiana ceny netto za opak., %	Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu, PLN/QALY
BC									
SA 1									
SA 2									
SA 3									
SA 4									
SA 5									
SA 6									
SA 7A									
SA 7B									
SA 8A									
SA 8B									
SA 9A									
SA 9B									
SA 10									
SA 11									
SA 11A									
SA 11B									



## 2 Uwaga nr 2

*„Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust.1 pkt 2 Rozporządzenia). Należałoby rozważyć schematy oparte na talidomidzie, bendamustynie i melfalanie, jako technologiach opcjonalnych do ocenianej.”*

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu (Imnovid®) 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.

Wskazanie rejestracyjne **talidomidu** dotyczy połączenia z **melfalanem** i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, co uzasadnia brak rekomendacji w postaciach opornych i nawrotowych.<sup>2</sup> Ponadto Rada Przejrzystości i Prezes AOTMiT uważają za zasadne finansowanie talidomidu zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, czyli w I linii leczenia szpiczaka mnogiego.<sup>3,4</sup>

W związku z powyższym, można przypuszczać, że talidomid rzadko będzie stosowany w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego w Polsce, tym samym nie będzie stanowił komparatora dla analizowanej interwencji.

**Bendamustyna** wskazana jest w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona), u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.<sup>5</sup> Refundowana w Polsce jest jednak w drugiej i następnych liniach leczenia.<sup>6</sup>

Do najtańszych leków powszechnie stosowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu należą kortykosteroidy podawane doustnie (m.in. deksametazon). Deksametazon jest stosowany zarówno jako terapia pierwszej linii, jak i w leczeniu wznowy szpiczaka mnogiego. **Deksametazon spełnia wymogi AOTMiT, będąc najtańszą powszechnie stosowaną istniejącą praktyką medyczną,** która będzie zastępowana przez skojarzenie z pomalidomidem w przypadku braku skuteczności.

Należy zauważyć, że zgodnie z opinią 5 ekspertów klinicznych w leczeniu III i dalszych linii nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, mogą być stosowane bardzo różne schematy terapeutyczne (również w szerszych wskazaniach niż wynikające wprost w rejestracji czy rekomendacji), w tym oparte na talidomidzie, bendamustynie i melfalanie.

Różnorodne opinie wynikają z braku wytycznych i udowodnionej skuteczności leków dla tak zaawansowanej postaci szpiczaka. Deksametazon w monoterapii stanowi tylko jedną z możliwych opcji terapeutycznych, jednak ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności dla innych terapii, stanowi on najbardziej wiarygodny komparator dla pomalidomidu uwzględniony w analizie.

Próby porównań pośrednich przez podwójną wspólną referencję lub bez wspólnej grupy kontrolnej, byłyby obciążone błędem i mogłyby być uznane przez Analityków AOTMIT jako mniej wiarygodne. Stąd, w przypadku dostępności badania bezpośrednio porównującego pomalidomid z deksametazonem, wydaje się, że przyjęte w analizach ograniczenie wyboru komparatorów jest podejściem uzasadnionym.

### 3 Uwaga nr 3

*„Biorąc pod uwagę argumenty przytoczone powyżej, tj. w części dotyczącej analizy klinicznej, wnioskodawca w ramach analizy kosztów-użyteczności powinien dodatkowo wykonywać porównanie pomalidomidu z talidomidem, bendamustyną i melfalanem dla populacji 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, co odzwierciedlałoby w pełni aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy ekonomicznej w zakresie całości dla porównania pomalidomidu z talidomidem, bendamustyną i melfalanem § 5 Rozporządzenia.”*

Ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności porównujących bezpośrednio pomalidomid ze schematami opartymi na talidomidzie, bendamustynie i melfalanie oraz po uwzględnieniu ograniczeń związanych z przeprowadzeniem porównania pośredniego, w ramach analizy klinicznej przedstawiono jedynie bezpośrednie porównanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem z deksametazonem w monoterapii. Deksametazon spełnia wymogi AOTMiT, będąc najtańszą powszechnie stosowaną istniejącą praktyką medyczną, która będzie zastępowana przez skojarzenie z pomalidomidem.

Szczegółowe wyjaśnienie wyboru komparatorów: patrz uwaga nr 2.

