

Rekomendacja nr 31/2017

z dnia 2 czerwca 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 1 mg, 21 kaps.;

Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 2 mg, 21 kaps.;

Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 3 mg, 21 kaps.;

Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 4 mg, 21 kaps.,

w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 1 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185589;
- Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 2 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185596;
- Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 3 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185602;
- Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 4 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185619;

w ramach programu „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody nie uzasadniają proponowanej ceny nawet po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka załączonego do wniosku.

Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia, nawet po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, w porównaniu z deksametazonem w wysokich dawkach jest nieefektywna kosztowo. Dodatkowo model ekonomiczny został oparty na analizie klinicznej, którą cechują znaczne ograniczenia, do których należy między innymi fakt, że deksametazon nie jest jedyną refundowaną opcją terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu. Dlatego też oprócz porównania z deksametazonem (w monoterapii), wnioskodawca powinien przeprowadzić porównanie pośrednie pomalidomidu ze schematami opartymi na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosfamidzie,

stanowiące technologie opcjonalne do ocenianej. Pomimo niepewności co do wiarygodności oraz mając na uwadze ograniczenia metodologiczne porównań pośrednich, niniejsze porównanie dałoby pełniejszy obraz efektywności klinicznej i kosztowej, a także miejsca pomalidomidu w terapii nawrotowego, opornego szpiczaka mnogiego w stosunku do aktywnej terapii.

Jednakże należy również wskazać, że stosowanie wnioskowanej terapii w porównaniu z deksametazonem w wysokich dawkach wiązało się ze statystycznie istotnie wydłużeniem: przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego, czasu trwania odpowiedzi. Wspomniane powyżej wyniki sugerują, że lek może stanowić wartościową alternatywę w terapii pacjentów z rozpoznaniem nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego.

Dlatego też mając na uwadze powyższe oraz dostęp do alternatywnych terapii Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie omawianej technologii w przypadku pogłębienia przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewni obniżenie kosztu terapii co najmniej do poziomu terapii lenalidomidem.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 1 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185589;
- Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 2 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185596;
- Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 3 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185602;
- Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 4 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185619;

[REDAKTOWANE]. Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycje instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (plazmocytowy) jest niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli minimalną odpowiedź lub lepszą, a następnie postępuje w ich przebiegu choroby.

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 5,8/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku < 60 lat, a 2% przed 40 r.ż. W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niedorejestrowania, na co wskazuje niski wskaźnik zachorowania/zgony (odpowiednio: 1,3 i 1,2). Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

Około 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia, a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Nawrót szpiczaka może rozwijać się powoli bez klinicznych oznak i objawów lub szybko z lub bez klinicznych komplikacji.

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

Alternatywna technologia medyczna

Większość wytycznych zaleca indywidualny dobór leczenia w zależności od wielu czynników, m.in. stanu pacjenta czy wcześniej zastosowanych terapii. Przede wszystkim zaleca się włączenie pacjenta do badania klinicznego, przeprowadzenie powtórnego autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, jeżeli kwalifikuje się on do tej procedury lub też zastosowanie chemioterapii opartej na bortezomibie, lenalidomidzie czy talidomidzie.

Zgodnie z rekomendacjami oraz aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 68), obecnie we wnioskowanym wskazaniu finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach refundacji aptecznej: deksametazon (DEX);
- w ramach chemioterapii: cyklofosamid, melfalan, bendamustyna (w drugiej i następnych liniach leczenia), bortezomib (zgodnie z aktualnymi zalecaniami Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz)).

Ponadto zgodnie z zarządzeniem prezesa NFZ Nr 104/2016/DGL w ramach katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia (substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski) dostępna jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną (talidomid) – 100 mg, dla której wartość punktowa wynosi 0,1545.

Wnioskodawca przyjął deksametazon w monoterapii jako komparator dla pomalidomidu. Jednakże zgodnie z powyższym w przedłożonych analizach należałoby uwzględnić również schematy oparte na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosamidzie, jako technologie opcjonalne do ocenianej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pomalidomid (POM) wykazuje działanie immunomodulujące oraz przeciwnowotworowe na szpiczaka wpływając na jego wzrost.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczeniczego (ChPL) Imnovid jest zarejestrowany do stosowania 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.