## 4 Uwaga nr 4

*„Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia) Powyższe związane jest z nieuwzględnieniem w modelu wnioskodawcy zdarzeń niepożądanych 4. (w tym zakażenia i zarażenia pasożytnicze) i 5. (wszystkie) stopnia związanych z leczeniem.”*

W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia stopnia 3-4 **związane z leczeniem**, które wystąpiły u co najmniej 2% chorych w badaniu MM-003. Zastosowane podejście jest zgodne z uwzględnionym w analizie Wnioskodawcy złożonej do NICE i zostało zweryfikowane przez NICE.<sup>7</sup> Wartości te nie pokrywają się wprost z danymi raportowanymi w badaniu klinicznym, gdzie przedstawiano zdarzenia niepożądane niezależnie od spodziewanego związku z leczeniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze stanowiły drugą najczęstszą (po progresji choroby) przyczynę zgonu w badaniu MM-003 (mediana okresu obserwacji 10 mies.). Zgon z powodu zakażeń i zarażeń pasożytniczych występował jednak częściej u chorych leczonych deksametazonem w monoterapii niż u chorych leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (14 [**10%**] spośród 144 zgonów vs 15 [**19%**] spośród 80 zgonów). W badaniu obserwowano 11 (**4%**) zgonów związanych z leczeniem pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem oraz 7 (**5%**) zgonów związanych z leczeniem deksametazonem w monoterapii.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analiz podstawowych bez uwzględnienia zdarzeń niepożądanych. Wyniki te różnią się o ok. ■ w porównaniu z analizą podstawową, co sugeruje niewielki wpływ uwzględnienia zdarzeń niepożądanych na wyniki końcowe analizy. Największy wpływ na różnicę w kosztach całkowitych pomiędzy porównywanymi terapiami mają koszty nabycia analizowanych substancji czynnych.

Tab. 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – analiza z RSS.

Scenariusz	POM + DEX			DEX			Porównanie				
	QALY	LYG	Koszty całkowite, PLN	QALY	LYG	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ LYG	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
BC	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ZN	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta – analiza z RSS.

Scenariusz	POM + DEX			DEX			Porównanie				
	QALY	LYG	Koszty całkowite, PLN	QALY	LYG	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ LYG	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
BC	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ZN	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – analiza bez RSS.

Scenariusz	POM + DEX			DEX			Porównanie				
	QALY	LYG	Koszty całkowite, PLN	QALY	LYG	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ LYG	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
BC	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ZN	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Scenariusz	POM + DEX			DEX			Porównanie					
	QALY	LYG	Koszty całkowite, PLN	QALY	LYG	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ LYG	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG	
BC	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ZN	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

## 5 Uwaga nr 5

„W analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie wrażliwości nie testowano alternatywnych wartości parametrów w oparciu o wyniki badania MM-003 dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 15,4 miesiąca (wyniki z publikacji Dimopoulos 2015 i San Miguel 2015). Ponadto nie testowano alternatywnych metod ekstrapolowania przeżycia całkowitego (model wykładniczy i model Weibulla). Ponadto należałoby przetestować uwzględnione w modelu parametry z badania MM-003 bez uwzględnienia metod ekstrapolowania.”

W analizie nie wykorzystano wyników po 15,4 miesiąca (z przedłużonej obserwacji; publikacja Dimopoulos 2015) badania MM-03, ponieważ w ramach przeżycia i przeżycia wolnego od progresji choroby raportowano w nich jedynie mediany (brak zakresów przedziałów ufności oraz brak danych liczbowych dla krzywych przeżycia i przeżycia wolnego od progresji choroby). Wyniki uzyskane w ramach przedłużonej obserwacji chorych (publikacja Dimopoulos 2016, mediana okresu obserwacji 15,4 miesiąca) były zbliżone do obserwowanych po 10 miesiącach i wskazywały na większą korzyść kliniczną pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego. W analizie podstawowej wykorzystano wyniki badania 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). Przyjęcie parametrów klinicznych w modelu w oparciu o dane z badania MM-003 z datą odcięcia wrzesień 2012 powoduje zmniejszenie kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) i kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG)

W analizie nie wykorzystano wyników przedstawionych w publikacji San Miguel 2015, gdyż analizowano w niej wyniki w subpopulacjach chorych w zależności od wcześniejszego leczenia.

W celu dopasowania odpowiedniej metody ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia całkowitego poza horyzont badania klinicznego testowano 5 różnych modeli parametrycznych (rozkład wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, wartości skrajnych 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*), która pozwala na określenie rozkładu powodującego najmniejszy błąd predykcji. Statystyki AIC (kryterium informacyjne Akaikego, ang. *Akaike Information Criterion*) i BIC (Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza, ang. *Bayes Information Criterion*) zostały wykorzystane wtórnie do określenia najlepszego dopasowania rozkładu.

W analizie podstawowej w celu ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia całkowitego poza horyzont badania klinicznego wykorzystano model log-normalny, jako najlepiej parametryzujący przeżycie poza horyzontem czasowym obserwacji u chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim. Jest to podejście zgodne z pierwotnymi założeniami autorów modelu.