Zgodnie z wnioskiem pomalidomid ma być stosowany w ramach programu lekowego, który poprzez określone kryteria włączenia oraz wyłączenia stanowi zawężone wskazanie w porównaniu z rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analizę skuteczności wnioskodawca oparł na 1 randomizowanym badaniu klinicznym (RCT – ang. *randomized controlled trial*) porównującym POM+DEX vs DEX (MM-003). Mediana czasu obserwacji różniła się w zależności od publikacji:

- San Miguel 2013 – 10 miesięcy;
- Dimopoulos 2015 i San Miguel 2015 – przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby, gdy mediana czasu obserwacji wynosiła 15,4 miesiąca.

Do badania włączono 455 pacjentów (302 POM+DEX, 153 DEX). Wiarygodność metodologiczną badania oceniono na 3 z 5 punktów w skali Jadad, co wynikało z braku zaślepienia próby.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki 7 dodatkowych badań pierwotnych w celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu w III i dalszych liniach leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim:

- 1 RCT porównujące POM (4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu)+DEX vs POM (4 mg/d przez wszystkie dni 28-dniowego cyklu)+DEX (Leleu 2013);
- 1 RCT 1./2. fazy porównujące POM+DEX vs POM+PLC (Richardson 2014);
- 1 RCT porównujące POM (2 mg/d przez wszystkie dni 28-dniowego cyklu)+DEX vs POM (4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu)+DEX (Sehgal 2015);
- 1 RCT porównujące POM+DEX+ CFS vs POM+DEX (Baz 2016);
- 1 badanie kliniczne 1. fazy, którego celem było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki pomalidomidu (Richardson 2013);
- 2 badania obserwacyjne, których celem była ocena POM+DEX (Dimopoulos 2016, Leleu 2015).

Wnioskodawca nie przedstawił badań odnoszących się do skuteczności praktycznej.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania MM-003 stosowanie POM+DEX vs DEX wiązało się z istotnie statystycznie:

- dłuższym przeżyciem wolnym od progresji (PFS – ang. *progression free survival*) w trakcie 15 miesięcznego okresu obserwacji: 4,0 vs 1,9; a iloraz hazardów (HR – ang. *hazard ratio*) wynosił 0,5 (nie podano przedziału ufności);
- dłuższym przeżyciem całkowitym (OS – ang. *overall survival*) w trakcie 15 miesięcznego okresu obserwacji: 13,1 vs 8,1; HR=0,72 (nie podano przedziału ufności);
- dłuższym czasem do progresji choroby w trakcie 10 miesięcznego okresu obserwacji: 4,7 (95% CI: 4,0; 6,0) vs 2,1 (95% CI: 1,9; 2,5); a HR=0,46 (95% CI: 0,36; 0,59);
- ponad 3 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie, dla 10 mies. obserwacji – ryzyko względne (RR – ang. *relative risk*) wynosiło 3,21 (95% CI: 1,93; 5,34), a liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia punktu końcowego (NNT – ang. *number needed to treat*) wynosiła 5 (95% CI: 3; 7);

- prawie 3 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie, dla 10 mies. obserwacji – RR=2,82 (95% CI: 1,65; 4,82), a NNT=6 (95% CI: 4; 10);
- niższym o 64% ryzykiem wystąpienia progresji, dla 10 mies. obserwacji, – RR=0,36 (95% CI: 0,23; 0,55), a NNT=6 (95% CI: 4; 11);
- dłuższym czasem trwania odpowiedzi w trakcie 15 miesięcznego okresu obserwacji: 7,5 mies. vs 5,1 mies.

Stosowanie POM+DEX vs DEX nie wiązało się z różnicami istotnymi statystycznie dla następujących punktów końcowych:

- kompletna odpowiedź na leczenie;
- mniejsza odpowiedź na leczenie;
- brak odpowiedzi i progresji;
- brak oceny

W przypadku punktu końcowego „bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie” RR nie było istotne statystycznie, w odróżnieniu dla wartości NNT, która była istotna statystycznie i wynosiła 25 (95% CI: 15; 78).

W przypadku oceny odpowiedzi na leczenie dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15 miesięcy nie wykonano oszacowań dla żadnego z parametru. Jednakże wskazano, że ogólna odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych terapią skojarzoną pomalidomid + deksametazon niż u chorych leczonych deksametazonem w monoterapii (32 vs 11%, $p < 0,001$). Odsetek chorych u których obserwowano mniejszą lub lepszą odpowiedź na leczenie oraz odsetek chorych z brakiem odpowiedzi i progresji choroby były większe w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem.