Analiza błędu predykcji przy pomocy metody IBS, a także analiza statystyk AIC i BIC wykazały, że modele wykładniczy i Weibulla nie stanowią najlepszych metod ekstrapolacji przeżycia poza horyzontem czasowym obserwacji u chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim.

W analizie wrażliwości uwzględniono rozkład przeżycia całkowitego zgodnie z analizą podstawową Wnioskodawcy złożoną do NICE (dotyczącą innych porównań dla pomalidomidu), a więc model log-logistyczny.

Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego w analizie spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych. Z tego powodu w analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym. Wykorzystanie parametrów z badania MM-003 bez uwzględnienia metod ekstrapolowania spowoduje analizę w 10-miesięcznym horyzoncie czasowym, co będzie związane z brakiem uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych dla analizowanego problemu decyzyjnego.



## 6 Uwaga nr 6

*„Oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej nie uwzględniają wszystkich możliwych scenariuszy (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). W świetle uwag Agencji zawartych w analizie klinicznej i ekonomicznej, odnoszących się do wyboru komparatora, należałoby rozważyć sytuację przejścia przez pomalidomid pacjentów leczonych talidomidem, bendamustyną i melfalanem, co może wpłynąć na wzrost liczebności populacji docelowej pacjentów. Ponadto w odniesieniu do oszacowań populacji docelowej przeprowadzonej na podstawie opinii 3 ekspertów klinicznych (scenariusz minimalny w analizie wnioskodawcy), brak przedstawienia szczegółowych danych z podziałem na poszczególnych ekspertów. Poprzez niespełnienie powyższego, niespełniony jest również § 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia.”*

Odnośnie wyboru komparatorów patrz uwaga nr 2.

Populację obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana stanowią dorośli chorzy z opornym na leczenie i nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno bortezomib, jak i lenalidomid, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

W analizie przyjęto konserwatywne założenie, że wszyscy chorzy leczeni lenalidomidem byli wcześniej leczeni bortezomibem. Zgodnie z danymi NFZ uwzględnionymi w Analizie weryfikacyjnej dla panobinostatu<sup>8</sup> liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 (szpiczak mnogi) [REDACTED]

Liczebność populacji docelowej w scenariuszu maksymalnym oszacowano na podstawie liczebności chorych ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w kolejnych latach, przy założeniu wzrostu zachorowań na poziomie wzrostu obserwowanego w 2013 roku na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (6,4%; najbardziej aktualne dane dotyczące zachorowań na szpiczaka mnogiego).<sup>9</sup>

Po uwzględnieniu liczb i odsetków chorych leczonych lenalidomidem w kolejnych liniach (na podstawie danych Wnioskodawcy z II kwartału 2016 roku) oraz odsetków przejść chorych pomiędzy kolejnymi liniami leczenia szpiczaka mnogiego, liczebność populacji docelowej w scenariuszu maksymalnym oszacowano na [REDACTED]

W analizie podstawowej liczebność populacji docelowej dla pomalidomidu przyjęto na podstawie udziału sprzedaży opakowań pomalidomidu w sprzedaży opakowań lenalidomidu we wskazaniu nawrotowy i oporny szpiczak mnogi, po wprowadzeniu

refundacji pomalidomidu, zgodnie z danymi sprzedażowymi z Wielkiej Brytanii (kraju o zbliżonych warunkach refundacji pomalidomidu i lenalidomidu).

**Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla pomalidomidu w analizie wpływu na budżet nie było ograniczone do chorych leczonych aktualnie deksametazonem w monoterapii, a zatem uwzględnienie dodatkowych komparatorów nie spowoduje wzrostu liczebności populacji docelowej pacjentów.** Przyjęty w analizie scenariusz maksymalny odpowiada **potencjałowi rynku**, a więc populacji chorych z opornym na leczenie i nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno bortezomib, jak i lenalidomid, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby, **bez uwzględnienia leczenia stosowanego po progresji.**

Uwzględnienie deksametazonu w monoterapii stanowi **maksymalnie konserwatywne założenie analizy wpływu na budżet**, z uwagi na fakt, iż deksametazon jest najtańszą powszechnie stosowaną istniejącą praktyką medyczną. Możliwość stosowania innych terapii niż deksametazon analizowano dodatkowo w ramach analizy wrażliwości. Scenariusz z uwzględnieniem zestawu różnych schematów terapeutycznych w ramach scenariusza istniejącego związany był ze zmniejszeniem dodatkowych obciążeń budżetowych [REDACTED]

W przypadku scenariusza minimalnego liczebności populacji docelowej dla pomalidomidu oszacowano na podstawie wspólnej opinii 3 ekspertów klinicznych, zgodnie z którą liczebności chorych, u których pomalidomid będzie stosowany w przypadku wprowadzenia finansowania [REDACTED]

[REDACTED]

## 7 Uwaga nr 7

*Pomimo, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia). W analizie wnioskodawcy nie odniesiono się do zapisów ustawy w kontekście porównania z komparatorami.*

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.”<sup>10</sup>

Pomalidomid nie spełnia powyższych kryteriów, ze względu na brak istniejącej grupy limitowej, w której byłyby substancje czynne o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania.