W odniesieniu do oceny jakości życia przedstawiono wyniki dla 4 punktów końcowych:

- zmiana oceny jakości życia w czasie:
 - wyniki istotne statystycznie na korzyść POM vs DEX obserwowano w 5 z 8 analizowanych domen (użyteczności zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, zmęczenie, i skutki uboczne) w różnych cyklach leczenia;
 - w pozostałych 3 domenach (tj. zdrowie ogólne, ból, objawy choroby) wyniki nie były istotne statystycznie;
- istotna klinicznie poprawa jakości życia:
 - istotnie statystycznie większy odsetek chorych osiągających istotną klinicznie poprawę jakości życia w grupie POM vs DEX obserwowano dla domen: funkcjonowanie fizyczne; funkcjonowanie emocjonalne; zmęczenie;
 - wyniki nieistotne statystycznie obserwowano dla domen: skutki uboczne; użyteczność zdrowia;
- najlepsza ocena jakości życia:
 - u chorych leczonych POM vs DEX obserwowano istotną statystycznie lepszą jakość życia. W grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano większe odsetki chorych uzyskujących poprawę jakości życia oraz mniejsze odsetki chorych z pogorszeniem jakości życia. Różnicę istotną statystycznie obserwowano dla 5 domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz dla użyteczności zdrowia;

- czas do pierwszego znaczącego pogorszenia jakości życia:
 - mediana czasu do pierwszego pogorszenia jakości życia była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych POM vs DEX dla 4 domen: funkcjonowanie fizyczne (113 dni vs 58 dni); funkcjonowanie emocjonalne (145 dni vs 64 dni); skutki uboczne (89 dni vs 71 dni); użyteczność zdrowia (129 dni vs 85 dni).
 - nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla 3 domen: zmęczenie; ból; objawy choroby.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie POM+DEX vs DEX wiązało się z istotnie statystycznie (podano wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- na niekorzyść POM:
 - prawie 3 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia neutropenii stopnia 3-4 – RR=2,81 (95% CI: 1,94; 4,06);
 - prawie 3 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia leukopenii stopnia 3-4 – RR=2,70 (95% CI: 1,06; 6,87);
 - ponad 28 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej stopnia 3-4 – RR=28,59 (95% CI: 1,76; 465,17);
 - ponad 3 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia konieczności podania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów – RR=3,42 (95% CI: 2,20; 5,31);
 - wyższym o 28% ryzykiem wystąpienia zakażenia i zarażenia pasożytnicze – RR=1,28 (95% CI: 1,08; 1,52);
 - ponad 2 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia neutropenii – RR=2,45 (95% CI: 1,76; 3,42);
 - ponad 2 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia kaszlu – RR=2,03 (95% CI: 1,20; 3,45)
 - dwukrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych – RR=2,00 (95% CI: 1,10; 3,65);
 - ponad 2 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia kurczy mięśni – RR=2,14 (95% CI: 1,14; 4,00);
 - ponad 2 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia leukopenii – RR=2,38 (95% CI: 1,14; 4,96);
 - ponad 14 krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej – RR=14,50 (95% CI: 1,99; 105,42).
- na korzyść POM:
 - niższym o 53% ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu iniekcji – RR=0,47 (95% CI: 0,23; 0,94), a NNH=19 (95% CI: 9; 3540);
 - niższym o 58% ryzykiem wystąpienia zakażenia i zarażenia pasożytniczego stopnia 5. – RR=0,42 (95% CI: 0,19; 0,92);
 - niższym o 48% ryzykiem wystąpienia bezsenności – RR=0,52 (95% CI: 0,33; 0,82);
 - niższym o 71% ryzykiem wystąpienia osłabienia mięśni –RR=0,29 (95% CI: 0,14; 0,59).

Stosowanie POM+DEX vs DEX nie wiązało się z różnicami istotnymi statystycznie dla pozostałych punktów końcowych w tym:

- zgony łącznie;
- zgony z powodu progresji szpiczaka mnogiego;
- zgony związane z leczeniem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem;
- działania niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania badania.

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono wyniki badań klinicznych z niższego poziomu wiarygodności (bez odpowiedniej grupy kontrolnej). Wykazały one, że najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 . stopnia wśród chorych otrzymujących pomalidomid były: neutropenia (od 31,4% do 65% chorych), niedokrwistość (od 11,4% do 37%), trombocytopenia (od 5,7% do 28%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (19%) w tym zapalenie płuc (od 7% do 22%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (23%) oraz zaburzenia oddychania (18%).

Dodatkowo zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie Periodic Safety Update Report (dane do 07.02.2016 r.) stosunek korzyści do ryzyka dla pomalidomidu pozostaje korzystny dla zarejestrowanych wskazań.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczeniczego Imnovid do często występujących (u więcej niż 1 na 10 osób) ciężkich działań niepożądanych należą:

- gorączka, ból gardła, kaszel lub jakiegokolwiek inne objawy zakażenia (z uwagi na zmniejszenie liczby białych krwinek, które pomagają zwalczać zakażenie);
- krwawienie lub siniaki występujące bez przyczyny, w tym krwawienie z nosa, jelit lub żołądka (z uwagi na wpływ leku na komórki krwi, zwane płytkami krwi);
- ból w klatce piersiowej lub ból nóg i obrzęk, szczególnie podudzia i łydki (spowodowane występowaniem zakrzepów krwi);
- płytki oddech (ze względu na ciężkie zakażenia w obrębie klatki piersiowej, zapalenie płuc, niewydolność serca lub zakrzep krwi);
- obrzęk twarzy, ust, języka i gardła, mogące powodować trudności w oddychaniu (z powodu poważnej reakcji alergicznej nazywanej obrzękiem naczynioruchowym).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych wyników największy wpływ ma dobór komparatora. Tak jak już zostało wspomniane w akapicie odnoszącym się do technologii alternatywnych, oprócz porównania z deksametazonem (w monoterapii), wnioskodawca powinien przeprowadzić porównanie pośrednie pomalidomidu ze schematami opartymi na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosfamidzie, stanowiące technologie opcjonalne do ocenianej. Pomimo niepewności co do wiarygodności oraz mając na uwadze ograniczenia metodologiczne porównań pośrednich, niniejsze porównanie dałoby pełniejszy obraz efektywności klinicznej i miejsca pomalidomidu w terapii nawrotowego, opornego szpiczaka mnogiego w stosunku do aktywnej terapii;

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- badanie MM-003 nie dostarcza wystarczających dowodów dla pacjentów, którzy otrzymali tylko dwie wcześniejsze terapie. Przedstawiono jedynie wyniki dla 17 pacjentów, którzy otrzymali dokładnie dwie terapie. Wyniki dotyczące skuteczności pomalidomidu w populacji zgodnej z wnioskowaną oparte są na małej próbie (brak zapewnienia reprezentatywności), mogą więc się różnić od możliwych do uzyskania w rzeczywistości;
- populacja włączona do badania była populacją intensywnie leczoną w przeszłości. Uczestnicy otrzymali średnio pięć wcześniejszych schematów (większość otrzymała od trzech do

siedmiu), należy przy tym podkreślić, że skuteczność terapii może się różnić w zależności od linii leczenia, w której jest ona prowadzona;