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie pomalidomidu jako trzeciej lub dalszej linii leczenia szpiczaka mnogiego w populacji chorych nieskutecznie leczonych bortezomibem i/lub lenalidomidem jest związane z istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby oraz wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do stosowania deksametazonu w monoterapii. Czas do progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy u chorych otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem niż u chorych stosujących deksametazon w monoterapii. Terapia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem była związana z ponad 3-krotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z monoterapią deksametazonem, jak również z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie i z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia progresji choroby. Profil bezpieczeństwa obu leków był porównywalny.

Ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności dla innych terapii stosowanych w analizowanym wskazaniu, deksametazon w monoterapii stanowi jedyny komparator dla pomalidomidu uwzględniony w analizie. Deksametazon spełnia wymogi AOTMiT, będąc najtańszą powszechnie stosowaną istniejącą praktyką medyczną.

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy oraz zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 i art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy wnioskowane jest, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

## 8 Komentarz nr 1

Ponadto według najnowszych wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) z sierpnia 2016 roku „Ocenę wiarygodności badań z randomizacją należy przeprowadzić zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook”. W związku z powyższym proszę o przedstawienie w analizie klinicznej oceny jakości badania klinicznego MM-003, zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, zgodnie z najnowszymi wytycznymi HTA.

Poniżej przedstawiono ocenę wiarygodności randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy, zgodnie z najnowszymi wytycznymi HTA.

**Tab. 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
MM-003	Niskie*	niskie*	niskie/wysokie**	nieznane	niskie	niskie	niskie

\* interaktywny system odpowiedzi przy wykorzystaniu randomizacji blokowej;

\*\* badanie otwarte; warto zauważyć, że ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite, OS) jest oceną obiektywną a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie, również w ocenie progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji, PFS) brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników;

### Legenda\*:

- Randomizacja
  - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów

\* Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział E

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznanne ryzyko błędu
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

---

## Spis tabel

Tab. 1. Oszacowanie ceny progowej dla analizy podstawowej i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – analiza z RSS.....	5
Tab. 2. Oszacowanie ceny progowej dla analizy podstawowej i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta – analiza z RSS. .....	6
Tab. 3. Oszacowanie ceny progowej dla analizy podstawowej i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – analiza bez RSS.....	7
Tab. 4. Oszacowanie ceny progowej dla analizy podstawowej i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta – analiza bez RSS.....	8
Tab. 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – analiza z RSS. ....	13
Tab. 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta – analiza z RSS. ....	13
Tab. 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – analiza bez RSS. .....	13
Tab. 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta. .....	14
Tab. 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochran. ....	21

---

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> [dostęp 24.03.2017 r.]

<sup>2</sup> European Medicines Agency (EMA). Thalidomide Celgene: Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000823/WC500037050.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf) [dostęp 12.04.2017 r.]

<sup>3</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/082/SRP/U\\_30\\_345\\_121112\\_stanowisko\\_114\\_Thalidomid\\_szpiczak\\_mnogi.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/082/SRP/U_30_345_121112_stanowisko_114_Thalidomid_szpiczak_mnogi.pdf) [dostęp 12.04.2017 r.]

<sup>4</sup> Rekomendacja nr 106/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej .

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/082/REK/RP\\_106\\_2012\\_Talidomid.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/082/REK/RP_106_2012_Talidomid.pdf) [dostęp 12.04.2017 r.]

<sup>5</sup> Levact®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL\\_Levact.pdf](http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_Levact.pdf) [dostęp 12.04.2017 r.]

<sup>6</sup> Obwieszczenie z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2017 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne-1/obwieszczenie-z-dnia-23-lutego-2017-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2017-r/> [dostęp 12.04.2017 r.]

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.24.2016. Data



ukończenia: 11.08.2016 r.

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/146/AWA/146\\_AWA\\_OT\\_4351\\_24\\_2016\\_Farydak\\_MM\\_2016.08.12.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/AWA/146_AWA_OT_4351_24_2016_Farydak_MM_2016.08.12.pdf) [dostęp 12.04.2017 r.]

<sup>9</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/raporty/>

<sup>10</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami).



This document was created with the Win2PDF "print to PDF" printer available at <http://www.win2pdf.com>

This version of Win2PDF 10 is for evaluation and non-commercial use only.

This page will not be added after purchasing Win2PDF.

<http://www.win2pdf.com/purchase/>