- kryterium włączenia do badania MM-003 było stosowanie leków alkilujących („adequate prior alkylator therapy”). W kryteriach włączenia do uzgodnionego programu lekowego brak jest informacji o uprzednim stosowaniu przez pacjentów leków alkilujących. W związku z tym populacja z badania MM-003 nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej;
- leczenie szpiczaka ma na celu przedłużenie życia, jednakże pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu MM-003 było przeżycie wolne od progresji choroby;
- ograniczeniem badania MM-003 jest przyjęcie deksametazonu w wysokich dawkach stosowanego w monoterapii jako komparatora dla pomalidomidu. Na przykład w Wielkiej Brytanii deksametazon nie jest już traktowany jako optymalne leczenie i jest podawany w niższej dawce, głównie z zamiarem paliatywnym. W związku z tym należałoby rozważyć inne, aktywne terapie stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej i jednocześnie rekomendowane przez towarzystwa naukowe;
- badanie MM-003 zostało przeprowadzone bez zaślepienia próby (badanie otwarte), co oznacza, że rezultaty podlegające subiektywnej ocenie, takie jak jakość życia, mogą podlegać stronniczości. Jednocześnie zastosowano niezależną ocenę w celu określenia przeżycia bez progresji choroby;
- charakterystyki populacji chorych włączonych do badania MM-003 różniły się między sobą pod względem stopnia zaawansowania szpiczaka wg skali ISS (ang. International Staging System). Do ramienia leczonego pomalidomidem włączono 30,79% pacjentów w III stopniu zaawansowania, natomiast w grupie leczonej deksametazonem w monoterapii było 35,29% pacjentów w III stopniu zaawansowania szpiczaka. Zatem potencjalnie grupa pacjentów stosująca deksametazon w monoterapii była grupą charakteryzującą się gorszym stanem zdrowia, co może mieć wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne;
- do badania MM-003 zostali włączeni pacjenci, którzy w skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) otrzymali wynik 0, 1 lub 2. Oznacza to, iż do badania nie zostali włączeni pacjenci, którzy ponad 50% czasu czuwania w ciągu dnia spędzają w pozycji leżącej lub siedzącej, tzn. pacjenci w skali ECOG 3 i 4. W związku z powyższym do badania włączono pacjentów lepiej rokujących, co mogło przełożyć się na uzyskane wyniki dot. efektywności klinicznej pomalidomidu;
- pacjenci, którzy kwalifikowali się do autologicznego/allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT – ang. Autologous/Allogenic Stem Cell Transplant) byli wykluczani z badania MM-003. W kryteriach wykluczenia z uzgodnionego programu lekowego brak informacji o ww. metodzie leczenia. W związku z tym populacja z badania MM-003 nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej.
- ponad 50% pacjentów w badaniu MM-003 jest w wieku 65 lat lub młodszym, co może odzwierciedlać młodszą populację, niż zwykle obserwowaną w praktyce klinicznej.
- istnieje niespójność w odniesieniu do pacjentów z niewydolnością nerek. Pacjenci z CrCl <45ml / min zostali wykluczeni z badania. Jednak podstawowe cechy pacjentów włączonych do badania wykazały, że 48 spośród 455 (10,5%) pacjentów miało wyjściowy CrCl <45ml / min.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym

W ramach oceny ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów w dożywiotnym horyzoncie czasowym (25 lat przy średnim wieku pacjentów wchodzących do modelu wynoszącym 64 lata) z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ oraz świadczeniobiorcy). W analizie uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty leków i ich podania;
- koszty standardowego monitorowania podczas leczenia i po progresji choroby;
- koszty leczenia po progresji choroby tj. najlepsze leczenie paliatywne (BSC – ang. *best supportive care*);
- koszty przetoczeń;
- koszty opieki końca życia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia toksyczności.

Zgodnie z powyższymi założeniami oszacowany ICUR wynosił:

- Z perspektywy NFZ:
 - Z uwzględnieniem RSS – [redacted];
 - Bez uwzględnienia RSS – 340 180 PLN/QALY;
- Z perspektywy wspólnej:
 - Z uwzględnieniem RSS – [redacted];
 - Bez uwzględnienia RSS – 340 503 PLN/QALY.

Natomiast cena progowa, po uwzględnieniu RSS, oszacowana na podstawie powyższej wartości ICUR wynosi:

- Z perspektywy NFZ - ██████████ PLN;
- Z perspektywy wspólnej – ██████████ PLN.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości:

- do największego wzrostu wartości ICUR względem analizy podstawowej prowadzi przyjęcie w modelu 10-letniego horyzontu czasowego, z perspektywy NFZ oszacowany ICUR zwiększa się o 16,12%/16,11% (z RSS/ bez RSS) względem wyników analizy podstawowej, natomiast z perspektywy wspólnej wzrost wartości ICUR wynosi odpowiednio 16,18%/16,17%;
- do największego spadku wartości ICUR względem scenariusza podstawowego prowadzi przyjęcie w modelu wartości skuteczności i bezpieczeństwa dla wyników badania MM-003 po 4,2 miesiącach obserwacji (mediana). Wiąże się to ze spadkiem procentowym wartości ICUR w zakresie od -47,75% do -47,90% w zależności od przyjętego scenariusza i perspektywy.

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności powinny mieć również zastosowanie do oceny efektywności kosztowej. Dlatego też za podstawowe ograniczenie należy uznać fakt, że populacja w badaniu MM-003 nie była identyczna jak wnioskowana. Proponowany program lekowy uwzględnia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Natomiast średnia liczba uprzednich terapii pacjentów w badaniu MM-003 wynosiła 5,1. NICE w rekomendacji z 2017 roku zaleca stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z niską dawką deksametazonu u chorych w trzeciej lub kolejnej wznowie, to znaczy po 3 poprzednich schematach z udziałem zarówno lenalidomidu, jak i bortezomibu. Należy przy tym podkreślić, że skuteczność terapii w zależności od linii leczenia, a także stanu zdrowia pacjenta, może się różnić.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy 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 o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wnioskodawca w analizie klinicznej wykazał przewagę POM+DEX vs DEX w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, wobec czego nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach oceny wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem:

- kosztów nabycia leków i kosztów ich podania;
- kosztów monitorowania leczenia;
- kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych jako głównych kosztów związanych z leczeniem oraz sposobu dawkowania i liczby cykli stosowania terapii.

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji na [] pacjentów w 1 roku oraz [] w 2 roku.

Zgodnie z powyższymi założeniami, Imnovid spowoduje zwiększenie wydatków:

- z perspektywy płatnika publicznego:
 - z uwzględnieniem RSS – [] w pierwszym roku analizy i [] w drugim roku analizy;
 - bez uwzględnienia RSS – 52,11 mln PLN w pierwszym roku analizy i 79,18 mln PLN w drugim roku analizy;
- z perspektywy wspólnej:
 - z uwzględnieniem RSS – [] w pierwszym roku analizy i [] w drugim roku analizy;
 - bez uwzględnienia RSS – 52,17 mln PLN w pierwszym roku analizy i 79,27 mln PLN w drugim roku analizy.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników największy wpływ ma założenie dotyczące przejmowania rynku. Założono, że w scenariuszu nowym pomalidomid będą otrzymywali wszyscy pacjenci którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno bortezomib jak i lenalidomid, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby, tj. przyjęto, że po nieskuteczności bortezomibu i lenalidomidu wszyscy chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim będą leczeni pomalidomidem w ramach kolejnej linii leczenia. Założenie to nie bierze pod uwagę możliwości jednoczesnego podania innych schematów opartych na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie czy cyklofosfamidzie – technologie stanowiące komparator do ocenianej, które również mogą być stosowane po nieskuteczności lenalidomidu i bortezomibu. W związku z tym należałoby przeanalizować dodatkowy scenariusz, uwzględniający przejęcie udziału ww. leków.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu lekowego:

- wnioskowana populacja pacjentów dla leku pomalidomid, tj. „pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby”, nie odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej. Wskazania do zastosowania bortezomibu zgodnie z ChPL to: pacjenci którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia. Wskazania do zastosowania lenalidomidu w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” to pacjenci, u których stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia. NICE w rekomendacji z 2017 roku zaleca stosowanie pomalidomidu w trzeciej lub kolejnej wznowie, to znaczy po 3 poprzednich schematach – zgodnie z aktualną praktyką kliniczną oraz dowodami. Kryteria włączenia pacjentów do badania MM-003 uwzględniają „(...)Leczenie czynnikiem alkilującym w wywiadzie: min. 6 cykli lub progresja choroby po min. 2 cyklach lub stosowanie leku alkilującego wraz z przeszczepem komórek macierzystych”, co sugeruje, że pacjenci oprócz schematów zawierających bortezomib i lenalidomid, uprzednio przyjmowali również schematy oparte o leki alkilujące (np. cyklofosfamid i melfalan). Ponadto w badaniu MM-003 liczba uprzednich terapii w wywiadzie u pacjentów w grupie pomalidomid + deksametazon wyniosła [mediana (zakres)] – [5 (2-14)].
- w związku z powyższym w rzeczywistej praktyce klinicznej pomalidomid będzie stosowany przynajmniej po trzech poprzednich schematach z udziałem zarówno lenalidomidu, jak i bortezomibu, czyli w czwartej i kolejnych liniach leczenia;
- kryterium włączenia do badania MM-003 było stosowanie leków alkilujących („adequate prior alkylator therapy”). W kryteriach włączenia do uzgodnionego programu lekowego brak informacji o uprzednim stosowaniu przez pacjentów leków alkilujących.
- pacjenci, którzy kwalifikowali się do przeszczepu komórek macierzystych lub byli wcześniej poddani allo-HSCT lub allogenicznemu przeszczepowi szpiku kostnego zostali wykluczeni z badania MM-003. W kryteriach wykluczenia z uzgodnionego programu lekowego brak informacji o ww. metodzie leczenia;
- w zapisach uzgodnionego programu lekowego: „Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu”, nie podano wartości liczbowych (ew. zakresów) dla poszczególnych parametrów morfologiczno-biochemicznych, zarówno przy kwalifikacji pacjenta do udziału w programie, jak i w sytuacji zakończenia udziału pacjenta w programie. Ponadto w przypadku przekroczenia wartości granicznych, brakuje informacji o postępowaniu. Brak jest niniejszych informacji również w ChPL dla leku Imnovid. Tym samym właściwa kwalifikacja, monitorowanie leczenia i ewentualne wykluczenie pacjenta z programu lekowego będzie znacząco utrudnione przy obecnych zapisach.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji:

- cetuksymabu;
- paliwizumabu;
- rytuksymabu;
- trastuzumabu;
- darbepoetyny alfa.

Wyniki analizy wskazują, że oszacowana kwota uwolnionych środków będzie wyższa od kosztów związanych z finansowaniem pomalidomidu w docelowej populacji chorych w kolejnych latach analizy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) 2016;
- Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) 2013;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017;
- International Myeloma Working Group (IMWG) 2016;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016;
- Alberta Health Services (AHS) 2015;
- General Experties 2015;
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG) 2015;
- British Committee for Standards in Haematology UK Myeloma Forum (BCSH UKMF) 2014;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013;
- Cancer Care Ontario (CCO) 2013, 2012;
- Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO).

Na zastosowanie pomalidomidu w leczeniu chorych z postacią nawrotową i oporną, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, wskazują wytyczne opracowane przez Polską Grupę Szpiczakową z 2016 roku, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2013 roku, NCCN z 2017 roku, NICE z 2016 roku, IMWG z 2016 roku, MSAG z 2015 roku, GE z 2015 roku oraz AHS z 2015 roku.

Odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanej technologii:

- 5 pozytywnych:
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2016;

- Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) 2016;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2015;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2014;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2014;
- 2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami:
 - NICE 2017;
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2014;
- 2 negatywne:
 - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016;
 - Nation Center for Pharmacoeconomics (NCPE) 2015

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na większą skuteczność pomalidomidu w stosunku do stosowania deksametazonu w wysokich dawkach oraz ograniczoną możliwość zastosowania opcji terapeutycznych u pacjenta na tym etapie choroby.

Z kolei w rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniem, warunkiem do finansowania pomalidomidu w przedmiotowej populacji jest obniżka ceny leku (NICE 2017) oraz poprawa opłacalności kosztowej terapii do akceptowalnego poziomu i wątpliwości odnośnie wnioskowania nt. opłacalności leku w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą (CADATH 2014). Ponadto NICE w rekomendacji z 2017 roku przytoczył opinie ekspertów klinicznych, wskazujące, że deksametazon w wysokich dawkach w monoterapii (komparator dla pomalidomidu w badaniu MM-003) nie stanowi opcji aktywnego leczenia w Anglii. NICE jako komparatory dla pomalidomidu przyjął m.in. bendamustynę z talidomidem i deksametazonem oraz konwencjonalną chemioterapię.

W rekomendacjach negatywnych zwraca się uwagę na niewykazanie dodatkowej korzyści terapii pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim oraz wysoką cenę leku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Imnovid jest refundowany w 16 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych): Austria, Belgia, Czechy, Dania, Francja, Grecja, Holandia, Irlandia, Islandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Szwajcaria, Szwecja, Wielkiej Brytanii, Włochy, w tym w 1 kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Grecja. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 7 rozpatrywanych krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.03.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4604.28.2017.5.DJ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego, Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 1 mg, 21 kaps.; Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 2 mg, 21 kaps.; Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 3 mg, 21 kaps.; Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 4 mg, 21 kaps. w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 50/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Imnovid (pomalidomid), kod EAN 5909991185589 w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 51/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Imnovid (pomalidomid), kod EAN 5909991185596 w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 52/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Imnovid (pomalidomid), kod EAN 5909991185602 w ramach programu lekowego „Pomalidomid w

leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)” oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 53/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Imnovid (pomalidomid), kod EAN 5909991185619 w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Imnovid (pomalidomid), kod EAN 5909991185589 w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Imnovid (pomalidomid), kod EAN 5909991185596 w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Imnovid (pomalidomid), kod EAN 5909991185602 w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”.
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2017 z dnia 29 maja 2017 roku w sprawie oceny leku Imnovid (pomalidomid), kod EAN 5909991185619 w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”.
5. Raport nr OT.4351.8.2017. Wniosek o objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna.