

# **Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0)**

**Analiza ekonomiczna**

---



Warszawa  
marzec 2020



**Autorzy raportu:**

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

**Wkład pracy:**

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

**Adres do korespondencji:**

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

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

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

**Cytowanie:** [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza ekonomiczna. Warszawa, marzec 2020.



## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych w porównaniu z aktualnie najczęstszą praktyką kliniczną, tj. ze stosowaniem schematu leczenia opartego na bortezomibie, melfalanie i prednizonie (VMP).

Dodatkowym celem jest ocena kosztów-użyteczności stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w porównaniu ze schematami leczenia opartymi na melfalanie, prednizonie i talidomidzie (MPT) oraz bortezomibie, talidomidzie i deksametazonie (VTD) w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, które to schematy stanowią komparatory uzupełniające.

Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del(17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

- Brak ciężkiej niewydolności nerek określono klientem kreatyniny na poziomie co najmniej 30 ml/min.

Wybrane mutacje zostały zdefiniowane przez autorów badania klinicznego jako odpowiadające chorym z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (*high-risk cytogenetic profile*).

Ze względu na brak specyficznych danych indywidualnych oraz mając na uwadze zapewnienie losowego rozkładu czynników zakłócających, analizę ekonomiczną oparto na wynikach dla pełnej populacji z badania rejestracyjnego MM-020 (Benboubker 2014). Analizowana populacja jest szersza niż wnioskowana i obejmuje również chorych, którzy odnoszą mniejsze korzyści kliniczne niż populacja zdefiniowana kryteriami włączenia i wykluczenia w programie lekowym. Przeprowadzenie analizy ekonomicznej w populacji w pełni zgodnej z proponowanymi zapisami programu lekowego najprawdopodobniej byłoby związane z uzyskaniem lepszych efektów klinicznych, a tym samym lepszych wyników farmakoekonomicznych. Stąd przyjęte założenie stanowi podejście konserwatywne.

### Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę Celgene. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego Evidera. Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły strukturę stosowanych leków w ramach II i III linii leczenia oraz zużycie zasobów, koszty zakupu, podania i monitorowania leczenia, koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją i po progresji choroby oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W modelu zaimplementowano parametry w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w populacji pacjentów z randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną (wyniki dla

pełnej populacji] oraz wyniki porównania pośredniego w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*, zgodnie z populacją wskazaną w PICO niniejszego opracowania.

### Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono wykorzystując model typu PSM (ang. *partitioned survival model*), który jest zbliżony do klasycznego modelu Markowa. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta. Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła 73 lata; 94% chorych miało 65 i więcej lat).

W modelu przyjęto 38-letni horyzont czasowy, który ze względu na charakter schorzenia odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu (w modelu <1% chorych dożywa 34 lat). Długość cyklu wynosi 4 tygodnie. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Dane dotyczące r okładów leczenia po progresji choroby, a także dotyczące zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych opracowano na podstawie opinii 7 ekspertów klinicznych, opierając się przy tym na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ oraz obwieszczeniu MZ (koszty procedur medycznych, koszty leków). Koszty leków dostępnych w aptece przyjęto na poziomie średniej ważonej udziałem w rynku cen oszacowanych na podstawie danych NFZ (Uchwały rady NFZ za III kwartał 2019 r.). Koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za grudzień 2019 r.) oraz/lub z Obwieszczenia MZ na poziomie średniej ważonej udziałem w rynku w cenach raportowanych przez DGL (komunikaty Departament Gospodarki Lekami) w przypadku dopłaty pacjenta lub braku danych z komunikatu. Podejście odpowiada rzeczywistym kosztom ponoszonym przez płatnika i jest zgodne z praktyką weryfikacji raportów przez Analityków AOTMiT.

Analiza objęła cztery warianty, [REDACTED]

Proponowana cena hurtowa brutto [REDACTED]

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

## Wyniki

### Analiza

- W grupie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu ze schematem VMP, co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie lenalidomidu.
- Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem powodowało uzyskanie większej liczby lat życia skorygowanych o jakość (3,76 vs 2,51) w porównaniu ze schematem VMP.
- Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem powodowało wydłużenie życia w pełnym zdrowiu (1,25 QALY) w porównaniu ze schematem VMP.
- Wyższe koszty stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu ze schematem VMP wynikały m.in. z dłuższego średniego czasu stosowania lenalidomidu, co wynika z wydłużenia czasu do progresji.
- **Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [redacted] w porównaniu z VMP.**

### **Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu [redacted]**

- Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem powodowało wydłużenie życia w pełnym zdrowiu (0,88 QALY) w porównaniu ze schematem MPT.
- W porównaniu ze schematem MPT koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [redacted]
- W porównaniu ze schematem VTD koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [redacted]

## Wnioski

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest schematem leczenia, który przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia o prawie rok or az poprawy jakości życia. Wyniki analiz wskazują na [redacted]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia w pełnym zdrowiu w docelowej populacji chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 marca 2018 r.: „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”. Biorąc pod uwagę fakt, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## **Słowa kluczowe**

lenalidomid, szpiczak plazmocytowy, analiza kosztów-żyteczności

---

## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>5</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>9</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>13</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>15</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny</b> .....	<b>17</b>
<b>3 Perspektywa</b> .....	<b>20</b>
<b>4 Horyzont czasowy</b> .....	<b>21</b>
<b>5 Technika analityczna</b> .....	<b>22</b>
<b>6 Model</b> .....	<b>23</b>
6.1 Strategia analityczna.....	23
6.2 Opis modelu .....	24
6.3 Struktura i parametry modelu.....	24
6.3.1 Skuteczność.....	27
6.3.2 Dopasowywanie krzywych PFS.....	28
6.3.3 Dostosowywanie krzywych OS.....	32
6.3.4 PFS i OS w modelu .....	35
6.3.5 Przypadki progresji zakończone zgonem.....	36
6.3.6 Jakość życia w poszczególnych stanach zdrowia .....	36
6.3.7 Przerwanie leczenia.....	37
6.3.8 Rozkłady leczenia po progresji.....	40
6.3.9 Waluacja stanów zdrowia.....	44
6.3.10 Parametry kosztowe .....	51
6.3.11 Dyskontowanie.....	64
6.3.12 Podsumowanie założeń i parametrów modelu.....	65
6.4 Walidacja modelu.....	67
6.4.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych... 71	
6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.. 72	
6.5 Analiza wrażliwości .....	75
6.5.1 Deterministyczna analiza wrażliwości.....	75

6.5.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	78
6.6	Analiza progowa .....	79
<b>7</b>	<b>Wyniki analizy ██████ .....</b>	<b>80</b>
7.1	Perspektywa NFZ .....	80
7.1.1	Analiza podstawowa .....	80
7.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	81
7.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	83
7.1.4	Analiza progowa .....	84
7.2	Perspektywa wspólna .....	86
7.2.1	Analiza podstawowa .....	86
7.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	86
7.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	88
7.2.4	Analiza progowa .....	90
<b>8</b>	<b>Wyniki analizy ██████ .....</b>	<b>92</b>
8.1	Perspektywa NFZ .....	92
8.1.1	Analiza podstawowa .....	92
8.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	93
8.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	95
8.1.4	Analiza progowa .....	96
8.2	Perspektywa wspólna .....	98
8.2.1	Analiza podstawowa .....	98
8.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	98
8.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	100
8.2.4	Analiza progowa .....	102
<b>9</b>	<b>Ograniczenia i dyskusja .....</b>	<b>104</b>
<b>10</b>	<b>Wyniki końcowe .....</b>	<b>109</b>
<b>11</b>	<b>Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>112</b>
<b>12</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>114</b>
12.1	Treść ankiety - część dotycząca zużycia zasobów .....	114
12.1.1	Określenie częstości stosowania schematów w I linii leczenia szpiczaka mnogiego .....	115

---

---

12.1.2	Oszacowanie liczebności populacji docelowej .....	115
12.1.3	Zmiana praktyki klinicznej.....	116
12.1.4	Badanie zużycia zasobów .....	117
12.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	130
12.3	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	135
12.4	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	139
<b>Spis tabel.....</b>		<b>142</b>
<b>Spis rycin .....</b>		<b>146</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>		<b>147</b>

## Skróty i akronimy

AIC	kryterium informacyjne Akaika (ang. <i>Akaike's Information Criterion</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
B/Bd/BP	schemat leczenia: bendamustyna w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem albo prednizonem
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i> )
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayes Information Criterion</i> )
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i> )
BTd	schemat leczenia: bendamustyna, talidomid, deksametazon
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> )
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów -użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
M/MP	schemat leczenia: melfalan w monoterapii lub w połączeniu z prednizonem
MPT	schemat leczenia: melfalan, prednizon, talidomid
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> )
PF	wolny od progresji (ang. <i>progression free</i> )
PFLY	lata życia wolne od progresji (ang. <i>progression-free life years</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
PP	po progresji (ang. <i>post progression</i> )
PPLY	lata życia po progresji (ang. <i>post progression life years</i> )
Rd	lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
RDI	średnia względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensities</i> )



QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
T/Td	schemat leczenia: talidomid w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem
TTF	czas do zaprzestania leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i> )
V/Vd	schemat leczenia: bortezomib w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem
VMP	schemat leczenia: bortezomib, melfalan, prednizon
VTd	schemat leczenia: bortezomib, talidomid, deksametazon
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem (Rd), w porównaniu ze schematem leczenia opartym na bortezomibie, melfalanie i prednizonie (VMP) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Dodatkowym celem jest ocena kosztów-użyteczności stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w porównaniu ze schematami leczenia opartymi na melfalanie, prednizonie i talidomidzie (MPT) oraz bortezomibie, talidomidzie i deksametazonie (VTD) w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, które to schematy stanowią komparatory uzupełniające.

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)<sup>1</sup> oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań.<sup>2</sup> Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka, którą w warunkach polskich stanowi schemat VMP wybrany na komparator główny.

Populację wnioskowaną ograniczono względem populacji zgodnej z rejestracją, do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujący się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych bez obecności mutacji del(17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

- Brak ciężkiej niewydolności nerek określono kliensem kreatyniny na poziomie co najmniej 30 ml/min.

Wybrane mutacje zostały zdefiniowane przez autorów badania klinicznego jako odpowiadające chorym z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (*high-risk cytogenetic profile*).

Ze względu na brak specyficznych danych indywidualnych oraz mając na uwadze zapewnienie losowego rozkładu czynników zakłócających analizę ekonomiczną oparto na wynikach dla pełnej populacji z badania rejestracyjnego. Analizowana populacja jest szersza niż wnioskowana i obejmuje również chorych, którzy odnoszą mniejsze korzyści kliniczne niż populacja zdefiniowana kryteriami włączenia i wykluczenia. Zakładając, że przeprowadzenie analizy ekonomicznej w populacji w pełni zgodnej z proponowanymi zapisami programu lekowego byłoby możliwe, najprawdopodobniej wiązałoby się z uzyskaniem lepszych efektów klinicznych. Stąd przyjęto założenie stanowi podejście konserwatywne.

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.<sup>3</sup>

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)	chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych
interwencja (I)	lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z deksametazonem (Rd)
komparator (C)	komparator główny (analiza podstawowa): <ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat leczenia: bortezomib, melfalan, prednizon (VMP)</li> </ul> komparatory uzupełniające (analiza wrażliwości): <ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat leczenia: melfalan, prednizon, talidomid (MPT)</li> <li>• schemat leczenia: bortezomib, talidomid, deksametazon (VTD)</li> </ul>
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); perspektywa wspólna NFZ i pacjenta
horyzont czasowy	dożywotni
parametry	skuteczność i zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na podstawie badania klinicznego</li> </ul> użyteczność stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na podstawie badania klinicznego</li> </ul> koszty: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośrednie koszty medyczne ustalone w badaniu kosztowym</li> </ul>
wyniki (O)	koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).



## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Lenalidomid (Revlimid®) jest aktualnie refundowany w Polsce w ramach grupy limitowej „1120.0, Lenalidomid” w ramach programu lekowego B.54. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka paazmocytowego (ICD10 C90.0) oraz w ramach programu lekowego B.84. Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (D46).<sup>4</sup>

Lenalidomid (Revlimid®) aktualnie nie jest refundowany w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

**Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (poprzez utworzenie nowego programu lekowego) dla lenalidomidu finansowanego w ramach grupy limitowej 1120.0, Lenalidomid w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.**

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.<sup>5</sup>

**W związku z powyższym, lenalidomid kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).**

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, 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, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym w spólczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”<sup>5</sup>

**Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższość lenalidomidu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (schemat leczenia oparty na MPT, patrz. Analiza kliniczna<sup>6</sup>), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.**

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu lenalidomidu (Revlimid®, kaps. twarde) dla opakowania zawierającego 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg i 25 mg leku przyjęto zgodnie z [REDAKTOWANE] (patrz [REDAKTOWANE]).<sup>4</sup>

---

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

Należy zaznaczyć, że [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 3 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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, 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.<sup>2</sup>

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców).<sup>1</sup>

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Ponieważ chory nie ponosi kosztów leczenia lenalidomidem (w tym kosztu leku i jego podawania) perspektywę wspólną, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywę NFZ i pacjenta łącznie, uwzględniono w ramach deterministycznej analizy wrażliwości (spodziewane niewielkie różnice wyników w perspektywie wspólnej w porównaniu do perspektywy NFZ będą wynikać ze współpłacenia za leki uzupełniające związane z profilaktyką, monitorowaniem choroby i leczeniem zdarzeń niepożądanych).

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

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu MM-020 wynosiła 73 lata; 94% chorych miało 65 i więcej lat), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

## 4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.<sup>1</sup>

W niniejszej ocenie zastosowano dożywotni horyzont czasowy w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów w naturalnym przebiegu MM. Ponadto, ze względu na fakt, iż badany wynik jest przeżycie, horyzont czasowy jest wystarczająco długi do uchwycenia wszystkich stosownych różnic w przyszłych kosztach i wynikach na podstawie rozważanych alternatyw.

W niniejszej analizie, maksymalny horyzont czasowy w jakim pacjent mógł przeżyć wynosił w przybliżeniu 38 lat, czyli był podobny do horyzontów czasowych wykorzystanych w innych modelach ekonomicznych oceniających użyteczność kosztową terapii w szpiczaku plazmocytowym.<sup>7,B</sup> Maksymalny uwzględniony horyzont należy uznać za wiarygodny, ponieważ do badania rejestracyjnym (pomimo wysokiej mediany wieku chorych - 73 lata) włączono pacjentów w wieku 40 lat. Należy wziąć pod uwagę, że średnia liczba lat życia szacowana w modelu wynosi od 5 do 7 lat w zależności od otrzymanego leczenia, stąd można przyjąć, że przyjęty horyzont czasowy odpowiada horyzontowi dożywotniemu.

## 5 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - 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

W modelu ekonomicznym zastosowano dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji i całkowitego przeżycia, które zaczerpnięto z badania rejestracyjnego MM-020 (Benboubker 2014).<sup>9</sup> Obecna analiza ekonomiczna została przygotowana w oparciu o analizę wyników PFS z tego badania z datą odcięcia 3 marca 2014 r. (mediana okresu obserwacji 45,5 mies.). Należy zaznaczyć jednak, że najnowsze dostępne wyniki badania MM-020 (mediana okresu obserwacji 67 mies.) są zbliżone do obserwowanych dla daty odcięcia 3 marca 2014 r.

**Tab. 4. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (MM-020): Rd vs MPT. Porównanie wyników dla różnych okresów obserwacji.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	Rd, mies., mediana [95% CI]	MPT, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby</b>						
PFS po 45,5 mies.	535/547	26,0 [bd]	21,9 [bd]	bd	0,69 [0,59; 0,80]	<0,001
PFS po 67 mies.	535/547	26,0 [bd]	21,9 [bd]	bd	0,69 [0,59; 0,79]	<0,00001
<b>Przeżycie całkowite</b>						
OS po 45,5 mies.	535/547	58,9 [bd]	48,5 [bd]	bd	0,75 [0,62; 0,90]	<0,05
OS po 67 mies.	535/547	59,1 [bd]	49,1 [bd]	bd	0,78 [0,67; 0,92]	<0,05

Podczas zbierania wyników PFS i TTF kierowano się oceną badaczy, a nie oceną IRAC, ponieważ ocena IRAC nie została zaktualizowana w momencie odcięcia danych. Pomimo długofalowej obserwacji chorzy kontynuują leczenie co powoduje, że jest potrzeba ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badania klinicznego i zastosowania technik modelowania.

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny lenalidomidu w porównaniu z VMP w populacji dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.

### 6.1 Strategia analityczna

W analizie kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model udostępniony przez Wnioskodawcę. Model opracowany przez firmę Evidera na zlecenia Celgene miał na celu porównanie Rd i VMP (analiza podstawowa) wśród pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem

plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów oraz oszacowania kosztów terapii lenalidomidem, VMP, MPT, VTD, kolejnych etapów terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych, profilaktyki oraz monitorowania choroby w stanie przed progresją i po progresji choroby.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących użyteczności, zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

## 6.2 Opis modelu

Model analityczny został oparty na danych z zakresu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, które pochodzą z randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego MM-020. Wykorzystano przy tym krzywe przeżycia Weibulla, które ekstrapolowano poza horyzont czasowy obserwacji. 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.

## 6.3 Struktura i parametry modelu

Korzystając z programu Excel przygotowano model kohortowy, aby prześledzić w czasie koszty i wyniki kliniczne w kohorcie od rozpoczęcia leczenia do zgonu.

Zastosowany model jest modelem PSM (ang. *partitioned survival model*) lub model AUC (ang. *area under the curve*) i jest zbliżony do modelu Markowa pod względem struktury (stany zdrowia). Cechą charakterystyczną modelu tego typu jest brak konieczności obliczania prawdopodobieństw przejść między stanami, a rozkład kohorty w poszczególnych stanach jest wyznaczany bezpośrednio w oparciu o przebieg funkcji przeżycia. Określone długości cyklu jest zabiegiem technicznym umożliwiającym łatwiejsze przeprowadzenie dyskontowania i zbliżenie modelu dla klasycznej postaci modelu Markowa.

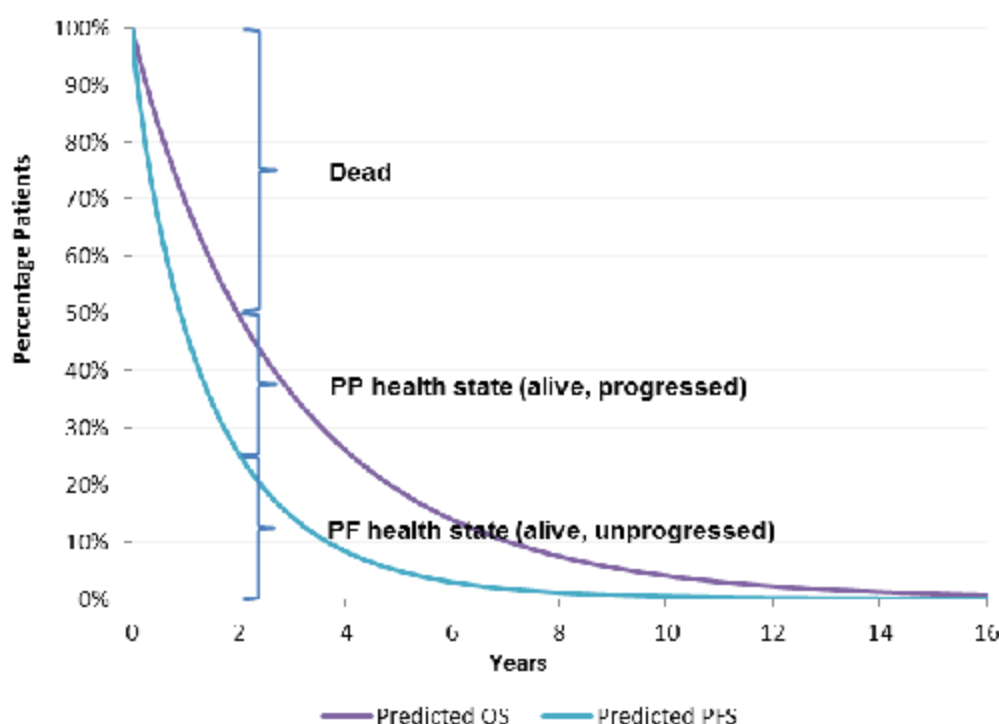
Podejście kohortowe oparte na przeżyciu wolnym od progresji specyficznym dla terapii oraz krzywych całkowitego przeżycia wykorzystano do oszacowania średniego czasu spędzonego przez pacjentów w stanach: wolnych od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) i po progresji (ang. *post-progression*, PP) (patrz wykres poniżej).



Wyniki zdrowotne [tj. lata życia wolne od progresji (ang. *progression-free life years*, PFLYs), lata życia po progresji (ang. *post-progression life years*, PPLF) i QALY] zgromadzono w stanach PF (wolny od progresji) i PP (po progresji), korzystając z wag użyteczności specyficznych dla terapii i stanu.

Podejście kohortowe zastosowano do oszacowania kosztów wyników w stanie PF, które opierają się na określonych schematach leczenia, częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i zużyciu zasobów medycznych przeznaczonych na rutynowe monitorowanie. Koszty w stanie PP (tj. koszt terapii szpiczaka po wystąpieniu progresji w II i III linii) przedstawiono niezależnie, korzystając z metody drzewa decyzyjnego i sumowano z pozostałymi kosztami.

Ryc. 1 Podział przeżycia kohorty (w celach ilustracyjnych).



*Percentage patients* - odsetek pacjentów, *dead* - zgon, *PP health state (alive, progressed)* - stan zdrowia po progresji (pacjent żyjący, po progresji), *PF health state (alive, unprogressed)* - stan zdrowia wolny od progresji (pacjent żyjący, bez progresji), *predicted OS* - przewidywane OS, *predicted PFS* - przewidywane PFS.

Na początku w modelu wszyscy pacjenci znajdują się w stanie PF. Pacjenci w stanie PF mogą doświadczyć progresji lub zgonu. Odsetek pacjentów pozostających w stanie bez progresji podczas każdego cyklu jest określony krzywymi PFS. Krzywą OS wykorzystano do oszacowania odsetka pacjentów, którzy przeszli do stanu „zgon” podczas każdego cyklu. Podczas gdy pacjenci przechodzą przez stan PF, gromadzone są lata życia i koszty

specyficzne dla stanu, a pacjentom przypisywane są wartości użyteczności specyficzne dla terapii i stanu w celu oszacowania QALY.

Odsetek pacjentów w stanie PP w dowolnym cyklu stanowi różnicę odsetka żyjących pacjentów w modelu i odsetka pacjentów w stanie PF, co zilustrowano na Ryc. 1. Na przykład w 2 roku żyje 50% pacjentów, przy czym 25% pacjentów w stanie bez progresji, a zatem 25% (50%-25%) pacjentów znajduje się w stanie PP. Wyniki zdrowotne związane ze stanem PP (np. PPLY i PP QALY) zgromadzono zgodnie z liczbą pacjentów w stanie PP każdego cyklu.

W modelu zebrano efekty i koszty każdego stanu zdrowia i raportowano dyskontowane (na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych) oraz niezdykontowane PFLY, PPLY, LY, QALY, koszty i współczynniki ICER. Koszty podano na rok 2019 w PLN. Do testowania wpływu niepewności pojedynczych parametrów na wyniki modelu wykorzystano deterministyczne analizy wrażliwości.

W Tab. 5 przedstawiono podsumowanie głównych elementów analizy ekonomicznej.

**Tab. 5 Kluczowe cechy analizy ekonomicznej**

Lp.	Założenie analizy
1	Horyzont czasowy dożywotni
2	Dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych
3	Długość cyklu 28 dni
4	Komparatory VMP (analiza podstawowa), MPT i VTD (analiza wrażliwości)
5	Model dopasowania krzywej OS Weibulla
6	Model dopasowania krzywej PFS Weibulla
7	Rozkład leczenia PP oszacowany przez 7 polskich ekspertów
8	Użyteczności EQ-5D dla MM-020 i EORTC QLQ-C30 z badania VISTA mapowane do EQ-5D
9	Koszty leków - względna intensywność dawki zastosowana dla Rd w analizie podstawowej (100% w analizie wrażliwości)
10	Koszty leków - koszty podania na podstawie opinii 7 polskich ekspertów
11	Uwzględnione zdarzenia niepożądane o nasileniu w stopniu 3-4 występujące u > 5% włączonych pacjentów
12	Utrata użyteczności związana ze zdarzeniem niepożądane - nie uwzględniono, aby uniknąć błędu podwójnej kalkulacji.

EORTC QLQ-C30 - kwestionariusz jakości życia EORTC - Core 30; EQ-5D - 5-dimension European Quality of Life questionnaire; OS - całkowite przeżycie; PP - po progresji; PFS - przeżycie wolne od progresji; RDI - względna intensywność dawki; VMP - bortezomib, melfalan i prednizon; VTD - bortezomib, talidomid, deksametazon.

### 6.3.1 Skuteczność

Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w celu zidentyfikowania badań, w których raportowano skuteczność leczenia wśród pacjentów z NDMM niekwalifikujących się do przeszczepu. W celu oszacowania porównań całkowitego przeżycia i przeżycia bez progresji dla Rd vs VMP, w oparciu o badania odnalezione podczas wyszukiwania przeprowadzono metaanalizy sieciowe. W analizie wyniki modelu efektów mieszanych uzyskano w oparciu o sieć 5 badań.

Z uwagi na konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD oraz różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów stosowanych w odnalezionych badaniach klinicznych (patrz *Analiza kliniczna*), w analizie nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych wyników dotyczących skuteczności Rd vs VTD. Z uwagi na zbliżone wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównania VTD vs VMP w badaniu UPFRONT<sup>10</sup> oraz wykazane w metaanalizie sieciowej Liu 2017<sup>11</sup> zbliżone wyniki dla porównań VMP vs Rd i VTD vs Rd w zakresie całkowitej i ogólnej odpowiedzi na leczenie, można wnioskować o zbliżonej skuteczności schematów VMP i VTD (patrz *Analiza kliniczna*). Z tego względu w przypadku porównania Rd vs VTD przyjęto wyniki skuteczności dla VTD jak dla VMP, natomiast koszty – jak dla schematu VTD.

W modelu ekonomicznym zastosowano dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego, które zaczerpnięto z badania MM-020. Obecna analiza ekonomiczna została przygotowana w oparciu o analizę wyników PFS z badania MM-020. Do daty odcięcia do 3 marca 2014 r. mediana czasu obserwacji wyniosła 45,5 mies. Podczas zbierania wyników PFS i TTF kierowano się oceną badaczy, a nie oceną IRAC, ponieważ ocena IRAC nie została zaktualizowana w momencie odcięcia danych.

W analizie przeżycia całkowitego z datą odcięcia do 3 marca 2014, raportowano, że 17% pacjentów wciąż było leczonych Rd, natomiast we wszystkich ramionach badania odnotowano 697 zgonów, co odpowiada 42,9% populacji badania lub 77,8% spośród 896 predefiniowanych końcowych zdarzeń OS (przy założeniu 80% mocy i 25% poprawy w zakresie mediany OS na poziomie istotności 0,05). Ze względu na fakt, że nie wszyscy pacjenci badania MM-020 byli obserwowani do momentu wystąpienia progresji i/lub zgonu, konieczne jest modelowanie PFS i OS w czasie do momentu wystąpienia tych zdarzeń u każdego pacjenta. Umożliwia to odpowiednio oszacowanie średniej PFLY i LY w horyzoncie dożywnym.

Rozkłady parametryczne wybrano zgodnie z dokumentem wydanym przez jednostkę wsparcia decyzyjnego NICE [ang. *Decision Support Unit, DSU*]<sup>12</sup>, a proces ich przygotowania był rygorystyczny, co miało na celu uniknięcie błędów oraz zagwarantowania, że rozkłady wybrane do modelowania dożywnego PFS i OS są dobrze dopasowane do obserwacji krótkookresowych i odzwierciedlają długoterminowe prawdopodobieństwa kliniczne.

### 6.3.2 Dopasowywanie krzywych PFS

Zgodnie z powyższym testowano różne modele parametryczne. W Tab. 6 przedstawiono wartości kryteriów informacyjnych (AIC i BIC) dla każdego z analizowanych wariantów.

**Tab. 6 Wartości AIC i BIC dla rozkładów dopasowanych do ramienia Rd – PFS.**

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	1 456,231	1 464,796
Log-normalny	1 458,476	1 467,041
Log-logistyczny	1 451,747	1 460,311
Wykładniczy	1 458,466	1 462,748
Gompertza	1 452,143	1 460,707

AIC - kryterium informacji Akaike; BIC - Bajesowskie kryterium informacji; PFS - przeżycie wolne od progresji; Rd - ciągła terapia lenalidomidem i niskodawkowa terapia deksametazonem.

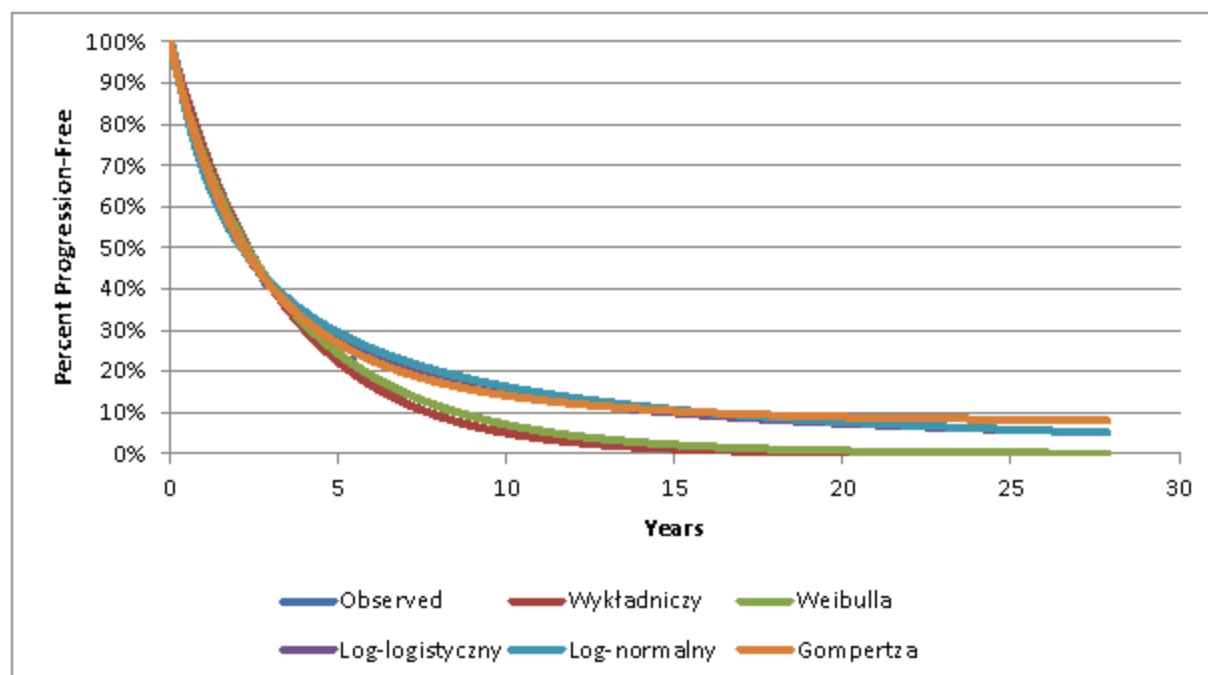
Do modelowania PFS dla ramienia Rd wybrano rozkład Weibulla. Forma krzywej przeżycia dla rozkładu Weibulla jest następująca:

$$S(t) = e^{-(\lambda t)^\gamma}$$

gdzie  $\lambda > 0$  oznacza skalę, a  $\gamma > 0$  oznacza kształt.

Rozkład Weibulla został wybrany pomimo wyższej wartości AIC w porównaniu z rozkładami Gompertza i log-logistycznym (oraz wyższej wartości BIC względem rozkładu Gompertza, log-logistycznego i wykładniczego), ponieważ za pomocą pozostałych rozkładów nie uzyskano ekstrapolacji, które odzwierciedlałyby trafnie długoterminowe wyniki w praktyce klinicznej. W związku z ich długimi końcami, prognozy otrzymane w rozkładach log-logistycznym i log-normalnym wykazują, że około 5% pacjentów pozostanie w stanie wolnym od progresji po 25 latach, natomiast w rozkładzie Gompertza - blisko 10% (patrz wykres poniżej). Według opinii eksperta klinicznego oszacowania te nie są trafne dla populacji badania MM-020, w której średnia wieku wynosi 73 lata.

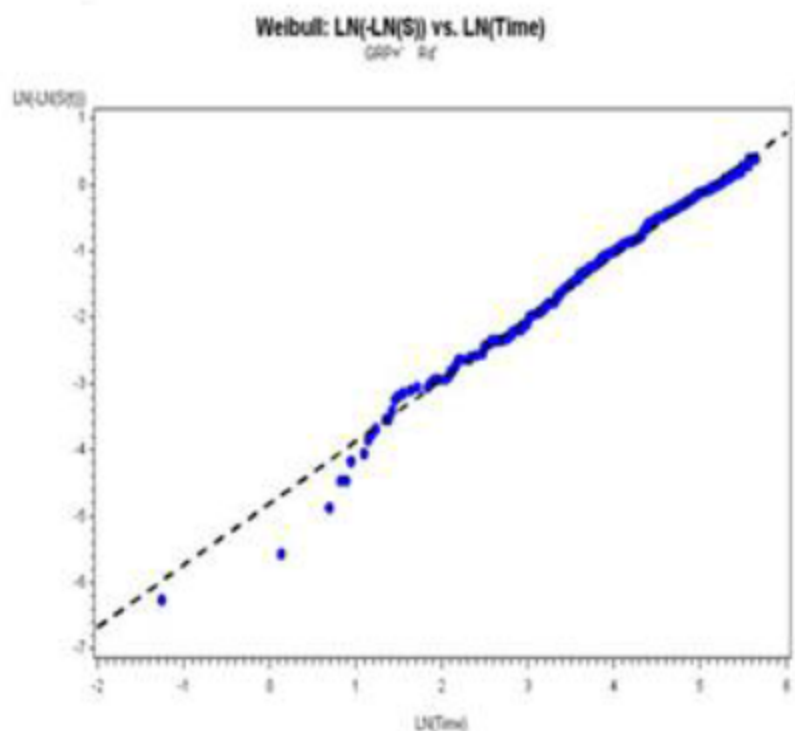
Ryc. 2 Obserwowane i dopasowane krzywe PFS dla ramienia Rd.



PFS, przeżycie wolne od progresji; Rd, ciągła terapia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce.

Również linia prosta obserwowana w log-skumulowanym (ang. *log-cumulative*) wykresie ryzyka dla Rd (patrz wykres poniżej) wskazuje, że wybór rozkładu Weibulla jest odpowiedni. Argument za tym wyborem w celu dopasowania PFS stanowi również fakt, że rozkład Weibulla umożliwia otrzymanie bardziej konserwatywnych oszacowań PFS dla Rd w porównaniu z rozkładem Gompertza, log-normalnym i log-logistycznym. Nie wykorzystano rozkładu wykładniczego ze względu na małe prawdopodobieństwo stałego ryzyka (mało prawdopodobne jest, że ryzyko progresji choroby będzie stałe w czasie). Z tego powodu dla PFS dla Rd w modelu nie rozważano rozkładu wykładniczego. Parametry rozkładu Weibulla i macierzy kowariancji dla ramienia Rd przedstawiono w Tab. 7 i Tab. 8.

**Ryc. 3 Log-skumulowany (ang. log-cumulative) wykres ryzyka obserwowanych PFS dla ramienia Rd z badania MM-020.**



PFS - przeżycie wolne od progresji; Rd - ciągła terapia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce.

**Tab. 7 Parametry rozkładów parametrycznych dla krzywych PFS.**

Rozkład	$\lambda$ (skala)	$\gamma$ (kształt)	$-\ln(\lambda)$	$1/\gamma$
PFS - Rd (Weibulla)	0,0056	0,9066	5,1787	1,1030

PFS - przeżycie wolne od progresji; Rd - ciągła terapia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce.

**Tab. 8 Macierz kowariancji dopasowania Weibulla dla PFS Rd.**

Wariancja/kowariancja	$-\ln(\lambda)$	$1/\gamma$
$\ln(\lambda)$	0,004096	0,000702
$1/\gamma$	0,000702	0,002875

PFS - przeżycie wolne od progresji; Rd - ciągła terapia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce.

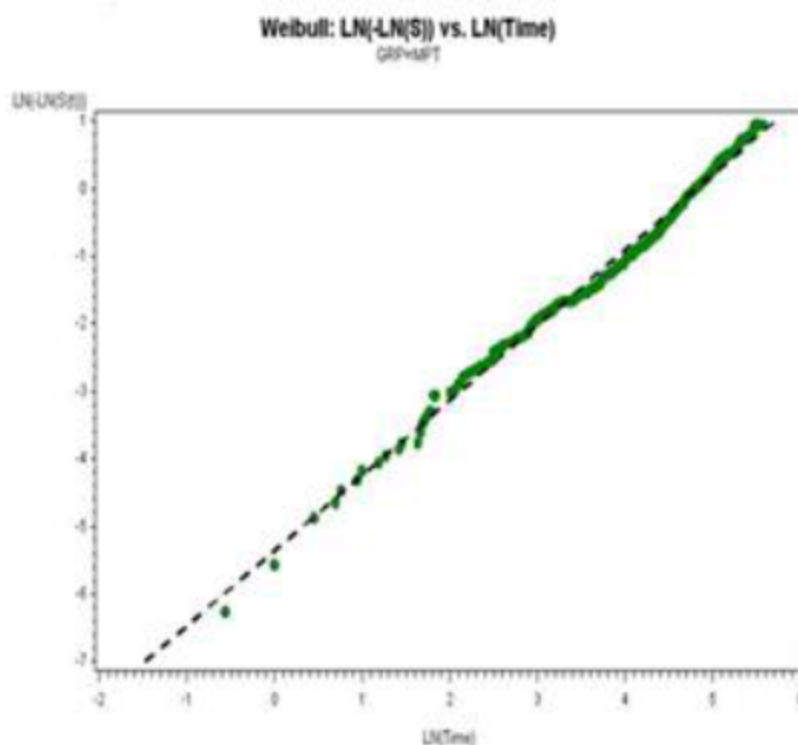
W celu dostosowania krzywej PFS dla VMP nie korzystano z danych dla indywidualnych pacjentów. Zamiast tego, do szacowania jej zastosowano HR dla VMP w stosunku do MPT z metaanalizy sieciowej do dopasowywanej krzywej PFS w ramieniu MPT (HR 1,00).

Takie podejście było potrzebne, ponieważ VMP nie porównywano bezpośrednio z Rd lub MPT, a jego trafność wynika z faktu, że VMP i MPT stanowią terapie o określonym czasie trwania o podobnie ukształtowanych krzywych PFS oraz ze względu na fakt, że dla metaanalizy sieciowej wykazano HR 1,00.

Do dostosowania krzywej PFS dla MPT również wybrano rozkład Weibulla na podstawie wartości AIC i BIC oraz stosownej długookresowej prognozy PFS. Również obserwowana linia prosta w log-skumulowanym (ang. *log-cumulative*) wykresie ryzyka dla MPT (patrz wykres poniżej) wskazuje na adekwatność rozkładu Weibulla. Parametry dopasowań Weibulla dla ramienia MPT oraz związane z nimi macierze kowariancji przedstawiono w Tab. 9 i Tab. 10.

Wyniki analizy przy uwzględnieniu rozkładu Gompertza dla VMP (przez wspólny komparatora MPT) testowano w ramach analizy wrażliwości.

**Ryc. 4 Log-skumulowany (ang. log-cumulative) wykres ryzyka obserwowanych danych PFS dla ramienia MPT z badania MM-020 trial.**



MPT - melfalan, prednizon i talidomid; PFS - przeżycie wolne od progresji.

**Tab. 9 Parametry rozkładów w parametrycznych dla krzywych PFS.**

Rozkład	$\lambda$ (skala)	$\gamma$ (kształt)	$-\ln(\lambda)$	$1/\gamma$
PFS - MPT (Weibulla)	0,0083	1,2071	4,7914	0,8284

MPT - melfalan, prednizon i talidomid; PFS - przeżycie wolne od progresji.

**Tab. 10** Macierz kowariancji dopasowania Weibulla dla PFS dla Rd.

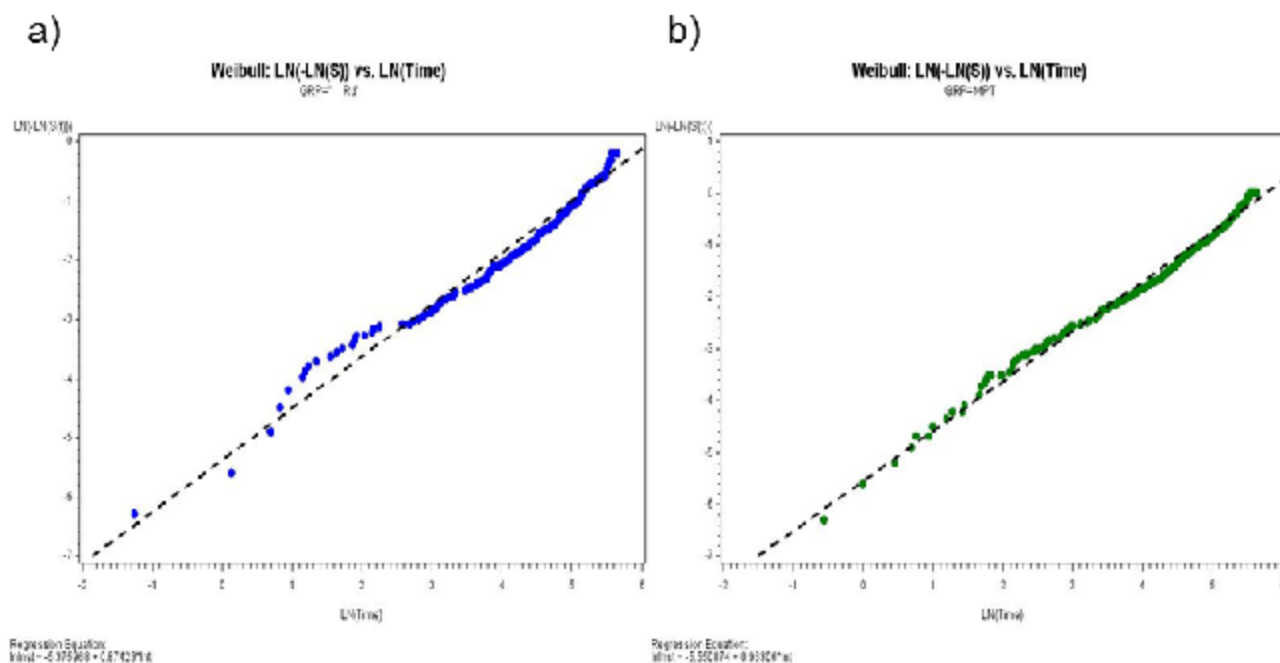
Wariancja/kowariancja	$-\ln(\lambda)$	$1/\gamma$
$\ln(\lambda)$	0,001868	-0,000060694
$1/\gamma$	-0,000060694	0,001242

PFS – przeżycie wolne od progresji; Rd – ciągła terapia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce.

### 6.3.3 Dostosowywanie krzywych OS

Proporcjonalność ryzyka dla Rd i MPT sprawdzono poprzez włączenie interakcji między  $\log(\text{czas})$ , a randomizowane leczenie w modelu Coxa. Człon interakcyjny nie osiągnął poziomu istotności statystycznej, świadcząc na korzyść założenia o proporcjonalnych ryzykach. Świadczą o tym również dane widoczne na wykresach log-skumulowanych (ang. *log-cumulative*) ryzyka OS dla ramion Rd i MPT (patrz wykresy poniżej), które wskazują, że obie linie są prawie równoległe, co z kolei świadczy o proporcjonalności ryzyka jednego względem drugiego. OS dla ramienia Rd z badania MM-020 było więc dopasowane i użyte jako grupa referencyjna. Specyficzne względem leczenia HR versus Rd uzyskane z metaanalizy sieciowej zastosowano do oszacowania OS dla VMP (HR 1,58) i MPT (HR 1,33).

**Ryc. 5** Log-skumulowany (ang. *log-cumulative*) wykresy ryzyka obserwowanych danych OS dla Rd i MPT.



MPT – melfalan, prednizon i talidomid; OS – przeżycie całkowite; Rd – ciągła terapia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce.



Wartości dla AIC i BIC dla różnych modeli parametrycznych przedstawiono w Tab. 11, a dostosowane krzywe na Ryc. 6

**Tab. 11 Wartości AIC i BIC dla rozkładów dostosowanych w ramieniu Rd – OS.**

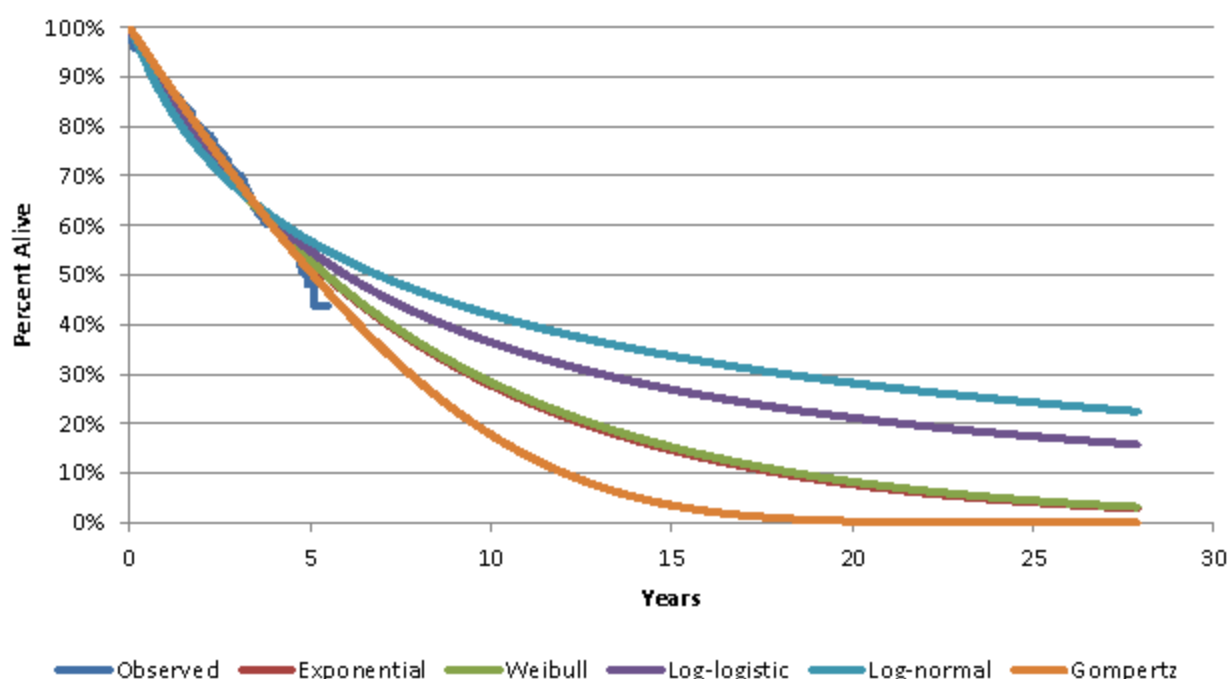
Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	1 174,963	1 183,527
Log-normalny	1 205,400	1 213,965
Log-logistyczny	1 183,745	1 192,310
Wykładniczy	1 173,018	1 177,301
Gompertza	1 172,625	1 181,190

AIC - kryterium informacji Akaike; BIC - Bayesowskie kryterium informacji; OS - przeżycie całkowite; Rd - ciągła terapia lenalidomidem i niskodawkowa terapia deksametazonem.

Wartości AIC i BIC sugerują, że najlepsze dopasowanie dla obserwowanych danych OS zapewnią rozkłady Weibulla lub Gompertza: obydwa dostarczyły trafne prognozy OS dla Rd (patrz wykres poniżej), przez co obydwa zostały włączone do modelu. Rozkład Weibulla zastosowano w modelu podstawowym (a rozkład Gompertza w analizie wrażliwości), ponieważ został on wykorzystany w poprzednim modelu przygotowanym przez *UK NICE evidence review group* (ERG) w celu prognozowania długoterminowego wpływu na OS dla MPT i VMP. Włączenie obu rozkładów umożliwia ocenę różnych założeń dotyczących wpływu podstawowego rozkładu krzywej OS na wyniki modelu.

Mimo że rozkład wykładniczy również wydawał się być odpowiedni, nie uwzględniono go ze względu na nieprawdopodobne utrzymanie na stałym poziomie ryzyka zgonu. Korzystając z krzywej log-normalnej i log-logistycznej uzyskano nierealistyczne prognozy długoterminowe (tj. 24% i 17% pacjentów wciąż żyło po 25 latach). Krzywe te nie były rozważane.

Ryc. 6 Obserwowane i dostosowane krzywe OS dla ramienia Rd.



OS - przeżycie całkowite; Rd - ciągła terapia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce.

Parametry dostosowywanych rozkładów Weibulla i Gompertza dla ramienia Rd oraz ich macierze kowariancji przedstawiono w Tab. 12, Tab. 13 i Tab. 14.

Tab. 12 Parametry rozkładów w parametrycznych dla krzywej OS dla Rd

Rozkład	$\lambda$ (skala)	$\gamma$ (kształt)	$-\ln(\lambda)$	$1/\gamma$
OS- Rd (Weibulla)	0,0024	0,9849	6,0186	1,0153
OS - Rd (Gompertza)	-6,1742	0,0017	6,1742	0,0017

OS - przeżycie całkowite; Rd - ciągła terapia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce.

Tab. 13 Macierz kowariancji dopasowania Weibulla dla krzywej OS dla Rd

Wariancja/kowariancja	$-\ln(\lambda)$	$1/\gamma$
$\ln(\lambda)$	0,007703	0,003435
$1/\gamma$	0,003435	0,004296

OS - przeżycie całkowite; Rd - ciągła terapia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce.

**Tab. 14 Macierz kowariancji dopasowania Gomperta dla krzywej OS dla Rd**

Wariancja/kowariancja	-(λ)	(γ)
-(λ)	0,017268	0,00012
-(γ)	0,00012	0,000001162

OS - przeżycie całkowite; Rd - ciągła terapia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce.

### 6.3.4 PFS i OS w modelu

W analizie wszyscy pacjenci ( $n = 1000$ ) rozpoczynają w stanie PF (wolny od progresji). Liczba pacjentów pozostających w stanie PF w  $n$  (długość cyklu=28 dni) jest szacowana z liczby pacjentów będących w stanie PF w cyklu  $n - 1$  pomnożonej przez prawdopodobieństwo przeżycia stanu PF do cyklu  $n$ , przy warunku przeżycia do cyklu  $n - 1$ , które przyjęto na podstawie poniższego wzoru z dostosowywanych krzywych PFS specyficznych dla danej terapii.

$$P(T_p \geq n | T_p \geq n - 1) = \frac{P((T_p \geq n) \cap (T_p \geq n - 1))}{P(T_p \geq n - 1)} = \frac{P(T_p \geq n)}{P(T_p \geq n - 1)} = \frac{S_{PFS}(n)}{S_{PFS}(n - 1)},$$

gdzie  $T_p$  to czas progresji, a  $S_{PFS}(n)$  to prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji czasu dłuższego lub równego  $n$  cyklom (t.j. funkcji przeżycia).

W celu oszacowania liczby żyjących pacjentów (tj. nie będących w stanie zgon) w każdym cyklu, powyższy wzór stosowano w stosunku do dostosowywanych OS specyficznych dla danej terapii. Podobnie do oszacowań liczby pacjentów bez progresji, na początku pierwszego cyklu jest 1000 żyjących pacjentów. Aby oszacować liczbę pacjentów żyjących na początku każdego cyklu ( $n$ ), pomnożono liczbę pacjentów żyjących w poprzednim cyklu ( $n - 1$ ) przez prawdopodobieństwo przeżycia do cyklu  $n$ , uwzględniając dożycie do cyklu  $n - 1$ . Liczba pacjentów żyjących w stanie po progresji w każdym cyklu jest szacowana z liczby pacjentów żyjących w cyklu  $n$  minus liczba pacjentów wolnych od progresji w tym samym cyklu.

W celu oszacowania liczby pacjentów wolnych od progresji w trakcie leczenia w każdym cyklu, pomnożono liczbę pacjentów wolnych od progresji w cyklu  $n$  przez proporcję pacjentów, którzy są w trakcie leczenia. Maksymalna długość leczenia dla kohorty rozpoczynającej od VMP wyniosła w ocenie 54 tygodnie (9 cykli trwających 6-tygodni).

Dla każdego cyklu  $n$ , liczba pacjentów w stanach jest równa średniej w aktualnym cyklu ( $n$ ) i poprzednim cyklu ( $n - 1$ ).

$$PF(n)_{adj} = \frac{PF(n) + PF(n - 1)}{2}$$

gdzie  $PF(n)_{adj}$  to liczba pacjentów w stanie w cyklu  $n$  po korekcie połowy cyklu, a  $PF(n)$  to liczba pacjentów w stanie w cyklu  $n$  przed korektą połowy cyklu.

W wyniku zsumowania liczby pacjentów wolnych od progresji (po korekcie połowy cyklu) we wszystkich cyklach i podzielenia przez 13 (t.j. 13 cykli = 1 rok), a następnie przez 1000 (aby uzyskać wynik na pacjenta) otrzymywana jest średnia liczba PFLY.

Sumowanie w zakresie wszystkich cykli daje zbliżenie do obszaru pod krzywą PFS. Obszar pod krzywą PFS jest równy średniej PFS. To samo podejście jest wykorzystane do obliczenia średniej liczby PPLY, LY i czasu trwania leczenia.

### 6.3.5 Przypadki progresji zakończone zgonem

Poza danymi dotyczącymi PFS i OS, w modelu wykorzystano wskaźniki przypadków progresji w pierwszej linii zakończonych zgonem (tj. odsetek śmiertelnych przypadków progresji) z badania MM-020, w celu oszacowania odsetka pacjentów, którzy przeżyli i otrzymają kolejne linie leczenia. Dla tych pacjentów oszacowano koszty terapii po progresji. Dane z badania MM-020 wykazały, że [redacted] [redacted] (dane nieopublikowane). Ponieważ dane dla VMP dotyczące przypadków zakończonych progresją nie były dostępne w źródłach literaturowych, ze względu na fakt, że PFS w obu terapiach jest podobne założono, że są takie same, jak wskaźnik dla MPT.

Odsetki śmiertelnych progresji w drugiej linii zaczerpnięto z danych na poziomie pacjentów z badań MM-009<sup>28</sup> i MM-010<sup>29</sup>; przypadki progresji zakończonej zgonem wystąpiły u 17,5% pacjentów leczonych lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem. Ten sam wskaźnik założono w przypadku pacjentów otrzymujących terapie ratujące życie zawierających bortezomib, talidomid i bendamustynę. Jako że dane dotyczące śmiertelnej progresji dla melfalanu były również niedostępne w źródłach literaturowych, założono, że jest taki sam jak w przypadku monoterapii deksametazonem: 5,8% z danych na poziomie pacjentów z badania MM-009<sup>28</sup> i MM-010.<sup>29</sup>

### 6.3.6 Jakość życia w poszczególnych stanach zdrowia

Dla Rd w stanie PF wykorzystano użyteczności z badania MM-020 zebrane na podstawie kwestionariusza EQ-5D<sup>13</sup>, a wartości użyteczności dla VMP w stanie PF oszacowano na podstawie opublikowanych wyników HRQoL w badaniu VISTA.<sup>14</sup>

W tym opublikowanym raporcie autorzy podali średnie funkcjonalne i oceny objawów według EORTC QLQ-C30 (stratyfikowane ze względu na leczenie) dla wszystkich randomizowanych pacjentów w badaniu VISTA zbierane w ciągu 9 cykli leczenia i podczas wizyty lekarskiej z końcem leczenia. Wyekstrahowano średnie stosowne oceny domeny dla wszystkich wizyt w fazie bez progresji, a następnie mapowano na wartości EQ-5D na podstawie algorytmu z opublikowanego badania, w którym wykorzystano dane zgromadzone wśród 159 pacjentów z MM.

Szczegółowy opis przyjętych użyteczności przedstawiono w rozdz. 6.3.9.1.

### 6.3.7 Przerwanie leczenia

Ze względu na fakt, że pacjenci mogą przedwcześnie przerwać leczenie przed upływem określonego wcześniej czasu trwania leczenia, gdy znajdują się w fazie wolnej od progresji, kalkulacja kosztów leczenia na podstawie krzywej PFS jest obarczone ryzykiem przeszacowania kosztów terapii pierwszej linii. W konsekwencji koszty leczenia pierwszej linii dla Rd opierały się na krzywej TTF (ang. *time to treatment failure*) z badania MM-020. TTF jest złożonym punktem końcowym składającym się z pierwszego zdarzenia zaprzestania leczenia, progresji choroby lub zgonu.

W momencie odcięcia danych (3 marca 2014), 91 spośród 535 (17%) pacjentów leczonych Rd wciąż otrzymywało leczenie. W związku z powyższym konieczna była ekstrapolacja, a krzywe terapii zakończonych zgonem dostosowywano do różnych rozkładów. Tak jak w przypadku procesu dostosowywania krzywych PFS i OS, rozkłady analizowano, korzystając z wyników AIC i BIC (Tab. 15).

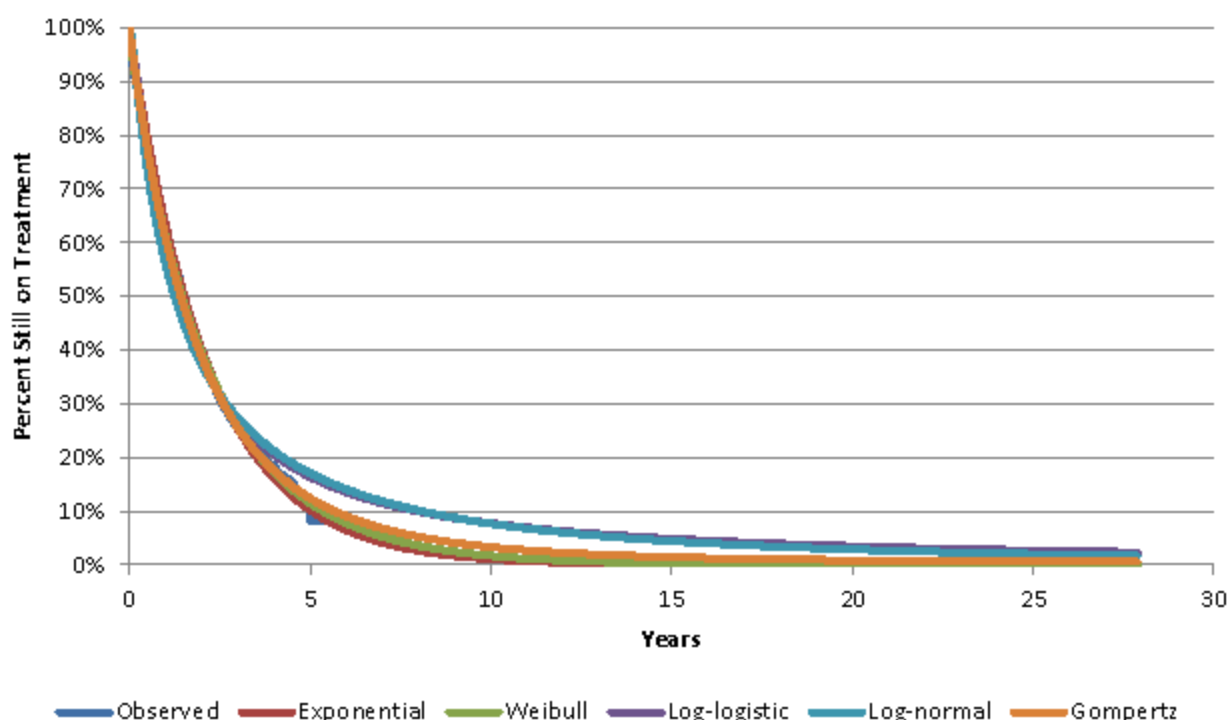
Tab. 15 Wartości AIC i BIC dla krzywych rozkładów.

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	1 747,241	1 755,806
Log-normalny	1 777,226	1 785,790
Log-logistyczny	1 760,672	1 769,236
Wykładniczy	1 749,263	1 753,545
Gompertza	1 746,835	1 755,400

AIC - kryterium informacji Akaike; BIC - Bayesowskie kryterium informacji.

Oceniono porównania krzywych obserwowanych vs prognozowanych (patrz wykres poniżej). Na tej podstawie dokonano wyboru rozkładu Weibulla do dopasowywania krzywych TTF dla Rd.

**Ryc. 7 Obserwowane i dostosowane krzywe leczenia zakończone niepowodzeniem dla raka piersi.**



Uwaga: Do zdarzeń uwzględnionych w krzywej zaliczono: przedwczesne przerwanie terapii, progresję choroby lub śmierć, w zależności od tego które zdarzenie nastąpiło pierwsze; Rd - ciągła terapia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce.

Parametry dostosowania rozkładu Weibulla przedstawiono w Tab. 16.

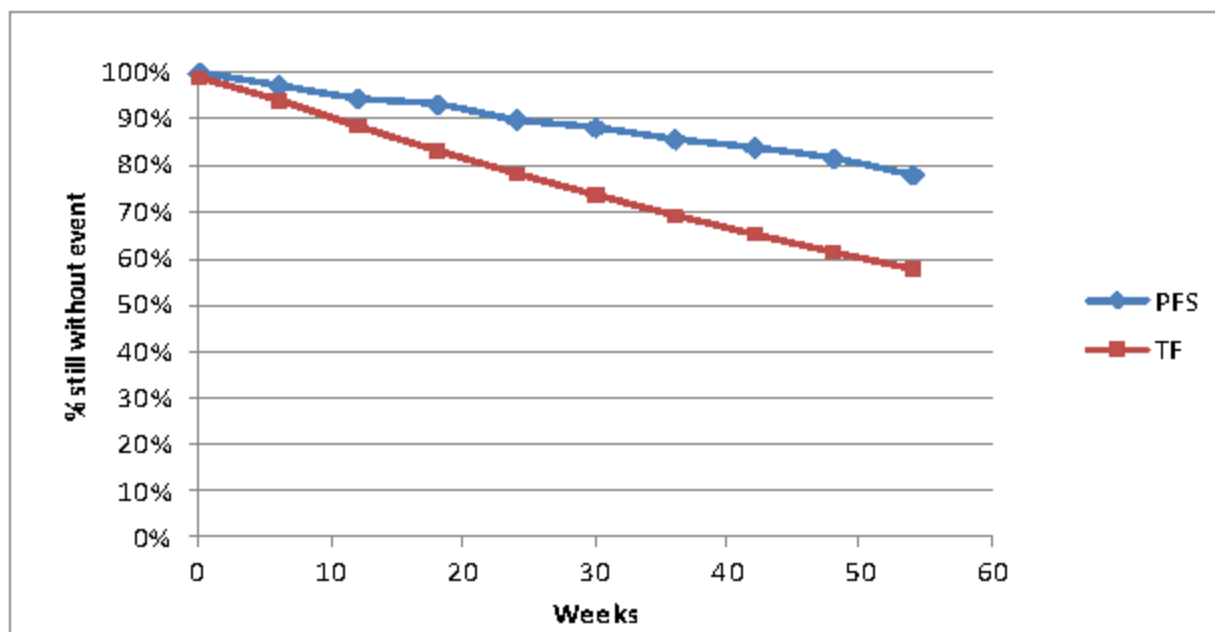
**Tab. 16 Parametry rozkładów w parametrycznych dla krzywej.**

Rozkład	$\lambda$ (skala)	$\gamma$ (kształt)	$-\ln(\lambda)$	$1/\gamma$
TTF (Weibulla)	0,0088	0,9237	4,7250	1,0826

Rd, ciągła terapia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce; TTF, czas do wystąpienia progresji.

Dla schematu leczenia VMP nie jest dostępna opublikowana krzywa TTF. Jednakże w opublikowanym badaniu VISTA raportowano, że około 58% (199/344 pacjentów) pacjentów leczonych VMP zakończyło pełen przebieg leczenia. W oparciu o te dane stworzono krzywą terapii zakończonych niepowodzeniem dla VMP, zakładając funkcję wykładniczą (patrz wykres poniżej) przechodzącą przez ten punkt danych (58% dla leczenia w 54 tygodniu).

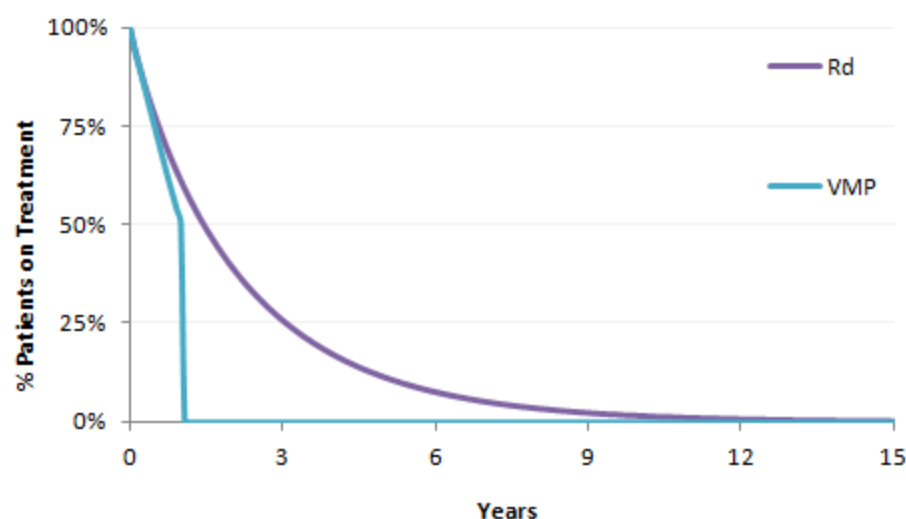
**Ryc. 8 Szacowane krzywe terapii zakończonych niepowodzeniem i wolnych od progresji dla leczenia VMP (przedstawiono jedynie do 54 tygodnia)**



PFS - przeżycie wolne od progresji; TF - niepowodzenie terapii; VMP - bortezomib, melfalan i prednizon.

Odsetek pacjentów, będących wciąż w trakcie leczenia w każdym cyklu oparta została na dostosowanych PFS i TTF. Ponadto dostosowane krzywe zostały obcięte w określonych stałych czasach trwania (np. 9 6-tygodniowych cykli dla VMP). Proporcje pacjentów będących wciąż w ramieniu Rd i VMP przedstawiono na wykresie poniżej.

**Ryc. 9 Szacowane proporcje wciąż leczonych pacjentów**



Rd - ciągła terapia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce; VMP - bortezomib, melfalan i prednizon.

### 6.3.8 Rozkłady leczenia po progresji

Rozkłady terapii po progresji w II i III linii leczenia określono na podstawie opinii 7 ekspertów klinicznych z doświadczeniem w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego (dane ekspertów w osobnym dokumencie).

W przeprowadzonej ankiecie poproszono ekspertów o samodzielne uzupełnienie dalszych schematów leczenia chorych po progresji Rd lub VMP (MPT). Przyjęto następujące założenia:

- dostępne wyniki zgrupowano niezależnie od stosowania deksametazonu i prednizonu (tj. bortezomib w monoterapii lub z deksametazonem [V/Vd], melfalan w monoterapii lub z prednizonem [M/MP], bortezomib w monoterapii lub z prednizonem albo z deksametazonem [B/BP/Bd] i talidomid w monoterapii lub z deksametazonem [T/Td]).
- przyjęto, że pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem może być stosowany jedynie u chorych, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib (zgodnie z programem lekowym). W pozostałych przypadkach odsetek chorych stosujących ten schemat leczenia przyjęto na 0% (stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w badaniach klinicznych nie będzie generowało kosztów dla NFZ).

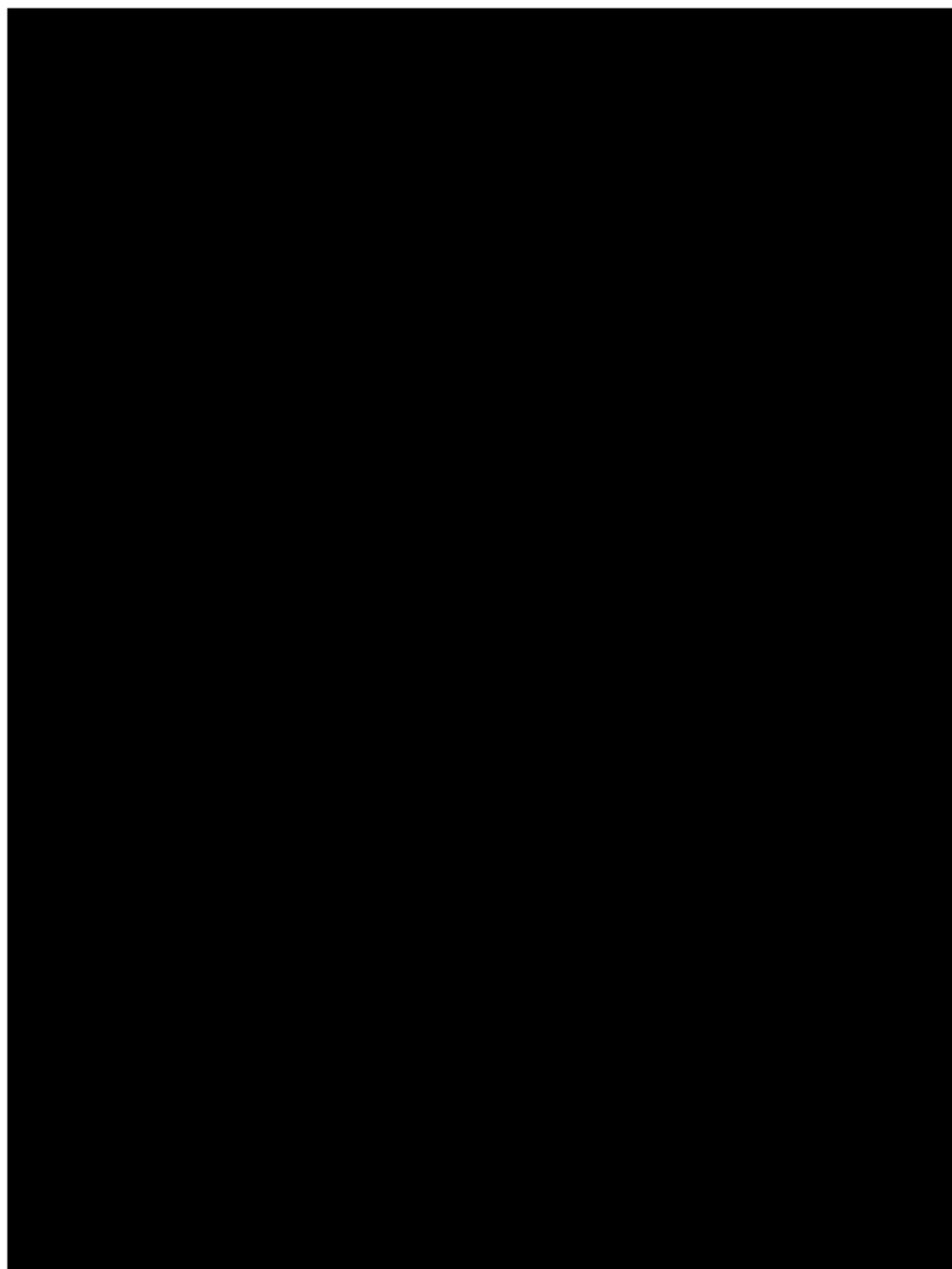
W scenariuszu podstawowym przyjęto średnie odsetki chorych na podstawie wszystkich ankiet. Z uwagi na dostępność schematu DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) dopiero od lipca 2019 r. w części ankiet nie został on uwzględniony. W analizie wrażliwości testowano maksymalny podany przez ekspertów udział schematu DVd w kolejnych liniach.

Oszacowania te różnią się od danych obserwowanych w badaniu MM-020 i VISTA. Dane dotyczące schematów leczenia PP zebrane w tych badaniach były niekompletne, ponieważ nie u wszystkich pacjentów nastąpiła progresja i nie wszyscy byli obserwowani do czasu wychwycenia wszystkich schematów. Ponadto w dostępnych danych dla badania VISTA nie raportowano dokładnych odsetków pacjentów, którzy otrzymali różne terapie trzeciej linii w zależności od wcześniejszego leczenia drugiej linii. Tym samym włączenie tych danych do modelu jest niemożliwe.

Stąd oparcie analizy w tym zakresie o dane od ekspertów stanowi jedyne możliwe rozwiązanie i jednocześnie odpowiada polskiej praktyce klinicznej.



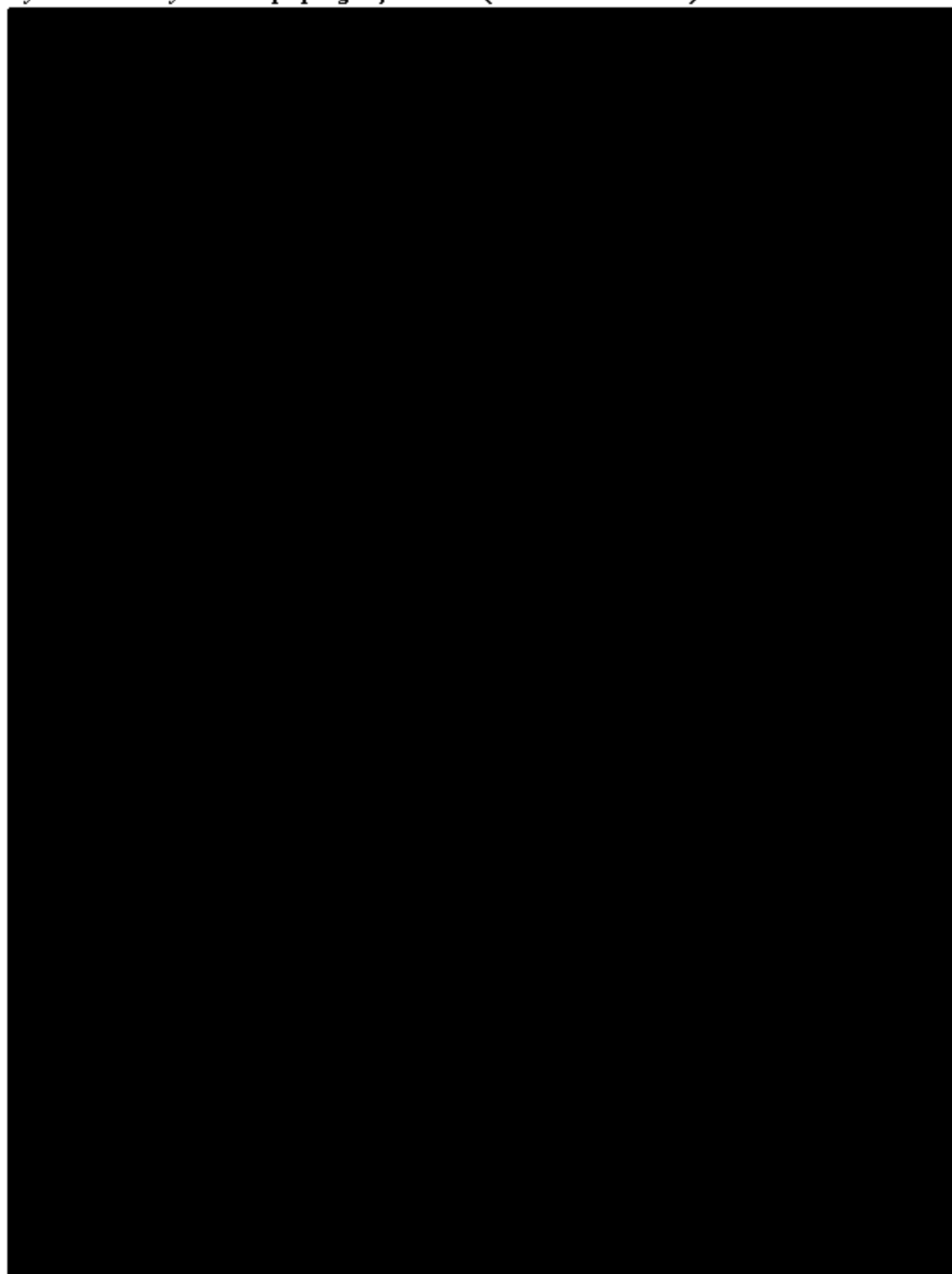
**Ryc. 10. Rozkłady leczenia po progresji dla ramienia Rd.**



**Ryc. 11 Rozkłady leczenia po progresji dla VMP (analiza podstawowa).**



**Ryc. 12 Rozkłady leczenia po progresji dla MPT ( analiza wrażliwości).**



## 6.3.9 Waluacja stanów zdrowia

### 6.3.9.1 Dane HRQoL pochodzące z badań klinicznych i mapowania

Podstawową wartość użyteczności (■) oszacowano na podstawie danych dotyczących wszystkich pacjentów z badania MM-020. W niniejszej analizie założono, że jest ona taka sama dla pacjentów w obu ramionach leczenia (interwencji i komparatora). Założenie o jednakowym wyjściowym poziomie użyteczności wspierane jest danymi HRQoL z badań MM-020 i VISTA (Tab. 17), w których wykazano podobne średnie wyniki we wszystkich domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

**Tab. 17 Średnie początkowe wyniki HRQoL (SD) pacjentów w badaniach.**

EORTC QLQ-C30	MM-020	VISTA
	Rd (N, [%]) N = 1 076	VMP (N, [%]) N = 331
ogólna jakość życia	51,7 (24,4)	50,3 (21,3)
funkcjonowanie fizyczne	61,5 (27,0)	59,4 (26,2)
pełnienie ról społecznych	55,4 (34,7)	54,1 (33,2)
funkcjonowanie emocjonalne	70,7 (23,8)	70,3 (24,2)
funkcjonowanie poznawcze	80,0 (22,9)	76,8 (22,6)
funkcjonowanie społeczne	69,3 (31,7)	68,0 (31,0)
zmęczenie	44,8 (27,8)	46,0 (26,3)
nudności/wymioty	9,2 (19,1)	9,1 (18,6)
ból	44,7 (33,6)	45,1 (32,0)
zaburzenia oddychania	26,2 (29,6)	26,5 (30,4)
bezsenna	29,2 (31,9)	31,8 (30,1)
utrata apetytu	27,4 (33,6)	24,6 (29,9)
zaparcia	26,7 (33,0)	24,5 (32,3)
biegunka	7,3 (18,2)	6,6 (17,1)
problemy finansowe	11,3 (23,2)	NR

HRQoL – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia; EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz oceny jakości życia EORTC *Quality of Life Questionnaire – Core 30*; QoL – jakość życia; NR – nie raportowano; SD – odchylenie standardowe; VMP – bortezomib, melfalan, i prednizon przez 9. 6-tygodniowych cykli.

Jakość życia (wartość użyteczności) obliczono za pomocą kwestionariusza EQ-5D z ramion Rd i MPT badania MM-020. Łącznie zebrano 4 901 ocen w różnych punktach czasowych dla wszystkich stanów z obserwacjami zgromadzonymi przed rozpoczęciem badania i w 1, 3, 6, 12 i 18 miesiącu.

W celu określenia najlepszych predyktorów jakości życia pacjentów na podstawie obserwacji z badania, przeprowadzono m.in. następujące analizy:

- analiza użyteczności w zależności od stanu z/bez progresji;
- analiza użyteczności w zależności od stanu z/bez progresji i typu leczenia;
- analiza użyteczności dla ocen w stanie bez progresji zgodnie z uwzględnieniem czasu od momentu rozpoczęcia badania;
- analiza użyteczności dla ocen w stanie bez progresji zgodnie z uwzględnieniem czasu od momentu rozpoczęcia badania i stosowanego leczenia.

Wszystkie analizy jakości życia prowadzono z użyciem modelu regresji efektów stałych w celu uwzględnienia autokorelacji. Autokorelacja odnosi się do korelacji szeregu czasowego z jego przeszłą i przyszłą wartością (np. przyszły wynik EQ-5D pacjenta jest częściowo przewidywany na podstawie dostarczonych już wyników obserwacji).

Analiza użyteczności według statusu progresji (i efektu leczenia) wykazała nieistotny wpływ leczenia na użyteczność ( $p = 0,79$ ) i niewielki wpływ na granicy istotności statusu progresji na użyteczność (spadek  $-0,02$ ;  $p = 0,06$ ) (Tab. 18 i Tab. 19). Nieintuicyjny wpływ statusu progresji na użyteczność (brak zasadniczego wpływu) może być związany z prowadzeniem badania w pierwszej linii (brak dużego spadku użyteczności po progresji) lub oceną użyteczność w stanie po progresji również w dalszych liniach leczenia.

**Tab. 18 Wyniki regresyjnego modelu efektów losowych użyteczności (pacjenci jako efekt losowy) – progresja.**

Solution for Fixed Effects									
Effect	Progressed	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t	Alpha	Lower	Upper
Intercept		0.5842	0.008431	1051	69.29	<.0001	0.05	0.5676	0.5007
Progressed	1	-0.02379	0.01264	3670	-1.88	0.0599	0.05	-0.04856	0.000989
Progressed	0	0	.	.	.	.	.	.	.

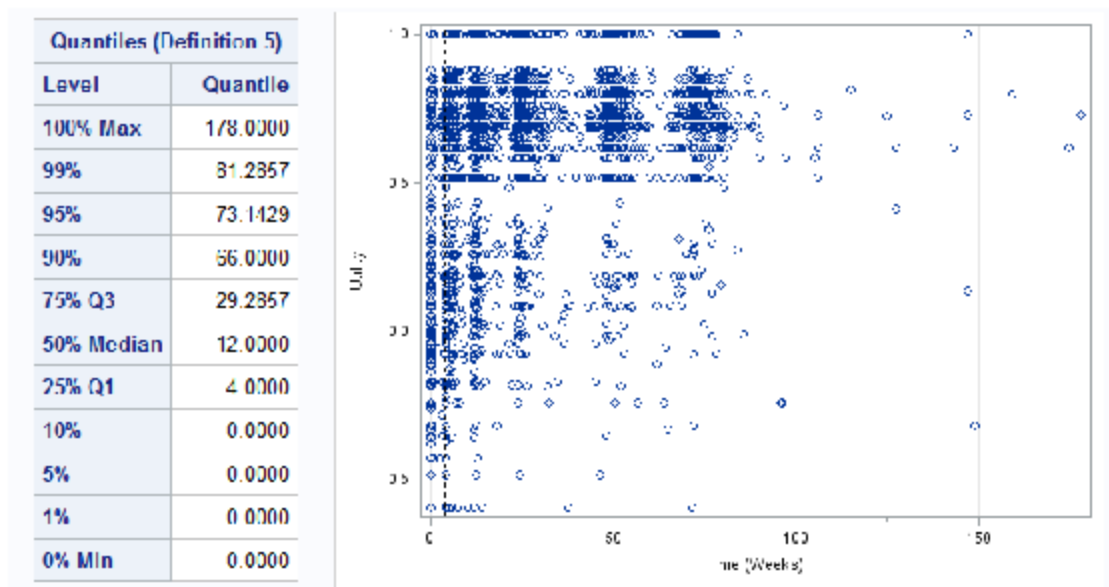
**Tab. 19 Wyniki regresyjnego modelu efektów losowych użyteczności (pacjenci jako efekty losowe) – progresja i leczenie.**

Solution for Fixed Effects										
Effect	Treatment (char)	Progressed	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t	Alpha	Lower	Upper
Intercept			0.5819	0.01192	1050	48.82	<.0001	0.05	0.5585	0.6053
trtf	Rd		0.004549	0.01674	3670	0.27	0.7859	0.05	0.02827	0.03737
trtf	MPT		0							
Progressed		1	-0.02379	0.01264	3670	-1.88	0.0598	0.05	-0.04855	0.000987
Progressed		0	0							

Analizę użyteczności według czasu dla pacjentów w stanie bez progresji przeprowadzono przez określenie kwartyli, tak aby zdefiniować zmiany użyteczności w zadanym czasie (Tab. 20). Kwartyli zostały zdefiniowane jako:

- Q1: 0 – 4 tyg.;
- Q2: 4 – 12 tyg.;
- Q3: 12 – 29 tyg.;
- Q4:  $\geq 29$  tyg.

**Tab. 20 Kwartyli czasu i wykres punktowy czasu (tygodnie) w zależności od użyteczności.**



Metoda ta pozwala na oddzielenie wpływu krótkoterminowych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem od długoterminowych efektów choroby wśród pacjentów otrzymujących terapie.

Preferowano wykorzystanie kwartyli w miejsce ciągłego czasu ze względu na fakt, że ciągły pozytywny wpływ leczenia na QoL pacjentów, szczególnie w horyzoncie długoterminowym, jest mało prawdopodobny.

W przypadku pacjentów bez progresji czas od rozpoczęcia leczenia miał istotny wpływ na użyteczność ( $p < 0,001$  we wszystkich kwartylach), a QoL wzrastała z czasem wraz ze spadkiem wpływu zdarzeń niepożądanych oraz wzrostem poziomu kontroli choroby.

Interakcja między leczeniem a czasem charakteryzowała się znikomą istotnością dla późniejszych punktów czasowych (korzyść w zakresie użyteczności 0,03;  $p = 0,12$  w Q4) co z czasem wskazuje na wyższy stopień kontroli choroby doświadczanej przez pacjentów, dostarczając znaczących korzyści w zakresie QoL w ramieniu chorych leczonych Rd w porównaniu do MPT (Tabela 17). W krótkim okresie QoL pacjentów otrzymujących Rd była podobna do MPT.

**Tab. 21 Wyniki użyteczności modelu regresji efektów mieszanych (pacjenci jako efekt mieszany) – kwartyle czasu (kategoryczny) + leczenie + (kwartyle czasu (kategoryczny)\*leczenie) (interakcja)**

Solution for Fixed Effects										
Effect	timeQ	Treatment (char)	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t	Alpha	Lower	Upper
Intercept			0.5213	0.01424	1048	36.60	<.0001	0.05	0.4934	0.5493
timeQ	Q2		0.04788	0.01421	3251	3.37	0.0008	0.05	0.02002	0.07575
timeQ	Q3		0.08702	0.01330	3251	6.54	<.0001	0.05	0.06093	0.1131
timeQ	Q4		0.1110	0.01405	3251	7.90	<.0001	0.05	0.08347	0.1385
timeQ	Q1		0							
trtf		Rd	-0.00145	0.01954	3251	-0.07	0.9422	0.05	-0.04053	0.03764
trtf		MPT	0							
timeQ*trtf	Q2	Rd	-0.00507	0.01959	3251	-0.49	0.6214	0.05	-0.04906	0.02932
timeQ*trtf	Q2	MPT	0							
timeQ*trtf	Q3	Rd	0.02206	0.01947	3251	1.19	0.2323	0.05	-0.01415	0.05027
timeQ*trtf	Q3	MPT	0							
timeQ*trtf	Q4	Rd	0.03076	0.01957	3251	1.57	0.1161	0.05	-0.00762	0.06913
timeQ*trtf	Q4	MPT	0							
timeQ*trtf	Q1	Rd	0							
timeQ*trtf	Q1	MPT	0							

W oparciu o przeprowadzone analizy, QoL włączono do modelu efektów mieszanych dla pacjentów bez progresji, łącznie z czasem, leczeniem i interakcją między leczeniem a czasem. Dla pacjentów z progresją założono spadek 0,02379, ponieważ leczenie wcześniejszych linii nie miało mierzalnego wpływu na jakość życia pacjentów po progresji.

Wartości użyteczności dla VMP w stanie PF oszacowano na podstawie opublikowanych wyników HRQoL z badania VISTA. W opublikowanym raporcie autorzy przedstawili średnie funkcjonalne i wynik oceny objawów (stratyfikowane leczeniem) według EORTC QLQ-C30 dla wszystkich randomizowanych pacjentów w badaniu VISTA w ciągu 9 cykli leczenia oraz na wizycie kończącej leczenie.

Średnie stosowne wyniki domeny dla wszystkich wizyt w fazie PF ekstrahowano i mapowano do wartości EQ-5D. Mapowanie przebiegło na podstawie algorytmu z opublikowanego badania, w których korzystano z danych zgromadzonych wśród 159 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.<sup>15</sup> Na podstawie zaczerpniętych średnich wartości EQ-5D w czasie oszacowano zmiany w użyteczności od rozpoczęcia badania podczas stanu PF w czasie (zob. Tab. 18). W porównaniu z wartościami użyteczności specyficznymi dla leczenia Rd, wartości użyteczności dla VMP są duże niższe podczas pierwszych kilku cykli leczenia. Odzwierciedla to fakt, że HRQoL pacjentów (na podstawie danych opublikowanych z badania VISTA) była pogorszona podczas fazy leczenia, szczególnie w kilku pierwszych cyklach.<sup>14</sup>

**Tab. 22 Wartości użyteczności VMP w stosunku do stanu początkowego w czasie.**

Cykl (na 6 tygodni)	Mapowany wynik użyteczności z badania VISTA	Zmiana w stosunku do stanu początkowego	Szacowana wartość przy założeniu 0,52 dla stanu początkowego
1	0,592	+0,000	0,520
2	0,618	+0,026	0,556
3	0,603	+0,011	0,541
4	0,592	+0,000	0,530
5	0,626	+0,034	0,564
6	0,673	+0,081	0,611
7	0,701	+0,109	0,639
8	0,720	+0,127	0,657
<b>Później/ po zmianie</b>	<b>0,730</b>	<b>+0,138</b>	<b>0,668</b>

VMP - bortezomib, melfalan i prednizon.

Wyniki przeglądu alternatywnych źródeł danych dotyczących użyteczności przedstawiano w rozdz. 6.4.2.



### 6.3.9.2 Zdarzenia niepożądane

W modelu rozważano zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia, które wystąpiły u więcej niż 5% pacjentów w badaniach III fazy w terapii pierwszej linii. Dla Rd wskaźniki częstości (tj. przypadki na pacjento-lata) zaczerpnięto z 4 rozważanych okresów czasu (cykle 0-6, 7-12, 13-18 i 18). Miało to na celu wychwycenia prawdopodobnego spadku w odsetka zdarzeń niepożądanych w czasie. Dla VMP odsetki przejęto poprzez obliczenie odsetka pacjentów, którzy doświadczyli danego zdarzenia niepożądanego zgodnie z publikacją z badania VISTA.<sup>16</sup> Przy założeniu okresu obserwacji trwającego 6 tygodni dla VMP (czas trwania określony protokołem) wskaźnik częstości oszacowano z odsetka pacjentów i czasu okresu obserwacji, stosując poniższe równanie:

$$r = \frac{-\ln(1 - p)}{t}$$

gdzie  $p$  to odsetek pacjentów,  $t$  to czas okresu obserwacji a  $r$  to wskaźnik częstości.

Odsetki przedstawiono w tabeli poniżej. W modelu zastosowano odsetki zdarzeń niepożądanych zależne od czasu jedynie do pacjentów, u których wciąż nie wystąpiła progresja i którzy są aktywnie leczeni w danym cyklu leczenia. Następnie obliczono koszt całkowity tych zdarzeń, stosując koszty specyficzne dla każdego zdarzenia. Aby uniknąć dublowania obliczeń nie zastosowano spadków użyteczności wynikających z wystąpienia zdarzenia, ponieważ wpływ ten został pośrednio uwzględniony w użytecznościach specyficznych dla cyklu wykorzystanych w modelu.

**Tab. 23 Roczne częstości zdarzeń niepożądanych występujących u >5% pacjentów: Rd, VMP (analiza podstawowa), MPT (analiza wrażliwości).**

Zdarzenie	Cykl Rd				Cykl VMP (analiza podstawowa)				Cykl MPT (analiza wrażliwości)			
	0-6	7-12	13-18	> 18	0-6	7-12	13-18	> 18	0-6	7-12	13-18	> 18
neutropenia	0,812	0,575	0,435	0,232	0,331	0,331	0,331	0,331	2,352	1,050	0,574	0,024
nie dokrwistość	0,489	0,175	0,186	0,074	0,168	0,168	0,168	0,168	0,549	0,118	0,054	0,004
trombocytopenia	0,224	0,250	0,205	0,036	0,216	0,216	0,216	0,216	0,219	0,210	0,236	0,000
limfopenia	0,196	0,020	0,019	0,020	0,146	0,146	0,146	0,146	0,252	0,248	0,061	0,004
leukocytopenia	0,139	0,090	0,075	0,013	0,228	0,228	0,228	0,228	0,396	0,129	0,081	0,020
zapalenie płuc	0,073	0,050	0,056	0,028	0,050	0,050	0,050	0,050	0,120	0,038	0,007	0,000
astenia	0,114	0,070	0,062	0,028	0,060	0,060	0,060	0,060	0,083	0,059	0,027	0,000
zmęczenie	0,090	0,040	0,056	0,061	0,070	0,070	0,070	0,070	0,111	0,054	0,014	0,004
hipokaliemia	0,102	0,035	0,025	0,028	0,060	0,060	0,060	0,060	0,062	0,016	0,000	0,000
hiperglikemia	0,094	0,075	0,012	0,013	0,000	0,000	0,000	0,000	0,037	0,022	0,000	0,000
ból pleców	0,139	0,010	0,019	0,041	0,000	0,000	0,000	0,000	0,103	0,022	0,014	0,000
duszność	0,053	0,015	0,037	0,023	0,000	0,000	0,000	0,000	0,078	0,011	0,000	0,000
neuropatia obwodowa	0,000	0,005	0,012	0,008	0,135	0,135	0,135	0,135	0,050	0,156	0,182	0,004
zaparcia	0,033	0,005	0,006	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,116	0,005	0,007	0,000
zakrzepica żył głębokich	0,086	0,030	0,012	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,050	0,011	0,000	0,000
wysypka	0,171	0,000	0,000	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,124	0,005	0,000	0,000
zaćma	0,008	0,030	0,050	0,056	0,000	0,000	0,000	0,000	0,012	0,005	0,000	0,000

Rd – ciągła terapia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce; VMP – bortezomib, melfalan i prednizon; MPT – melfalan, prednizon i talidomid.

Aby obliczyć liczbę danych zdarzeń niepożądanych podczas konkretnego cyklu, pomnożono liczbę lat obserwacji pacjentów na podstawie pacjentów, którzy są wciąż leczeni, przez roczny wskaźnik zapadalności zależny od czasu. Następnie zastosowano korektę połowy cyklu.

### 6.3.10 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 wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła 73 lata; 94% chorych miało 65 i więcej lat), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. Ponadto zgodnie z danymi z Krajowego rejestru nowotworów większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje w Polsce po 60 roku życia).<sup>17</sup>

Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 7 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych ze szpiczakiem plazmocytowym w Polsce (dane ekspertów w osobnym dokumencie) - części dotyczące profilaktyki, monitorowania choroby, zużycia zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych 3 i 4 stopnia (patrz rozdz. 12.1.4.1, 12.1.4.2 i 12.1.4.4):

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

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
  - lenalidomidu [REDAKTOWANE] (patrz rozdz. 2);
  - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w aptece przyjęto na poziomie średniej ważonej udziałem w rynku cen oszacowanych na podstawie danych NFZ (Uchwały rady NFZ za III kwartał 2019 r.<sup>18</sup>). Koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii<sup>19</sup> (dane za grudzień 2019 r.) oraz/lub z Obwieszczenia MZ<sup>4</sup> na poziomie średniej ważonej udziałem w rynku w cenach raportowanych przez DGL (komunikaty Departament Gospodarki Lekami za okres ostatniego roku, tj. od kwietnia 2018 r. do marca 2019 r.<sup>20</sup>; dopłata pacjenta oraz w przypadku braku danych z komunikatu - koszty NFZ, jeśli były niższe niż wynikające z danych sprzedażowych).

- leków nierefundowanych - indeks leków Medycyny Praktycznej;<sup>21</sup> ze względu na brak danych sprzedażowych dla leków nierefundowanych przyjęto średnią arytmetyczną dostępnych opakowań poszczególnych leków;
- koszty procedur medycznych:
  - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r oraz Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r.;
  - chemioterapia - Zarządzenie Nr 24/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r.;
  - leczenie szpitalne - Zarządzenie nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r.;
  - programy lekowe - Zarządzenie Nr 16/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 lutego 2020 r.;
  - świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie - Zarządzenia nr 167/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r.

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

W przypadkach w których było to możliwe, odsetki pacjentów rozpoczynające przyjmowanie poszczególnych dawek leków są obliczane w modelu na podstawie danych z charakterystyki wyjściowej z raportu z badania klinicznego (ang. *clinical study report*; CSR) przedstawionej w tabeli poniżej. Charakterystyki nie mają wpływu na skuteczność leczenia. Konkretnie charakterystyki mają jedynie zastosowanie do stosowanych kosztów leku i dawkowania w modelu: średnia powierzchnia i masa ciała mają zastosowanie jedynie w odniesieniu do dawkowania leków; czynność nerek ma zastosowanie jedynie do dawkowania Rd, wiek ma zastosowanie jedynie do dawkowania Rd.

**Tab. 24 Podstawa w charakterystyka pacjentów.**

Charakterystyka	Wartość podstawowa
Średnia powierzchnia ciała	1,8 m <sup>2</sup>
Średnia masa	75 kg*
Odsetek pacjentów z prawidłową czynnością nerek	68,6% <sup>**</sup>
Odsetek pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek	22,9%**
Odsetek pacjentów z ciężką niewydolnością nerek	8,5%**
Odsetek pacjentów w wieku >75 lat	34,9%**
Odsetek pacjentów w wieku ≤75 lat	65,1%**
Odsetek pacjentów z ANC ≥1,500	68,7%**
Odsetek pacjentów z ANC <1,500	31,3%**

ANC, bezwzględna liczba neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*); \* testowane w ramach analizy wrażliwości; \*\* dane z CSR dla badania MM-020.

### **6.3.10.1 Dawkowanie**

#### **Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem**

W analizie ekonomicznej zastosowano dawkowanie początkowe lenalidomidu takie jak w badaniu MM-020. Lenalidomid podawano w 28-dniowych cyklach (w dawce 25 mg/d, 10 mg/d lub 15 mg/d) przez pierwszych 21 dni z deksametazonem (w dawce 40 mg/d, 20 mg/d lub 0 mg/d - brak przyjmowania deksametazonu) przez 4 dni w cyklu. W modelu nie uwzględniono dawki 2,5 mg, 5 mg oraz 20 mg leku. Odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne dawki leków zaczerpnięto z badania MM-020.

#### **Schemat VMP (analiza podstawowa)**

W ocenie ekonomicznej zastosowano dawkowanie takie jak w badaniu VISTA. Melfalan podawano przez 9 6-tygodniowych cykli (w dawce 9 mg na m<sup>2</sup> powierzchni ciała), a prednizon (w dawce 60 mg na m<sup>2</sup>) od 1 do 4 dnia, z bortezomibem (w dawce 1,3 mg na m<sup>2</sup>) w 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32 dniu w cyklach od 1 do 4 oraz 1, 8, 22 i 29 dnia podczas cykli od 5 do 9.<sup>33</sup>

#### **Schemat MPT (analiza wrażliwości)**

W ocenie ekonomicznej zastosowano dawkowanie takie jak w badaniu MM-020. Talidomid podawano w 42-dniowych cyklach (w dawce 200 mg/d lub 100 mg/d) przez cały cykl z melfalanem (0,25 mg/kg) przez 4 dni w cyklu i prednizonem (2,0 mg/kg). Odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne dawki talidomidu zaczerpnięto z badania MM-020.

#### **Schemat VTD (analiza wrażliwości)**

W ocenie ekonomicznej zastosowano dawkowanie takie jak w badaniu UPFRONT:<sup>40</sup> bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 1, 4, 8, i 11 każdego 21-dniowego cyklu [8 cykli], deksametazon 20 mg w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12 [cykle 1 to 4], a potem 1, 2, 4 i 5 [cykle 5 to 8], talidomid 100 mg między 1 a 21 dniem (w każdym cyklu) [8 cykli]; po 25 tygodniu [5 cykli po 35 dni]: bortezomib 1,6 mg/m<sup>2</sup>, w dniu 1, 8, 15 i 22.

#### **Pozostałe schematy stosowane w II i III linii leczenia**

Dane dotyczące dawkowania leków w pozostałych schematach leczenia stosowanych w II i III linii leczenia zaczerpnięto z odpowiednich danych literaturowych: dla Rd z badania Stadtmauer 2009<sup>22</sup>, dla Vd z badania Richardson 2005<sup>23</sup>, dla MP z prezentacji dotyczącej leczenia szpiczaka plazmocytozowego Dmoszyńska 2009<sup>24</sup>, dla Td z badania Kropff 2009<sup>27</sup>, dla Bd/BP z prezentacji Dmoszyńska 2009<sup>24</sup> i prezentacji dotyczącej stosowania bendamustyny w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego - Hus 2008<sup>24,25</sup>, natomiast BTd z dokumentu NHS 2014.<sup>26</sup> W grupach łączonych (T/Td, V/Vd, M/MP i B/BP/Bd) dla leków stosowanych w monoterapii przyjmowano dawki takie same jak u chorych stosujących dodatkowo deksametazon/prednizon. W każdej z grup przyjęto równy rozkład pacjentów stosujących monoterapię oraz deksametazon i/lub prednizon. Z powodu braku

odpowiednich danych dotyczących stosowania MPT, VTD i VMP w drugiej i trzeciej linii leczenia, przyjęto dawkowanie takie samo jak w pierwszej linii.

#### **6.3.10.2 Koszty zakupu leków**

Koszt zakupu lenalidomidu 25 mg, 10 mg i 15 mg oszacowano odpowiednio na [REDACTED] [REDACTED] deksametazonu - 0,65 PLN/mg w perspektywie NFZ i 0,86 PLN/mg w perspektywie łącznej NFZ i pacjenta, prednizonu - 0,05 PLN/mg w perspektywie NFZ i 0,07 PLN/mg w perspektywie łącznej, bortezomibu - 101,07 PLN/mg, melfalanu - 6,35 PLN/mg, natomiast talidomidu 0,08 PLN/mg.

Koszt na cykl obliczono na podstawie danych zamieszczonych w tabelach poniżej. Dawkowanie zaczerpnięto z odpowiednich danych literaturowych dla każdego z poniższych schematów leczenia. (patrz rozdz. 6.3.10.1).

Tab. 25 Koszty leków w terapii pierwszej linii i profilaktyce.

Lek	Dawka	Odsetek pacjentów rozpoczynających cykl dawką (%)	Długość cyklu	Liczba dawek /cykli	Koszt NFZ, PLN/mg	Koszt NFZ + pacjent, PLN/mg	Dawka w pigułce / fiolece	Koszt podania, PLN/dzień cyklu	Średnia RDI	Koszt NFZ ważony na 28-dniowy cykl, PLN	Koszt NFZ + pacjent ważony na 28-dniowy cykl, PLN
Rd											
██████████	██████████	██████████	██	██	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██	██	██	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██	██	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████████	██████████	██████████	██	██	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████████	██████████	██	██	██	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████████	██████████	██████████	██	██	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
deksametazon	40 mg*	65%**	28*	4*	0,65	0,85	-	██████████	84,2%**	██████████	██████████
deksametazon	20 mg*	35%**	28*	4*	0,65	0,85	-	██████████	84,2%**	██████████	██████████
VMP											
bortezomib (cykle 1-4)	1,3 mg/m <sup>2</sup> #	100%	42*	8*	90,96	90,96	-	██████████	72,0%	██████████	██████████
bortezomib (cykle 5-9)	1,3 mg/m <sup>2</sup> #	100%	42*	4*	90,96	90,96	-	██████████	72,0%	██████████	██████████
melfalan	9,0 mg/m <sup>2</sup> #	100%	42*	4*	6,54	6,54	-	██████████	87,2%	██████████	██████████
prednizon	60 mg/m <sup>2</sup> #	100%	42*	4*	0,05	0,07	-	██████████	99,7%	██████████	██████████
MPT											
talidomid	200 mg*	65%**	42*	42*	0,08	0,08	-	██████████	72,0%	██████████	██████████

Lek	Dawka	Odsetek pacjentów rozpoczynających cykl dawki (%)	Długość cyklu	Liczba dawek /cykli	Koszt NFZ, PLN/mg	Koszt NFZ + pacjent, PLN/mg	Dawka w pigułce/fiolce	Koszt podania, PLN/dzień cyklu	Średnia RDI	Koszt NFZ ważony na 28-dniowy cykl, PLN	Koszt NFZ + pacjent ważony na 28-dniowy cykl, PLN
talidomid	100 mg*	35%	42*	42*	0,08	0,08	-	█	72,0%		
melfalan	0,25 mg/kg*	100%**	42*	4*	6,54	6,54	-	█	87,2%	█	█
prednizon	2 mg/kg*	100%**	42*	4*	0,05	0,07	-	█	99,7%	█	█
VTD											
bortezomib (cykle 1-4)	1,3 mg/m <sup>2</sup> †	100%	21†	4†	90,96	90,96	-	█	72,0%		█
bortezomib (cykle 5-9)	1,3 mg/m <sup>2</sup> †	100%	35†	4†	90,96	90,96	-	█	72,0%		█
talidomid (cykle 1-8)	100 mg†	100%	21†	21†	0,08	0,08	-	█	72,0%	█	█
deksametazon (cykle 1-4)	20 mg†	100%	21†	8†	0,65	0,85	-	█	84,2%	█	█
deksametazon (cykle 5-8)	20 mg†	100%	21†	4†	0,65	0,85	-	█	84,2%	█	█
Schematy profilaktyczne											
Profilaktyka zakrzepowo-zatorowa											
kwas acetylosalicylowy	75 mg	46%	28	28	0,000	0,003	75 mg	█	100%	█	█
heparyna drobnocząsteczkowa (enoksaparyna)	30 mg	52%	28	28	0,146	0,1680	30 mg	█	100%	█	█
Profilaktyka zakażenia wirusem opryszczki											
acyklowir	400 mg	96%	28	28	0,001	0,002	400 mg	█	100%	█	█

RDI, względna intensywność dawki; \*źródło: Benboubker 2014<sup>9</sup>; \*\*dane z CSR z badania MM-020; # źródło: San Miguel 2008<sup>33</sup>; † źródło UPFRONT<sup>10</sup>.



Tab. 26 Koszty leków w terapiach kolejnych linii.\*\*\*

Schemat	Lek	Dawka	Długość cyklu	Liczba dawek/cykli	Koszt NFZ, PLN/mg	Koszt NFZ + pacjent, PLN/mg	Koszt podania, PLN/dzień cyklu	Średnia RDI	Koszt NFZ ważony na 28-dniowy cykl, PLN	Koszt NFZ + pacjent ważony na 28-dniowy cykl, PLN
Rd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
V/Vd	deksametazon	40 mg*	28*	12*	0,65	0,85	[REDACTED]	100,0%	[REDACTED]	[REDACTED]
	bortezomib	10 mg**	25**	4**	90,96	90,96	[REDACTED]	100,0%	[REDACTED]	[REDACTED]
M/MP	deksametazon	40 mg**	31**	8**	0,65	0,85	[REDACTED]	100,0%	[REDACTED]	[REDACTED]
	melfalan	20 mg/m <sup>2</sup> #	28#	4#	6,54	6,54	[REDACTED]	100,0%	[REDACTED]	[REDACTED]
T/Td	+/- prednizon	1,3 mg/m <sup>2</sup> #	28#	4#	0,05	0,07	[REDACTED]	100,0%	[REDACTED]	[REDACTED]
	talidomid +/- deksametazon	1,3 mg/m <sup>2</sup> ##	28##	28##	0,08	0,08	[REDACTED]	99,0%##	[REDACTED]	[REDACTED]
B/Bd/BP	bendamustyna +/- deksametazon lub +/- prednizon	9,0 mg/m <sup>2</sup> #†	28#†	4#†	2,41	2,41	[REDACTED]	100,0%	[REDACTED]	[REDACTED]
BTd	bendamustyna + talidomid + deksametazon	60 mg/m <sup>2</sup> ††	28††	3††	2,41	2,41	[REDACTED]	100,0%	[REDACTED]	[REDACTED]
Pd	pomalidomid	4 mg††	28††	21††	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	100,0%	[REDACTED]	[REDACTED]
	deksametazon	40 mg††	28††	4††	0,65	0,85	[REDACTED]	100,0%	[REDACTED]	[REDACTED]
DVd	daratumumab (cykle 1-3)	16 mg/kg††	21††	3††	19,92	19,92	[REDACTED]	100,0%	[REDACTED]	[REDACTED]
	daratumumab (cykle 4-8)	16 mg/kg††	21††	1††	19,92	19,92	[REDACTED]	100,0%	[REDACTED]	[REDACTED]

Schemat	Lek	Dawka	Długość cyklu	Liczba dawek/cykli	Koszt NFZ, PLN/mg	Koszt NFZ + pacjent, PLN/mg	Koszt podania, PLN/dzień cyklu	Średnia RDI	Koszt NFZ ważony na 28-dniowy cykl, PLN	Koszt NFZ + pacjent ważony na 28-dniowy cykl, PLN
	daratumumab (po 8 cyklu)	16 mg/kg <sup>††</sup>	28 <sup>††</sup>	1 <sup>††</sup>	19,92	19,92		100,0%		
	bortezomib (8 cykli)	1,3 mg/m <sup>2</sup> <sup>††</sup>	21 <sup>††</sup>	4 <sup>††</sup>	90,96	90,96	■	100,0%	■	■
	deksametazon (8 cykli)	20 mg <sup>††</sup>	21 <sup>††</sup>	8 <sup>††</sup>	0,65	0,85	■	100,0%	■	■

\* Źródło: Stadtmauer 2009<sup>22</sup>; \*\* źródło: Richardson 2005<sup>23</sup>; # źródło Dmoszyńska 2009<sup>24</sup>; ## źródło: Kroppf 2012<sup>27</sup>; †źródło: Hus 2008<sup>25</sup>; †† źródło: NHS 2014<sup>26</sup>; ‡źródło: UPFRONT;<sup>10</sup> †† źródło: Obwieszczenie MZ; \*\*\* dla schematów VMPi VTD uwzględniono takie samo dawkowanie jak w I linii; ^ średni koszt po uwzględnieniu podania bortezomibu.

Średnie względne intensywności dawki (ang. *relative dose intensities*, RDI) otrzymano z CSR z badania MM-020 i MM-003, MM-009/MM-010 oraz 1 badania dla talidomidu.<sup>27</sup> W przypadku braku danych dotyczących RDI, zakładano 100%. Dla schematu VMP założono intensywność dawki w przypadku melfalanu i prednizonu jak w schemacie MPT, natomiast w przypadku talidomidu - konserwatywnie jako najniższa spośród analizowanych substancji czynnych w I linii. Dla schematu VTD założono intensywność dawki dla poszczególnych substancji czynnych jak w pozostałych analizowanych schematach w I linii.

W ramach analizy wrażliwości przyjęto intensywność dawki dla wszystkich leków na poziomie 100%.

**Tab. 27. Średnie względne intensywności dawki przyjęte w analizie dla terapii stosowanych w I linii - analiza podstawowa.**

Schemat, substancja czynna	RDI
<b>Rd</b>	
lenalidomid	87,0%
deksametazon	84,2%
<b>MPT</b>	
talidomid	72,0%
melfalan	87,2%
prednizon	99,7%
<b>VMP</b>	
bortezomib	72,0%
melfalan	87,2%
prednizon	99,7%
<b>VTD</b>	
bortezomib	72,0%
talidomid	72,0%
deksametazon	84,2%

### 6.3.10.3 Monitorowanie choroby w stanie przed progresją

Zgodnie z opinią ekspertów w skład monitorowania choroby w pierwszej oraz kolejnych liniach leczenia, w przypadku chorych ze szpiczakiem plazmocytowym wchodzi

Koszty monitorowania choroby w pierwszej linii leczenia u chorych stosujących Rd, VMP/VTD i MPT oszacowano na odpowiednio:

Koszty monitorowania choroby w drugiej i kolejnych liniach leczenia oszacowano na [REDACTED] niezależnie od stosowanego schematu.

Ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorych koszty monitorowania są z obu perspektywy identyczne.

**Tab. 28. Koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją (PLN/12 mies.).**

Linia leczenia, schemat	Z obu perspektyw, PLN
I linia, Rd	[REDACTED]
I linia, VMP/VTD	[REDACTED]
I linia, MPT	[REDACTED]
II i dalsze linie, wszystkie schematy	[REDACTED]

#### 6.3.10.4 Koszty podania leków

Koszty podania leków przyjęto na podstawie opinii ekspertów przyjmując, że dla leków podawanych doustnie (lenalidomid, deksametazon, melfalan, prednizon, talidomid) hospitalizacja związana z podaniem leku wystąpi raz w ciągu cyklu leczenia, natomiast w przypadku leków podawanych dożylnie (bortezomib i bendamustyna) hospitalizacja wystąpi przy każdym podaniu leku.

Koszt podania Rd oszacowany na podstawie opinii ekspertów w przeliczeniu na dzień cyklu (nie na dzień podania leku) oszacowano na [REDACTED]

**Tab. 29. Koszty podania leków I, II i III linii (PLN/dzień).**

Schemat	Długość cyklu	Koszt podania z obu perspektyw, PLN/dzień cyklu
Rd	28	██████████
VMP	42	████████████████████
MPT	42	██████████
VTd	21/35**	████████████████████
BTd	28	██████████
V/Vd	21	██████████
B/Bd/BP	28	██████████
M/MP	28	██████████
T/Td	28	██████████
Pd	28	██████████
DVd	21/28^	██████████

\*cykle 1-4/cykle 5-9; \*\* cykle 1-8/cykle 9-13; ^ cykle 1-8/po cyklu 8; R - lenalidomid; d - deksametazon; V - bortezomib; M - melfalan; P - prednizon, T - talidomid, B - bendamustyna; P - pomalidomid; D - daratumumab

### 6.3.10.5 Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, które obserwowano w badaniach u co najmniej 5% pacjentów oszacowane na podstawie opinii ekspertów klinicznych. W modelu naliczane są one w 1 tygodniu leczenia.

**Tab. 30. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, które obserwowano w badaniach u co najmniej 5% pacjentów (PLN/zdarzenie).**

Zdarzenie niepożądane	NFZ	NFZ + pacjent
neutropenia	██████████	██████████
nie dokrwistość	██████████	██████████
trombocytopenia	██████████	██████████
leukopenia	██████████	██████████
limfopenia	██████████	██████████
zapalenie płuc	██████████	██████████
zmęczenie	██████████	██████████
astenia	██████████	██████████
hipokalemia	██████████	██████████
hiperglikemia	██████████	██████████
ból pleców	██████████	██████████

Zdarzenie niepożądane	NFZ	NFZ + pacjent
duszność	■	■
neuropatia obwodowa	■	■
zaparcia	■	■
zakrzepica żył głębokich	■	■
wysypka	■	■
zaćma	■	■

### 6.3.10.6 Koszty w fazie po progresji

Większość pacjentów po wystąpieniu progresji otrzymuje kolejne linie leczenia szpiczaka. W związku z tym na OS mają wpływ skumulowane korzyści wynikające z kilku linii leczenia, a z podaniem kolejnych linii leczenia jest związane zużycie zasobów i koszty. Do oszacowania kosztów kolejnych linii leczenia w praktyce klinicznej niezbędne było przyjęcie założeń i wykorzystanie danych uzyskanych od ekspertów.

Do oszacowania kosztów kolejnych linii leczenia w fazie PP wykorzystano drzewo decyzyjne, które umożliwia szacowanie kosztów PP według terapii I linii, zamiast wykorzystywania założenia dotyczącego średniego kosztu leczenia. Między wszystkimi liniami leczenia znajdują się węzły. W każdym z nich pacjenci mogą doświadczyć progresji zakończonej zgonem lub rozpocząć kolejne leczenie. Z każdą gałęzią powiązane są: prawdopodobieństwo, koszt i średni czas trwania leczenia. Prawdopodobieństwa zależą od wcześniejszych linii leczenia i opierają się na rozkładach leczenia PP i odsetkach śmiertelnych progresji specyficznych dla linii leczenia. Za pomocą tych prawdopodobieństw obliczono ważony koszt dla każdego węzła drzewa. Koszty dla wszystkich węzłów były sumowane celem oszacowania kosztu leczenia PP w przeliczeniu na osobę. W każdym węźle założono, że pewien odsetek pacjentów umrze i nie przyczyni się do dalszego wzrostu kosztów. Odsetek ten był uzyskiwany przez włączenie progresji śmiertelnych do rozkładów PP i normalizacji ich do uzyskania sumy 100%. Koszty opisane powyżej nie były dyskontowane. Dyskontowanie stosowane jest w drzewie decyzyjnym za pomocą podejścia dyskontowania ciągłego opisanego wzorem:

$$T = C \cdot \int_a^b e^{-rt} dt = C \cdot \frac{e^{-ar} - e^{-br}}{r}$$

gdzie  $T$  stanowi całkowity koszt dyskontowany konkretnego rozważanego węzła,  $C$  stanowi niedyskontowaną jednostkę kosztów na cykl,  $a$  to początek okresu naliczania,  $r$  to stopa dyskontowa, a  $t$  to zmienna integracji. Taki sposób dyskontowania może dać niższy poziom całkowitego dyskontowania w porównaniu do podejścia odcinkowego przy każdym węźle decyzyjnym. Jednakże, biorąc pod uwagę fakt, że dyskontowanie

zastosowano w obu ramionach analizy, nie powinno to znacząco wpłynąć na całkowite wyniki.

Aby uniknąć nadmiernego komplikowania modelu, koszty zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie zostały włączone do oszacowań kosztów PP. Koszty te dotyczyły niewielkiego odsetka całkowitego kosztu. Co więcej, zastosowano je do obu komparatorów, zatem nie powinny mieć zasadniczego znaczenia dla wyników i wniosków z analizy.

Obliczono natomiast koszty zużycia zasobów związane z monitorowaniem choroby w przypadku pacjentów w stanie PP, mnożąc średni roczny koszt zużycia zasobów PP na osobę przez PPLY zaczerpnięte z drzewa decyzyjnego.

W modelu dostępnych jest 10 schematów leczenia PP, jednak nie wszystkie mogą być użyte w zależności od wprowadzonych rozkładów leczenia PP: Rd, VMP, MPT, V/Vd, M/MP, T/Td, B/Bd/BP, BTd, VTd, Pd i DVd. Schematy dawkowania w tych schematach oparto odpowiednio na danych literaturowych (patrz rozdz. 6.3.10.1).

W modelu jest możliwość przejścia do fazy bez leczenia. Opcja ta nie generuje kosztów leków.

Długości trwania leczenia zaczerpnięto z publikacji. Ze względu na fakt, że w modelu wykorzystano średnie czasy trwania leczenia, raportowane mediany leczenia przekonwertowano na średnie, zakładając rozkład wykładniczy. Parametr kształtu otrzymano poprzez wyznaczenie  $\lambda$  z zależności:

$$S(t) = e^{-\lambda t}$$

gdzie  $S(t)$  to raportowane przeżycie w czasie  $t$ . Średnią otrzymano przez scałkowanie tej funkcji po  $t$  od czasu 0 do maksymalnej długości (lub do nieskończoności, jeśli nie użyto żadnej maksymalnej wartości). Otrzymaną średnią pokazano w tabeli poniżej.

**Tab. 31 Czasy trwania leczenia po progresji**

Leczenie w linii	Źródła danych	Czas trwania, mediana, tyg.	Maximum, tyg.	Średnia liczba cykli zastosowanych w modelu
druga linia				
Rd	MM009 i MM010 <sup>28,29</sup>	36,86	brak	10,0
V/Vd lub VMP	APEX85 <sup>23</sup>	tydz. 15: 56% przeżycie tydz. 39: 9% przeżycie	39 tyg.	5,0

Leczenie w linii	Źródła danych	Czas trwania, mediana, tyg.	Maximum, tyg.	Średnia liczba cykli zastosowanych w modelu
M/MP	założono na poziomie deksametazonu (MM009 i MM010 <sup>28,29</sup> )	20,1	brak	5,8
T/Td lub MPT	Optimum <sup>27</sup>	28	48 weeks	7,0
B/Bd/BP	Michael 2010 <sup>30</sup>	bd	brak	5,8
BTd	założono na poziomie B/Bd/BP	bd	brak	5,8
VTd	założono na poziomie V/Vd	na poziomie V/Vd	brak	5,0
<b>trzecia linia</b>				
Rd	MM009 i MM010 <sup>28,29</sup>	27,7	brak	10,0
V/Vd lub VMP	APEX85 <sup>23</sup>	tydz. 15: 56% przeżycie tydz. 39: 9% przeżycie	39 tyg.	5,0
M/MP	założono na poziomie deksametazonu (MM009 i MM010 <sup>28,29</sup> )	16,1	brak	5,8
T/Td lub MPT	Optimum <sup>27</sup>	28	48 weeks	7,0
B/Bd/BP	Michael 2010 <sup>30</sup>	bd	brak	5,8
BTd	założono na poziomie B/Bd/BP	bd	brak	5,8
VTd	założono na poziomie V/Vd	na poziomie V/Vd	brak	5,0
Pd	MM-003 <sup>31</sup>	bd	brak	4,3*
DVd	CASTOR <sup>32</sup>	bd	brak	10,1*

\* brak danych dotyczących czasu trwania leczenia, oszacowane na podstawie mediany PFS.

### 6.3.11 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych”.<sup>2</sup>

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji<sup>1</sup> Przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej - 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- w analizach wrażliwości - 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.



### 6.3.12 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych.

**Tab. 32. Podsumowanie parametrów klinicznych.**

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
horyzont czasowy	38 lat	dożywni	4
model OS	rozkład Weibulla	najlepsze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	6.3.3
model PFS	rozkład Weibulla	najlepsze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	6.3.2
rozkłady leczenia po progresji choroby	Ryc. 10, Ryc. 11 i Ryc. 12	opinia ekspertów	6.3.8
masa ciała pacjentów	75 kg	założenia testowane w ramach analizy	6.3.10
powierzchnia ciała pacjentów	1,8 m <sup>2</sup>	wrażliwości	
zdarzenia niepożądane	związane z leczeniem 3-4 stopnia, które wystąpiły u więcej niż 5% pacjentów badań III fazy w terapii pierwszej linii	badania MM-020 i VISTA	6.3.9.2
użyteczność stanu bez progresji	■	badanie MM-020 (dane nieopublikowane)	6.3.9.1
użyteczność stanu po progresji	■	badanie MM-020 (dane nieopublikowane)	6.3.9.1
redukcja użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	nie uwzględniono, aby uniknąć błędu podwójnej kalkulacji.	założenie	6.3
dawkowanie	Tab. 25, Tab. 26	badanie MM-020, badanie VISTA <sup>23</sup> , Richardson 2005 <sup>23</sup> , Dmoszyńska 2009 <sup>24</sup> , Kropff 2009 <sup>27</sup> , Hus 2008 <sup>25</sup> , NHS 2014 <sup>26</sup> , UPFRONT <sup>10</sup> , Obwieszczenie MZ <sup>4</sup>	6.3.10.1
względne intensywności dawek leków	Tab. 25, Tab. 26	MM-020, Stadtmauer 2009, <sup>22</sup> Kropff 2012 <sup>27</sup>	6.3.10.2
stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	wytyczne AOTMiT <sup>1</sup>	6.3.10.6

**Tab. 33. Podsumowanie parametrów w kosztowych.**

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
<b>Koszt monitorowania choroby (PLN/12 mies.)</b>		
I linia, Rd	████	████
I linia, VMP	████	████
I linia, MPT	████	████
II i dalsze linie, wszystkie schematy	████	████
<b>Koszt zakupu leków, PLN/mg</b>		
████████████████████	████	████
████████████████████	████	████
████████████████████	████	████
████████████████████	████	████
████████████████████	████	████
████████████████████	████	████
deksametazon	0,65	0,85
bortezomib	90,96	90,96
melfalan	6,54	6,54
prednizon	0,05	0,07
kwask acetylosalicylowy	0,0000	0,0026
heparyna drobnocząsteczkowa (enoksaparyna)	0,1460	0,1680
acyklowir	0,0010	0,0021
talidomid	0,08	0,08
bendamustyna	2,41	2,41
pomalidomid	████	████
daratumumab	19,92	19,92
<b>Koszt podania schematów leczenia, PLN/dzień cyklu</b>		
Rd	████	████
VMP (cykle 1-4)	████	████
VMP (cykle 5-9)	████	████
MPT	████	████
VTd (cykle 1-8)	████	████
VTd (cykle 9-13)	████	████
BTd	████	████
V/Vd	████	████
B/Bd/BP	████	████
M/MP	████	████
T/Td	████	████
Pd	████	████

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
DVd	■	■
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie		
neutropenia	■	■
nie dokrwistość	■	■
trombocytopenia	■	■
leukopenia	■	■
limfopenia	■	■
zapalenie płuc	■	■
zmęczenie	■	■
astenia	■	■
hipokalemia	■	■
hiperglikemia	■	■
ból pleców	■	■
duszność	■	■
neuropatia obwodowa	■	■
zaparcia	■	■
zakrzepica żył głębokich	■	■
wysypka	■	■
zaćma	■	■

## 6.4 Walidacja modelu

Po ukończeniu programowania model został zwalidowany wewnętrznie. Programista (inny niż ten, który stworzył model) zrewidował wszystkie formuły i etykiety w modelu. Proces ten przeprowadzono dla każdej komórki w każdym arkuszu. Po pierwszym etapie walidacji, przeprowadzono analizę dla wartości skrajnych. Polegała ona na wpisywaniu granicznych wartości górnych i dolnych (np. wartości zerowych dla kosztów, ale nie kosztów ujemnych) do modelu dla każdego z parametrów oddzielnie i obserwacji zmian w wynikach. W przypadkach, w których nie było logicznych podstaw do zmiany tylko jednego parametru lub oczekiwany efekt na wyniki nie był bezpośredni, zmieniano grupę powiązanych parametrów łącznie. Wyniki były sprawdzane pod względem oczekiwanego wpływu lub przewidywanego kierunku zmian. Przykładowo, wprowadzenie zerowych kosztów dla wszystkich zdarzeń niepożądanych skutkowałoby zerowymi kosztami leczenia zdarzeń niepożądanych we wszystkich ramionach badania.

Wiarygodność kliniczna modelu odnośnie wyboru krzywych parametrycznych, szacunków przeżycia i włączenia zdarzeń niepożądanych oraz RDI, wartości użyteczności, została zwalidowana przez ekspertów klinicznych w momencie tworzenia modelu.

Dodatkowo, przewidywane dane wejściowe skuteczności dla Rd i VMP, które opierały się na ekstrapolacji krzywych PFS i OS zostały zwalidowane wartościami literaturowymi. Dane PFS dla Rd i MPT (zastosowane jako referencja dla HR VMP, jak wyjaśniono powyżej) były dostosowywane osobno z użyciem funkcji Weibulla. Dla VMP, użyto funkcji Weibulla MPT jako odniesienie, dla którego zastosowano HR 1,00. Obliczone mediany PFS dla każdej terapii przedstawiono w tabeli poniżej. Przewidywane wartości median PFS z modelu dopasowują się do obserwowanych wartości, na których bazuje model. Przykładowo, różnica między przewidywaną i raportowaną w badaniu medianą PFS dla Rd jest mniejsza niż 7%. Oszacowanie PFS dla VMP oparto na HR dla VMP w porównaniu z MPT otrzymanego z metaanalizy sieciowej, które zawierało badanie VISTA.<sup>33</sup> Różnica między obliczoną medianą PFS dla VMP i raportowaną w badaniu VISTA jest mała, w przybliżeniu 2%.

**Tab. 34. Mediana PFS (mie s.), oszacowane w modelu w porównaniu z raportowanymi wartościami z badań klinicznych.**

Ramię	Obliczone z modelu	FIRST (MM-020)	VISTA
Rd	27,6	26,4	-
VMP	21,1	-	21,7

PFS - przeżycie wolne od progresji; Rd - ciągła terapia lenalidomidem i niskodawkowa terapia deksametazonem; VMP - bortezomib, melfalan i prednizon.

Podobnie, oszacowane OS z modelu są zbliżone do tych raportowanych w badaniu MM-020 (Tab. 35). Funkcja ta służy jako odniesienie do którego zastosowane zostały HR dla VMP. Przewidywane w modelu przeżycia 4-letnie dla ramienia Rd w scenariuszu podstawowym (funkcja Weibulla) różniły się o 1% od danych z badania. Porównując mediany OS, przewidywana mediana OS dla Rd (64,4 mies.) była o ok. 5 mies. dłuższa niż obserwowana mediana OS (58,9 mies.) z badania MM-020. Fakt ten można wytłumaczyć biorąc pod uwagę, że obserwowana mediana OS została osiągnięta przez niską liczbę pacjentów (n=13) wciąż obserwowanych po 60 mies.; z tego powodu, każdy przypadek zgonu spowodowałby duży spadek krzywej przeżycia. Innymi słowy, aktualnie zaobserwowana mediana OS dla Rd może być uznana za nie w pełni „dojrzałą”. Z tego powodu dopasowanie parametryczne miało mniejszą wagę w końcowej części krzywej obserwowanego OS.

Przewidywana mediana OS dla VMP (40,4 mies.) była krótsza niż obserwowana (56,4 mies.) w badaniu VISTA. Różnica ta wynika prawdopodobnie z użycia ramienia Rd jako punktu odniesienia dla HR dla OS VMP oraz z faktu, że populacja pacjentów w badaniu VISTA wydaje się zdrowsza w porównaniu z pacjentami włączonymi do badania MM-020, którzy są starsi (mediana wieku: 73 vs 71 lat) i bardziej chorzy (III stopień zaawansowania szpiczaka plazmocytozy: 40% vs 35%).

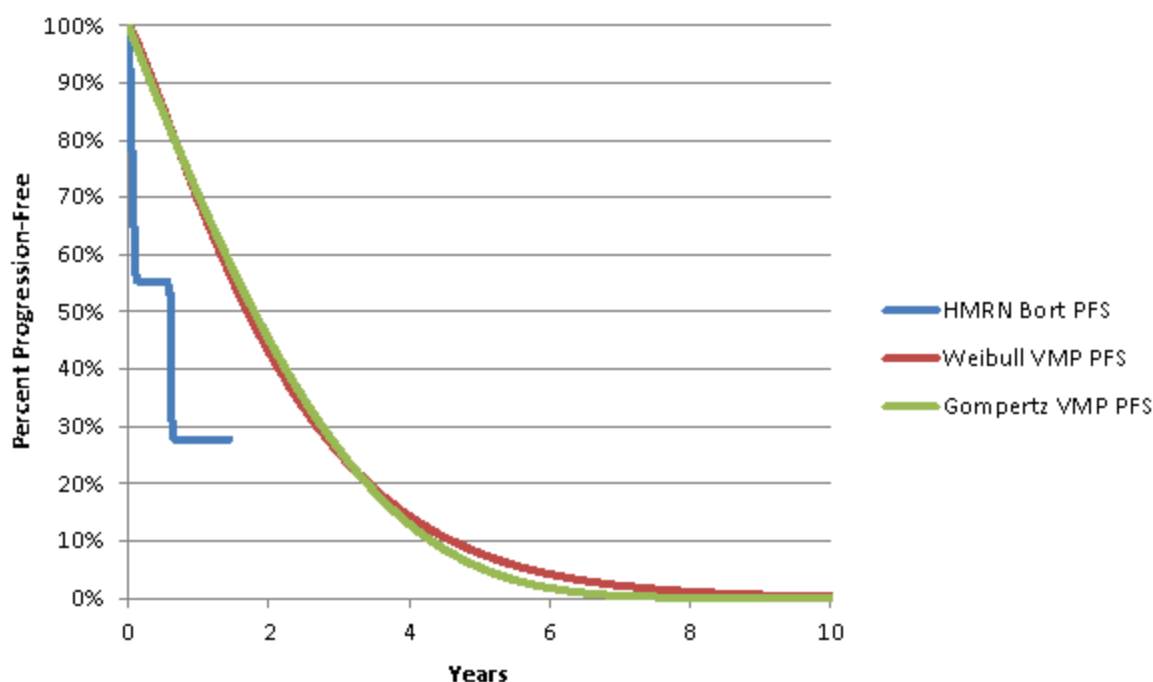
**Tab. 35. 4-letnie OS (%) i mediana OS (mies.) o szacowane w modelu, w porównaniu z raportowanymi wartościami.**

Ramię	Obliczone z modelu		FIRST (MM-020)		VISTA
	4-letnie OS	Mediana OS	4-letnie OS	Mediana OS	Mediana
Rd	60%	64,4	60%	58,9	-
VMP	45%	40,4	-	-	56,4

OS - przeżycie całkowite; Rd - ciągła terapia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce, VMP - bortezomib, melfalan i prednizon.

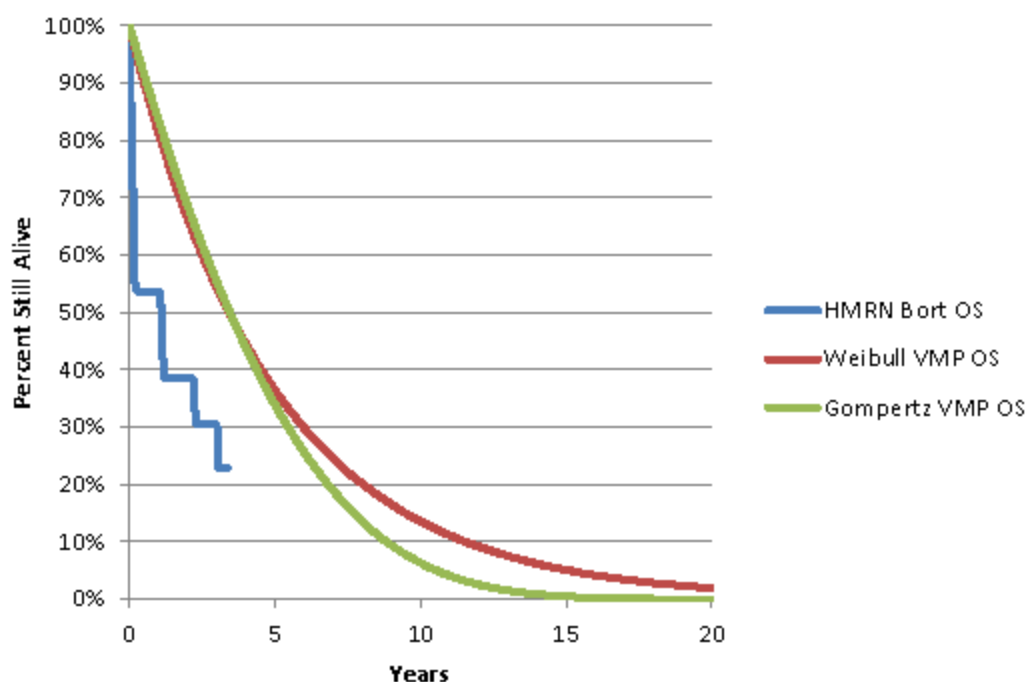
Oszacowania OS i PFS dla VMP z modelu porównano również z rzeczywistymi danymi z bazy HMRN (*Haematological Malignancy Research Network*) w UK (patrz wykresy poniżej). Istnieją jednak zastrzeżenia dla takiego porównania: dane HMRN dostępne są jedynie dla niewielkiej liczby pacjentów leczonych bortezomibem (n w grupie ryzyka = 13), dane odnoszą się do pacjentów leczonych między 2014 a 2011 r., a grupa bortezomibu zawiera kombinacje leków inne niż VMP (monoterapia bortezomibem, n=1; bortezomib + deksametazonu, n=7, bortezomib + cyklofosfamid + deksametazonu, n=1 i VMP, n=2).

**Ryc. 13 PFS dla VMP obserwowane w bazie HMRN versus dane PFS użyte w modelu.**



HMRN - *Haematological Malignancy Research Network*; PFS - przeżycie wolne od progresji; VMP - bortezomib, melfalan i prednizon.

Ryc. 14 OS dla VMP obserwowane w bazie HMRN versus dane OS użyte w modelu.



HMRN - *Haematological Malignancy Research Network*; OS - przeżycie całkowite; VMP - bortezomib, melfalan i prednizon.

Powyższe wykresy wykazują, że model nie zaniża OS i PFS dla VMP, a właściwie faworyzuje VMP z szacunkami, które przewyższają dane widoczne w praktyce klinicznej.

#### 6.4.1 Walidacja konwergencji – przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzona przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM<sup>34</sup>/PRISMA<sup>35</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 12.2.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z VMP, VTD lub MPT w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z VMP, VTD lub MPT w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 23 marca 2020 r. zidentyfikowano 7 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Finalnie do przeglądu włączono 2 opracowania (patrz. 12.2).

Analiza kosztów-użyteczności Usmani 2016<sup>36</sup> został przeprowadzona dla porównania Rd ze schematem leczenia VMP w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Analizę przeprowadzona z perspektywy płatnia w Stanach Zjednoczonych. Wykorzystano ten sam model ekonomiczny, który jest podstawą niniejszej analizy (model opracowany przez Evidera na zlecenie Celgene). Wykorzystano dane kliniczne z badania MM-020 oraz z badania VISTA, pośrednio porównując analizowane schematy. Założenie analizy były identyczne jak w niniejszej analizie przy uwzględnieniu zużycia zasobów i kosztów w USA.

Stosownie schematu Rd oferowało więcej o 1,47 QALY i 2,22 LYG niż stosowanie schematu leczenia VMP. Przy wyższych kosztach całej linii leczenia rozpoczynającej się od podanie Rd, ICUR (Rd vs VMP) oszacowano na poziomie 53 826 USD/QALY – przy koszcie 455 USD za 1 tabl. lenalidomidu w dawce 25 mg (przyjmując kurs walut: 1 USD = 4 PLN; opakowanie lenalidomidu w dawce 25 mg w USA jest ponad 2-krotnie droższe niż ceny uwzględnione w niniejszym modelu).

W przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych Fu 2019<sup>37</sup> w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego zostały opisane wyniki analizy Usmani 2016.

#### 6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM<sup>34</sup>/PRISMA<sup>35</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 12.3.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. stanu bez progresji choroby oraz stanu progresji choroby, lub zbliżone;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
  - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- pacjenci z zaawansowanym szpiczakiem plazmocytowym leczeni kolejnymi liniami leczenia;
- specyficzne subpopulacje chorych, np. populacja azjatycka;
- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 23 marca 2020 r. zidentyfikowano 7



publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 opublikowane badania opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych - patrz rozdz. 12.3.

#### **6.4.2.1 Użyteczności stanów zdrowia w szpiczaku plazmocytowym**

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Zakres raportowych wartości niezależnie od stanu zdrowia mieści się w zakresie 0,53 do 0,67. Trudności w porównaniu oraz interpretacji wyników wynikają z różnego zdefiniowania poszczególnych stanów zdrowia oraz spodziewanych zmian użyteczności w czasie - wyjściowa wartości 0,53 wzrasta do 0,67 w trakcie leczenia (Usmani 2016<sup>36</sup>). Spójność wyników można dostrzec interpretując wartości dla stanów z progresją z wartością dla stanu w trakcie leczenia (zakres: 0,58-0,59) oraz dla stanu w trakcie leczenia w najlepszym zdrowiu (stabilizująca choroby) ze stanem po leczeniu (zakres: 0,67- 0,68).

W analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności oszacowane w badaniu MM-20 dla pełnej populacji chorych, które stanowią najbardziej wiarygodne dane dla analizowanej populacji chorych - patrz rozdz. 6.3.6 i 6.3.9.1. Dane te uzyskano z analizy danych indywidualnych chorych. Uwzględniają one szereg czynników, w tym zmianę użyteczności w czasie czy zdarzenia niepożądane. Stąd dopasowanie innych zestawów użyteczności do ustalonego modelu ekonomicznego jest ograniczone, a ewentualne modyfikacja wartości należy uwzględnić mając uwadze specyfikę modelu.

Najbardziej zbliżona metodyka (wzrost użyteczności w trakcie leczenia) badania Usmani 2016 daje podstawy do wykorzystania alternatywnego zastawu wartości użyteczność wykorzystanego w tej analizie (w ramach analizy wrażliwości). Bezpośrednie wykorzystania wartości użyteczności z badania Picot 2011 nie możliwe, ze względu na różnice w zdefiniowania poszczególnych stanów.

**Tab. 36. Użyteczności stanów z drożnia w szpiczaku plazmocytowym oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Metoda pomiaru	Populacja	Stan zdrowotny	Użyteczność	Komentarze
Usmani 2016	EQ-5D, EORTC QLQ-C30	chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stan bez progresji (wartość wyjściowa)</li> <li>• stan z progresją</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjściowo 0,53 (do max 0,67 w trakcie leczenia)</li> <li>• 0,59</li> </ul>	analiza ekonomiczna w oparciu o model wykorzystany w niniejszej analizie
Picot 2011	EQ-5D, EORTC QLQ-C30	chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stan w trakcie leczenia</li> <li>• stan po leczeniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,58</li> <li>• 0,68</li> </ul>	raport weryfikacyjny na potrzeby procesu decyzyjnego NICE, przyjęto dane z Gulbrandsen 2004 <sup>38</sup> przy wykorzystaniu algorytmu konwertującego McKenzie and van der Pol <sup>39</sup>

## 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.<sup>1,2</sup>

Stabilność wyników 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) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (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

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: wybór i koszt komparatora, rozkład OS, rozkład PFS, średnią masę ciała i średnią powierzchnię ciała pacjenta, wartości użyteczności, koszty oszacowane na podstawie opinii ekspertów, intensywność dawkowania oraz sumaryczne koszty leków II i III linii.

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

Koszty oszacowano w ramach badania ankietowego (patrz rozdz. 6.3.10), dlatego też określenie kompleksowej zmienności parametrów kosztowych jest możliwe jedynie w ramach arbitralnych założeń. Koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów odchyłono o  $\pm 20\%$  w celu pokrycia zakresu możliwych wartości.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

**Tab. 37. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów - użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).**

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1A	komparator	VMP	najczęściej stosowany schemat	MPT	Kolejne co częstości stosowane schematy leczenia	1,0,7.2.2
1B				VTD		
2	rozkład OS	rozkład Weibulla (dla Rd i VMP)	dobrze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	rozkład Gompertza (dla Rd i VMP)	dobrze dopasowanie	6.3.3, 0, 7.2.2
3	rozkład PFS	rozkład Weibulla (VMP)	dobrze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	rozkład Gompertza (VMP)	najlepsze dopasowanie	6.3.2, 0, 7.2.2
4A	masa ciała pacjenta	75 kg	założenie	70 kg	założenie	6.3.10, 0, 7.2.2
4B				80 kg		
5A	powierzchnia ciała pacjenta	1,8 m <sup>2</sup>	założenie	1,7 m <sup>2</sup>	założenie	6.3.10, 0, 7.2.2
5B				1,9 m <sup>2</sup>		
6A	użyteczności	██████████ ██████████	badania MM-20, VISTA	wyjściowa 0,53 stan po progresji 0,59	Usmani 2016	6.4.1, 0, 7.2.2
6B		różne wartości w ramieniu interwencji i komparatora	badania MM-20, VISTA	takie same w grupie interwencji i komparatora	założenie	0,7.2.2
7A	koszty na podstawie opinii ekspertów (zdarzenia niepożądane,	w zależności od kategorii	opinia ekspertów	-20%	założenie	6.3.10.2, 6.3.10.3,
7B				+20%		

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
	monitorowanie, profilaktyka)					6.3.10.5, 0, 7.2.2
8	intensywność dawkowania	zgodnie z badaniami klinicznymi	zgodnie z badaniami klinicznymi	100%	założenie konserwatywne	6.3.10.2, 0, 7.2.2
9	koszty leków w II i III linii	średnie odsetki chorych na podstawie wszystkich ankiet	założenie	maksymalny podany przez ekspertów udział schematu DVd w kolejnych liniach	założenie	6.3.8, 0, 7.2.2
10	stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	wytyczne AOTMiT <sup>1</sup>	0% koszty i efekty	wytyczne AOTMiT	6.3, 0, 7.2.2

## 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 (1000 iteracji).

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

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 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). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) – na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim lenalidomid jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.

Kluczowe parametry uwzględnione w PSA obejmują dane kliniczne, koszty i użyteczności. Podsumowanie rozkładów zastosowanych w PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 38. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.**

Kategoria parametru	Parametry	Rozkład	Źródło danych
OS	wyraz wolny i parametr skali dla rozkładu Weibulla dla Rd	rozkład normalny	badania MM-020
	HR dla VMP	rozkład normalny	dane z metaanalizy Rd vs VPM (5 badań RCT); analiza kliniczna
PFS	wyraz wolny i parametr skali dla rozkładu Weibulla dla Rd	rozkład normalny	badania MM-020
	HR dla VMP	rozkład normalny	dane z metaanalizy Rd vs VPM (5 badań RCT); analiza kliniczna
użyteczność	wartość wyjściowa	rozkład beta	95% CI dla oszacowania, dane Wnioskodawcy
	wartość po progresji	rozkład beta	
progresja zakończona zgonem	odsetek chorych z progresją zakończoną zgonem	rozkład beta	założenie
intensywność dawkowania	ramię Rd	rozkład beta	założenie
koszty	monitorowania	rozkład gamma	założenie

Parametry rozkładów przedstawiono w zakładce: "Control Panel" w kolumnach od „P” do „W”.

## 6.6 Analiza progowa

Analiza progowa (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<sup>2</sup>, w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy [REDACTED]

[REDACTED] przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **147 024 PLN/QALY**<sup>40</sup>. Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

## 7 Wyniki analizy

Poniżej zestawiono wyniki analiz

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.5) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.6).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu Rd w porównaniu do stosowania VMP (i MPT/VTD w analizie wrażliwości).

### 7.1 Perspektywa NFZ

#### 7.1.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem pozwala na wydłużenie życia o 1,96 lat (wartość zdyskontowana) oraz 1,25 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do VMP. Jednocześnie stosowanie schematu Rd

Tab. 39. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.

Parametr	Rd	VMP	Rd vs VMP





Wariant	$\Delta$ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		$\Delta$ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	$\Delta$ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

### Zestawienie wyników dla Rd vs MPT

Tab. 43. Wyniki kliniczne – Rd vs MPT.

Parametr	Rd	MPT	Rd vs MPT
Wyniki kliniczne			
■	■	■	■
■	■	■	■
Wyniki kosztowe			
■	■	■	■

Tab. 44. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności – Rd vs MPT.

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
■	■	■

### Zestawienie wyników dla Rd vs VTD

Tab. 45. Wyniki kliniczne – Rd vs VTD.

Parametr	Rd	VTD	Rd vs VTD
Wyniki kliniczne			
■	■	■	■
■	■	■	■
Wyniki kosztowe			
■	■	■	■

Tab. 46. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności – Rd vs VTD.

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
■	■	■

### 7.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

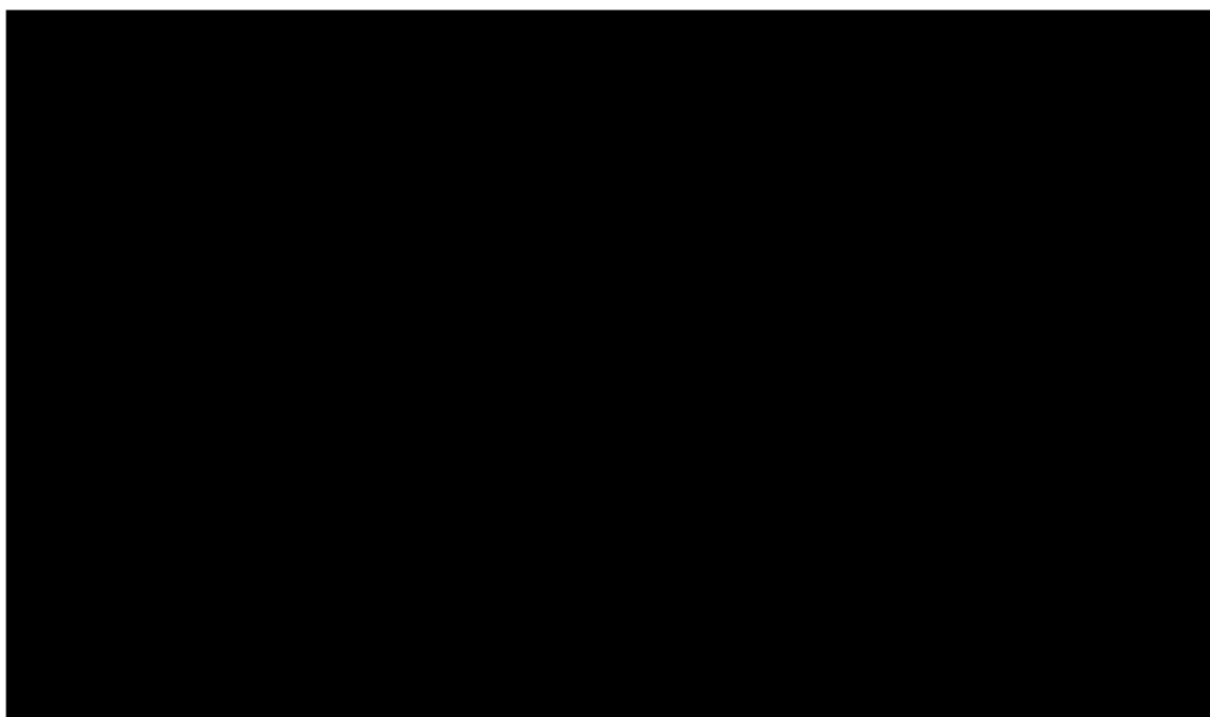
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Tab. 47. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów -użyteczności z perspektywy NFZ.

	Rd średnia	VMP średnia	Różnica
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Ryc. 15. Wykres *scatter plot*: Rd vs VMP. Analiza z perspektywy NFZ.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że [redacted]  
[redacted]









## Zestawienie wyników dla Rd vs VTD

**Tab. 55. Wyniki kliniczne – Rd vs VTD.**

Parametr	Rd	VTD	Rd vs VTD
<b>Wyniki kliniczne</b>			
█	█	█	█
█	█	█	█
<b>Wyniki kosztowe</b>			
█	█	█	█

**Tab. 56. Wyniki kosztów -użyteczności i kosztów - efektywności – Rd vs VTD.**

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
█	█	█

### 7.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że █

█
█
█

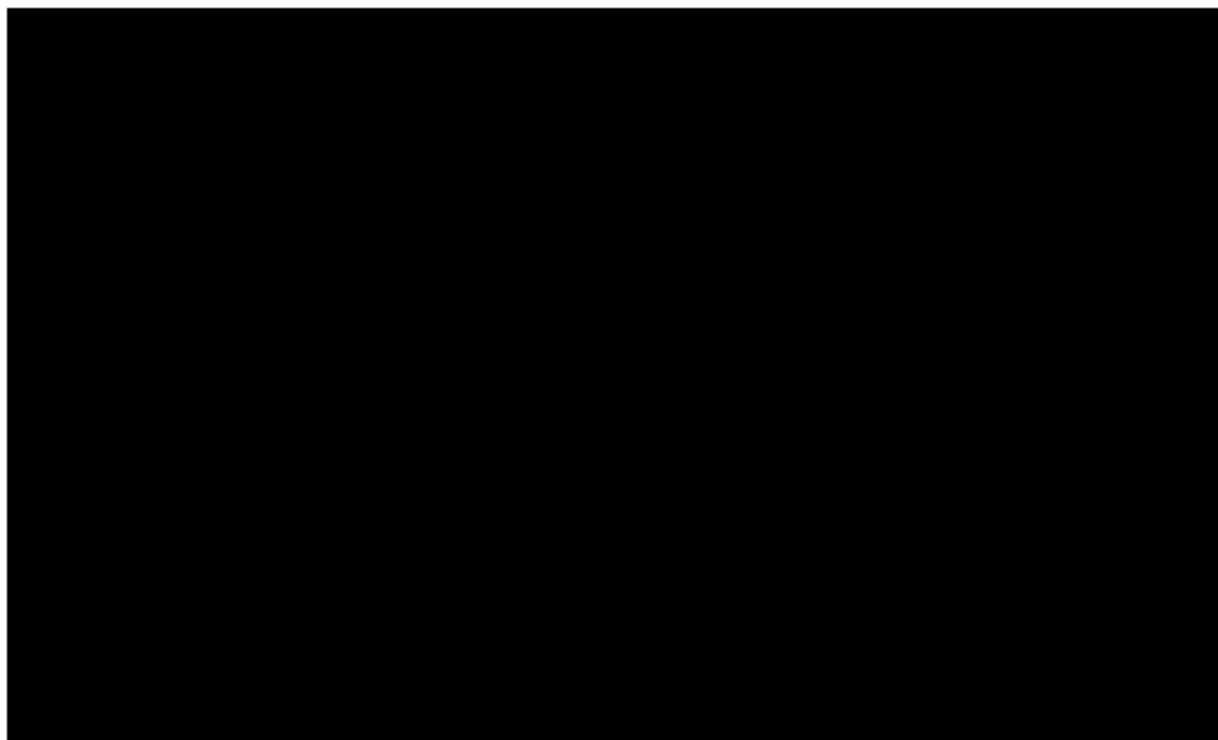
**Tab. 57. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów -użyteczności z perspektywy NFZ i chorego.**

	Rd	VMP	Różnica
	średnia	średnia	
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

█
█
█
█



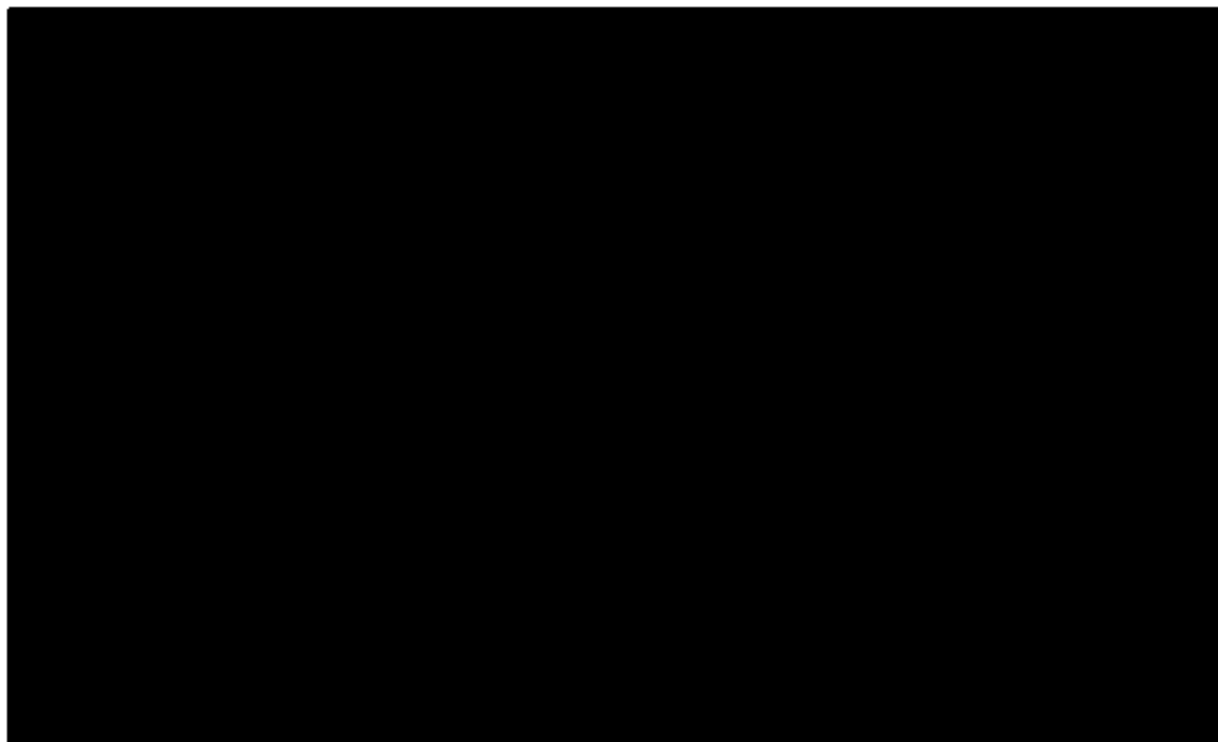
**Ryc. 17. Wykres *scatter plot*: Rd vs VMP. Analiza z perspektywy NFZ i chorego.**



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że



**Ryc. 18. Krzywa akceptowalności: Rd vs VMP. Analiza z perspektywy NFZ i chorego.**







## 8 Wyniki analizy [REDACTED]

Poniżej zestawiono wyniki analizy [REDACTED]

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.5) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.6).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu Rd w porównaniu do stosowania VMP (i MPT/VTD w analizie wrażliwości).

### 8.1 Perspektywa NFZ

#### 8.1.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem pozwala na wydłużenie życia o 1,96 lat (wartość zdyskontowana) oraz 1,25 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do VMP. Jednocześnie stosowanie schematu Rd [REDACTED]

Tab. 59. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.

Parametr	Rd	VMP	Rd vs VMP
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Wariant	$\Delta$ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		$\Delta$ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	$\Delta$ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

### Zestawienie wyników dla Rd vs MPT

Tab. 63. Wyniki kliniczne – Rd vs MPT.

Parametr	Rd	MPT	Rd vs MPT
Wyniki kliniczne			
■	■	■	■
■	■	■	■
Wyniki kosztowe			
■	■	■	■

Tab. 64. Wyniki kosztów -użyteczności i kosztów -efektywności – Rd vs MPT.

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
■	■	■

### Zestawienie wyników dla Rd vs VTD

Tab. 65. Wyniki kliniczne – Rd vs VTD.

Parametr	Rd	VTD	Rd vs VTD
Wyniki kliniczne			
■	■	■	■
■	■	■	■
Wyniki kosztowe			
■	■	■	■

Tab. 66. Wyniki kosztów -użyteczności i kosztów -efektywności – Rd vs VTD.

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
■	■	■

### 8.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

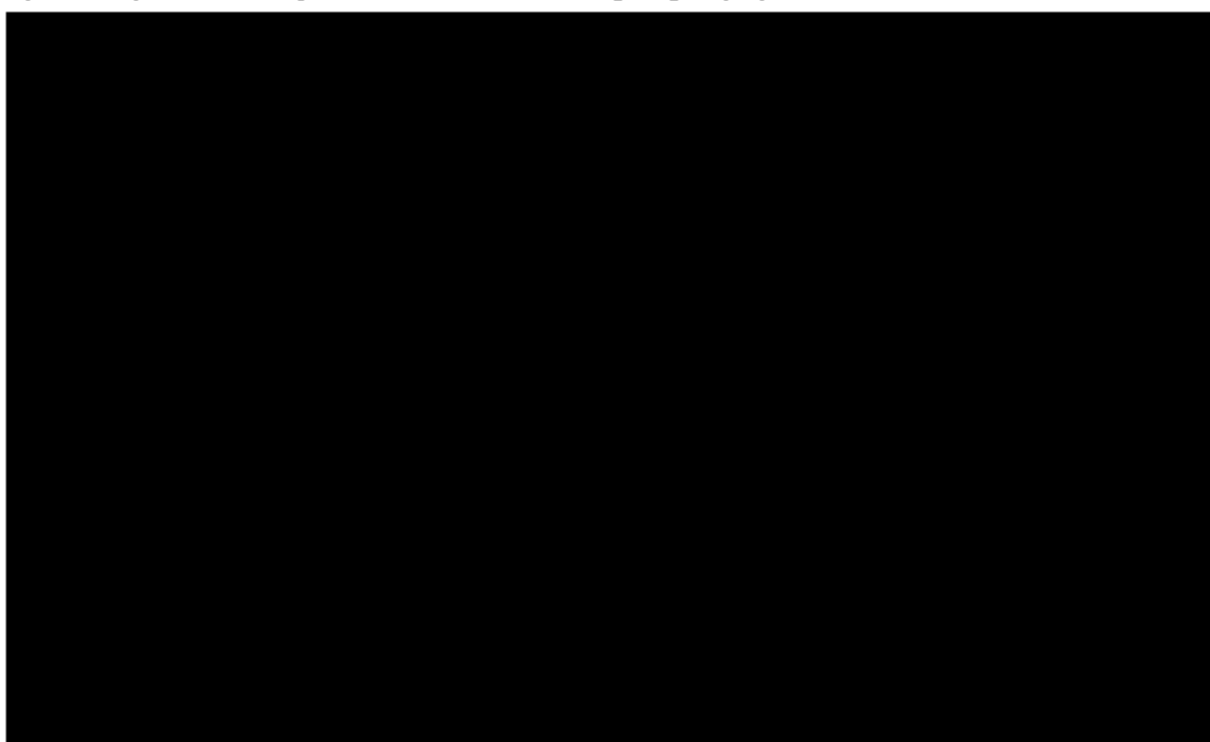
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że [REDACTED]

Tab. 67. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów -użyteczności z perspektywy NFZ.

	Rd średnia	VMP średnia	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

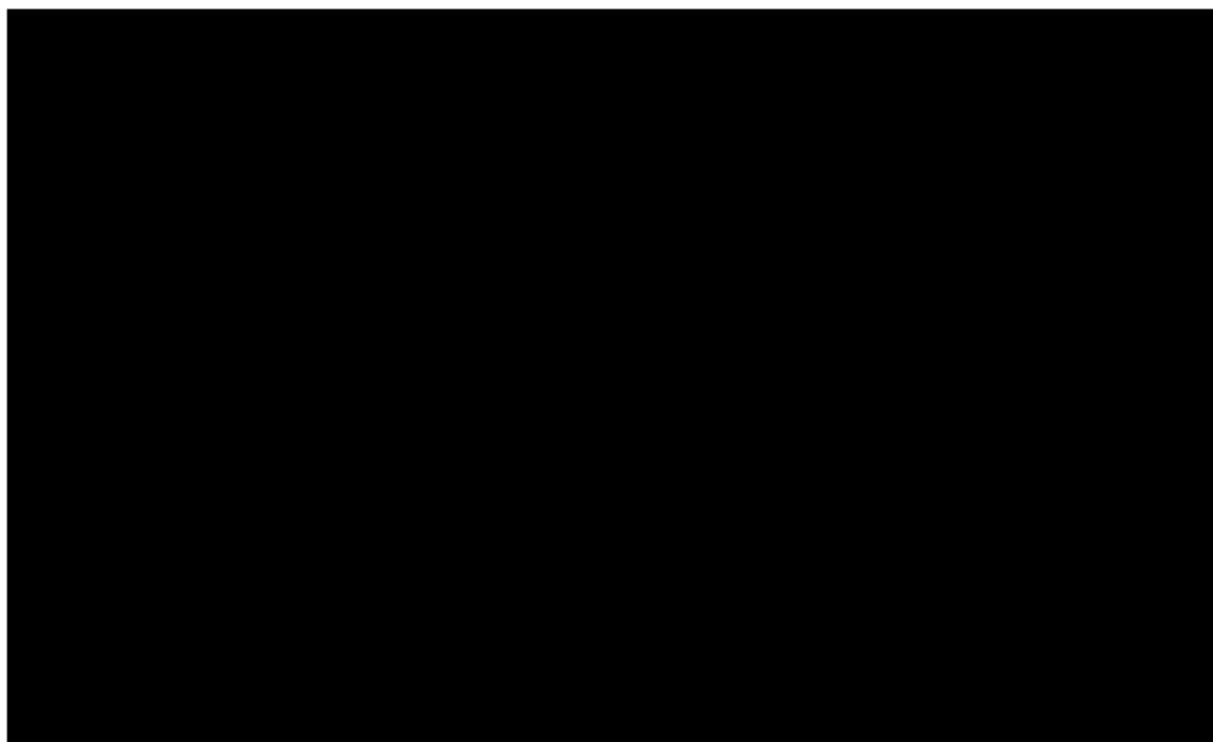
[REDACTED]

Ryc. 19. Wykres *scatter plot*: Rd vs VMP. Analiza z perspektywy NFZ.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że [REDACTED]

Ryc. 20. Krzywa akceptowalności: Rd vs VMP. Analiza z perspektywy NFZ.



#### 8.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie lenalidomidu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 147 024 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Szukano takiej zmiany ceny lenalidomidu 25 mg, 15 mg i 10 mg, dla której wartość ICUR wyniesie 147 024 PLN/QALY. Dodatkowo dodano dawki 2,5 i 5 mg, których nie uwzględniono w modelu (cenę dla tych dawek zmieniono proporcjonalnie do zmiany cen pozostałych dawek).

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





## 8.2 Perspektywa wspólna

### 8.2.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem pozwala na wydłużenie życia o 1,96 lat (wartość zdyskontowana) oraz 1,25 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do VMP. Jednocześnie stosowanie schematu Rd generuje


Tab. 69. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.

Parametr	Rd	VMP	Rd vs VMP

Tab. 70. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy w wspólnej NFZ i pacjenta.

Parametr	Rd	VMP	Rd vs VMP

Tab. 71. Wyniki kosztów -użyteczności i kosztów - efektywności - analiza podstawowa z perspektywy w wspólnej NFZ i pacjenta.

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG

### 8.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.5.1.

Wyniki analizy wykazały




## Zestawienie wyników dla Rd vs VTD

**Tab. 75. Wyniki kliniczne – Rd vs VTD.**

Parametr	Rd	VTD	Rd vs VTD
<b>Wyniki kliniczne</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wyniki kosztowe</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tab. 76. Wyniki kosztów -użyteczności i kosztów - efektywności – Rd vs VTD.**

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

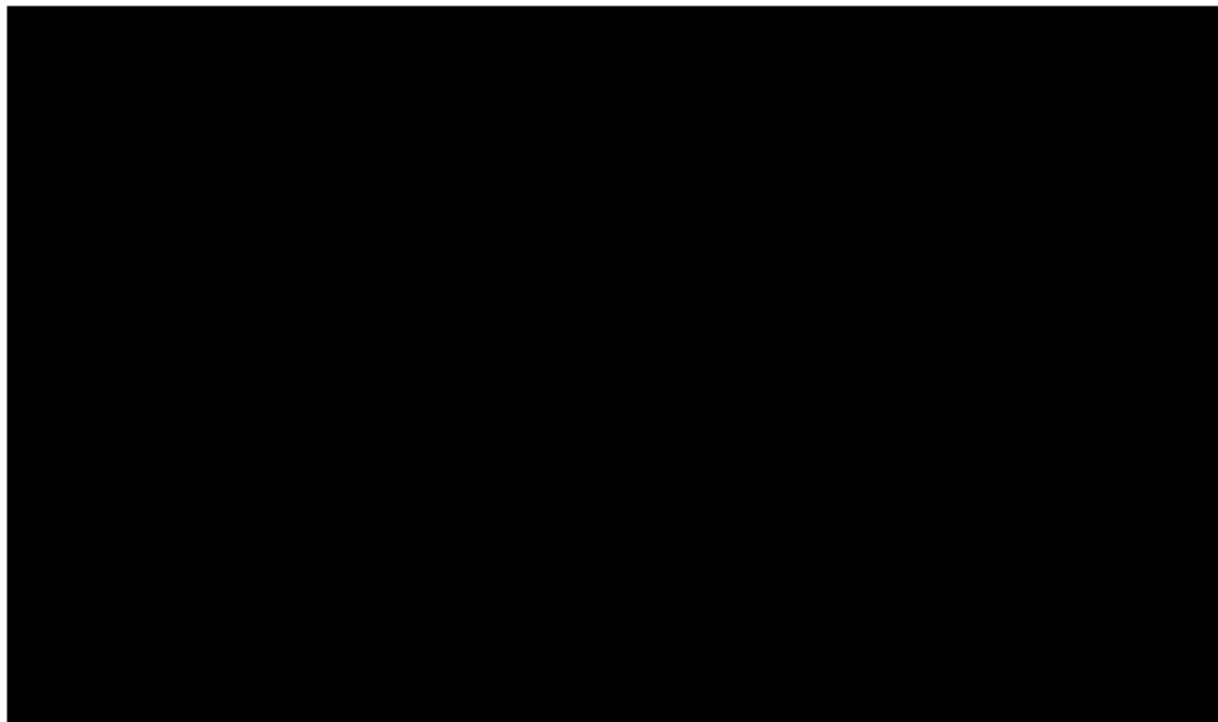
### 8.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że [REDACTED]

**Tab. 77. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów -użyteczności z perspektywy NFZ i chorego.**

	Rd	VMP	Różnica
	średnia	średnia	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

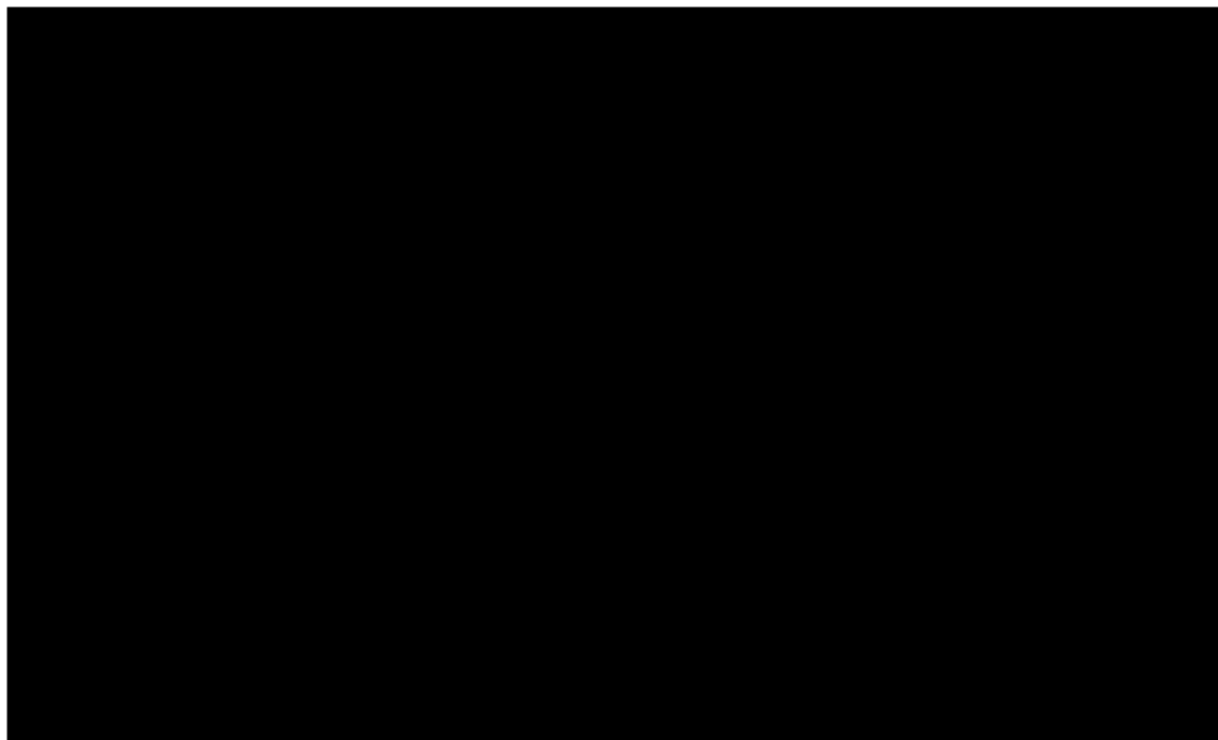
**Ryc. 21. Wykres *scatter plot*: Rd vs VMP. Analiza z perspektywy NFZ i chorego.**



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że



**Ryc. 22. Krzywa akceptowalności: Rd vs VMP. Analiza z perspektywy NFZ i chorego.**



#### 8.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie lenalidomidu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 147 024 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Szukano takiej zmiany ceny lenalidomidu 25 mg, 15 mg i 10 mg, dla której wartość ICUR wyniesie 147 024 PLN/QALY. Dodatkowo dodano dawki 2,5 i 5 mg, których nie uwzględniono w modelu (cenę dla tych dawek zmieniono proporcjonalnie do zmiany cen pozostałych dawek).

The table content is completely redacted with black bars.



## 9 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, w porównaniu z aktualnie najczęstszą praktyką kliniczną, tj. ze stosowaniem schematu leczenia opartego na bortezomibie, melfalanie i prednizonie (VMP) oraz dodatkowo ze stosowaniem schematów leczenia opartych na bortezomibie, talidomidzie i deksametazonie (VTD) oraz melfalanie bortezomibie i talidomidzie (MPT).

Ze względu na brak specyficznych danych indywidualnych oraz mając na uwadze zapewnienie losowego rozkładu czynników zakłócających, analizę ekonomiczną oparto na wynikach dla pełnej populacji z badania rejestracyjnego MM-020 (Benboubker 2014). Analizowana w modelu populacja jest szersza niż wnioskowana i obejmuje również chorych, którzy odnoszą mniejsze korzyści kliniczne niż populacja zdefiniowana kryteriami włączenia i wykluczenia w programie lekowym. Przeprowadzenie analizy ekonomicznej w populacji w pełni zgodnej z proponowanymi zapisami programu lekowego najprawdopodobniej byłoby związane z uzyskaniem lepszych efektów klinicznych, a tym samym lepszych wyników farmakoeconomicznych. Stąd przyjęte założenie stanowi podejście konserwatywne.

**Tab. 79. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Porównanie wyników w subpopulacjach.**

Populacja	$N_i/N_k$	HR [95% CI]	p
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby</b>			
<b>Mediana okresu obserwacji 37 mies.</b>			
ITT	535/547	0,72 [0,61; 0,85]	<0,001
Brak mutacji t(4;14), t(14,16) lub del 17p	205/206	0,69 [0,53; 0,90]	<0,05
Obe cne mutacje t(4;14), t(14,16) lub del 17p	43/47	1,23 [0,78; 1,93]	ns
CrCl<30 ml/min	45/55	0,76 [0,44; 1,30]	ns
<b>Mediana okresu obserwacji 67 mie s.</b>			
ITT	535/547	0,69 [0,59; 0,79]	<0,00001
Brak mutacji t(4;14), t(14,16) lub del 17p	205/206	0,66 [0,52; 0,84]	<0,05
Obe cne mutacje t(4;14), t(14,16) lub del 17p	43/47	1,27 [0,81; 2,01]	ns
CrCl<30 ml/min	45/55	0,93 [0,57; 1,51]	ns
<b>Przeżycie całkowite</b>			
<b>Mediana okresu obserwacji 37 mie s.</b>			
ITT	535/547	0,78 [0,64; 0,96]	0,02
Brak mutacji t(4;14), t(14,16) lub del 17p	205/206	0,67 [0,47; 0,95]	<0,05
Obe cne mutacje t(4;14), t(14,16) lub del 17p	43/47	1,07 [0,61; 1,85]	ns



Populacja	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	HR [95% CI]	p
CrCl<30 ml/min	45/55	1,03 [0,60; 1,77]	ns
<b>Mediana okresu obserwacji 67 mie s.</b>			
ITT	535/547	0,78 [0,67; 0,92]	<0,05
Brak mutacji t(4;14), t(14,16) lub del 17p	205/206	0,69 [0,53; 0,91]	<0,05
Obecne mutacje t(4;14), t(14,16) lub del 17p	43/47	0,92 [0,58; 1,46]	ns
CrCl<30 ml/min	45/55	1,20 [0,76; 1,92]	ns

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolny od progresji) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia) oraz użyteczności pochodzące z oceny całej populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym III fazy MM-020. Tym samym wyniki kliniczne mają zachowany losowy rozkład czynników zakłócających i dają możliwość jednoznacznego wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia lenalidomidem.

Ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i schematem VMP. Z tego względu, konieczne było przeprowadzenie analizy pośredniej i określanie względnej skuteczności schematu VMP (porównanie przez wspólny komparator). Z uwagi na konieczność wprowadzenia dodatkowego stopnia porównania w przypadku porównania pośredniego Rd vs VTD oraz różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów stosowanych w odnalezionych badaniach klinicznych (patrz *Analiza kliniczna*), w analizie nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych wyników dotyczących skuteczności Rd vs VTD. Z uwagi na zbliżone wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównania VTD vs VMP w badaniu UPFRONT oraz wykazane w metaanalizie sieciowej Liu 2017<sup>41</sup> i Sekine 2019<sup>42</sup> zbliżone wyniki dla porównań VMP vs Rd i VTD vs Rd w zakresie całkowitej i ogólnej odpowiedzi na leczenie, można wnioskować o zbliżonej skuteczności schematów VMP i VTD. Z tego względu w przypadku porównania Rd vs VTD przyjęto wyniki skuteczności dla VTD jak dla VMP, natomiast koszty - jak dla schematu VTD.

Ograniczeniem, danych klinicznych (badanie MM-020) jest niepełna dojrzałość danych klinicznych (część chorych nadal żyła w momencie zakończenia aktualnego etapu obserwacji), co wynika z charakteru choroby, która przy dostępie do nowoczesnych terapii może mieć charakter przewlekły - przeżycia 8-10 lat. Stąd konieczna była ekstrapolacja wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania zapewniając horyzont dożywności analizy. W tym celu wykorzystano wybrane modele parametrycznych. Wybór modeli parametrycznych stanowi istotny obszar decyzyjny i ma kluczowe znaczenia do oceny długofalowych skutków leczenia. Zgodnie w wytycznych NICE DSU<sup>12</sup>, testowano wiele modeli parametrycznych i dopasowywano do obserwowanych PFS i OS. Rozkład Weibulla został wybrany zarówno dla PFS i OS po uwzględnieniu kryteriów informacyjnych AIC i BIC oraz oceny dopasowanych krzywymi

do danych rzeczywistych, a także po konsultacji z ekspertami klinicznymi w momencie tworzenia modelu. Inne rozkłady testowano w ramach analizy wrażliwości.

Użyteczności w ramieniu Rd wykorzystano z badania MM-020 (ocena kwestionariusza EQ-5D), a wartości użyteczności dla VMP w stanie oszacowano na podstawie opublikowanych wyników HRQoL w badaniu VISTA. Tym samym dane dotyczące użyteczności wprost odpowiadają ocenie danego stanu przez chorych i pokrywają zarówno aspekty skuteczności i jak bezpieczeństwa.

Metody szacowania użyteczności dla Rd i VMP różniły się ze względu na charakter dostępnych danych. W ramieniu VMP konieczne było wykorzystanie algorytmu konwersji ocen EORTC QLQ-C30 do wartości EQ-5D. Dodatkowo dane dla VMP zostały skorygowane w celu wyrównania wartości wejściowych w ramieniu Rd i VMP, tak aby chorzy rozpoczynali leczenie w obu ramionach z tego samego poziomu użyteczności (obserwowanego dla Rd). Mając na uwadze ograniczenia pośredniego szacowania użyteczności w ramieniu VMP parametr ten testowano w analizie wrażliwości (scenariusz 6B), gdzie przyjęto takie same wartości użyteczności dla chorych leczonych Rd i VMP.

Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu, jednakże wartości użyteczności odnalezione w ramach wykonanego przeglądu nie zostały wykorzystane w modelu w wariantcie podstawowym ze względu na to, iż najbardziej wiarygodne wyniki stanowią dane pochodzące z randomizowanego badania klinicznego, które posłużyło także do parametryzacji wyników zdrowotnych.

Uwzględnione koszty związane z leczeniem chorych z szpiczaka plazmocytowego oraz rozkład leczenia po progresji w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia oparto na danych dotyczących zużycia zasobów, opracowanych przez 7 ekspertów klinicznych, a także na obowiązujących wycenach procedur medycznych – Zarządzenia NFZ<sup>43</sup> i cenach leków wraz z poziomem finansowania – Uchwała rady NFZ,<sup>18</sup> komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii,<sup>19</sup> komunikaty DGL za ostatni rok,<sup>20</sup> Obwieszczenie MZ (dopłata pacjenta)<sup>4</sup> i indeks leków Medycyny Praktycznej<sup>21</sup>. Przypisanie kosztów tą metodą daje obraz rzeczywistego zużycia zasobów medycznych i uwiarygodnia przyjęte wartości.

W analizie ekonomicznej dawkowanie początkowe lenalidomidu przyjęto na podstawie danych z badania MM-020<sup>9</sup>. Zgodnie z protokołem badania MM-020 chorzy stosowali lenalidomid w dawkach 10, 15 i 25 mg. W modelu nie uwzględniono więc dawek 2,5 mg, 5 mg i 20 mg, które również mogą być stosowane w ramach dostosowywania dawki preparatu (patrz *Analiza problemu decyzyjnego*3). Spodziewane jest niewielkie zużycie dawek 2,5 mg i 5 mg w analizowanym wskazaniu, natomiast dawka 20 mg nie będzie dostępna w Polsce. Pacjenci przyjmujący lenalidomid w dawce 20 mg będą przyjmować kapsułkę zawierającą 15 mg leku oraz dodatkowo kapsułkę zawierającą 5 mg leku, przy czym



---

modelach. Brak identycznych wartości uzyskiwanych lat życia w pełnym zdrowiu w obu modelach wynika z różnic w przyjętych wartościach użyteczności w obu modelach (wartości z analizy Usmani 2016 testowano w ramach analizy wrażliwości generując zbliżone wyniki w uzyskiwanych wartościach QALY).

W celu oszacowania niepewności parametrów użytych w modelu przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do kluczowych czynników, wykazała względną stabilność oszacowań wariantów analizy. Największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności miało [REDACTED]

[REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

## 10 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki otrzymane w analizowanych wariantach analizy.

The table content is entirely obscured by black redaction bars. It appears to be a multi-column table with approximately 10-12 rows of data, but no specific values or headers can be identified.





## 11 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena kosztów -użyteczności i kosztów -efektywności stosowania Rd w porównaniu z VMP (oraz VTD i MPT w ramach analizy wrażliwości) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Ze względu na brak specyficznych danych indywidualnych oraz mając na uwadze zapewnienie losowego rozkładu czynników zakłócających, analizę ekonomiczną oparto na wynikach dla pełnej populacji z badania rejestracyjnego MM-020 (Benboubker 2014). Analizowana populacja jest szersza niż wnioskowana i obejmuje również chorych, którzy odnoszą mniejsze korzyści kliniczne niż populacja zdefiniowana kryteriami włączenia i wykluczenia w programie lekowym. Przeprowadzenie analizy ekonomicznej w populacji w pełni zgodnej z proponowanymi zapisami programu lekowego najprawdopodobniej byłoby związane z uzyskaniem lepszych efektów klinicznych, a tym samym lepszych wyników farmakoekonomicznych. Stąd przyjęte założenie stanowi podejście konserwatywne.

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę Celgene. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego Evidera. Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły strukturę stosowanych leków w ramach II i III linii leczenia oraz zużycie zasobów, koszty zakupu, podania i monitorowania leczenia, koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją i po progresji choroby oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W modelu zaimplementowano parametry w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w populacji pacjentów z randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną (wyniki dla pełnej populacji) oraz wyniki porównania pośredniego w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*, zgodnie z populacją wskazaną w PICO niniejszego opracowania.

Analizę przeprowadzono wykorzystując model typu PSM (ang. *partitioned survival model*), który jest zbliżony do klasycznego modelu Markowa. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta. Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła 73 lata; 94% chorych miało 65 i więcej lat).

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest schematem leczenia, który przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia o prawie rok oraz poprawy jakości życia. Wyniki analiz wskazują na [REDACTED]



[REDACTED]

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia w pełnym zdrowiu w docelowej populacji chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 marca 2018 r.: „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.<sup>44</sup> Biorąc pod uwagę fakt, że [REDACTED]

[REDACTED]

## 12 Aneks

### 12.1 Treść ankiety – część dotycząca zużycia zasobów

Celem niniejszego badania ankietowego jest zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych na temat zużycia zasobów w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych oraz:

- **mają standardowe ryzyko cytogenetyczne,**
- **bez ciężkiej niewydolności nerek ( $\geq 30$  ml/min).**

Zebrane dane zostaną wykorzystane do oceny ekonomicznych skutków stosowania lenalidomidu w leczeniu docelowej populacji chorych.

W tym celu prosimy o weryfikację poniższych danych - **modyfikację i/lub uzupełnienie** wartości. Dane do uzupełnienia (tj. te, dla których nie podano przykładowych wartości) zaznaczone zostały dwoma **XX/XX** wyróżnionymi na kolor żółty lub zielony.

Wypełniając ankietę prosimy mieć na uwadze przeciętnego/typowego chorego, którego leczenie odbywa się bez szczególnych powikłań (tj. prosimy nie kierować się wiedzą o skrajnych przypadkach klinicznych).

Prosimy o wskazanie zasobów istotnych z punktu widzenia kosztów pokrywanych przez NFZ (hospitalizacje, porady, zabiegi, leki refundowane) oraz przez pacjenta (leki nierefundowane). Prosimy o jak najbardziej precyzyjne określenie zużycia zasobów (m.in. wskazanie konkretnych grup JGP czy dawkowania leków wraz z liczbą dni ich stosowania).

Prosimy o nie zostawianie pustych miejsc - w przypadku, gdy uważają Państwo, że któreś z pól nie dotyczy danej kategorii prosimy o wstawienie wartości zerowej lub komentarz. Odpowiedzi prosimy w pisywać w wyznaczone pola.

Ankieta składa się z 4 części:

1. Określenie częstości stosowania schematów w I linii leczenia szpiczaka mnogiego.
2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej.
3. Zmiana praktyki klinicznej (po wprowadzeniu schematu Rd).
4. Badanie zużycia zasobów medycznych w związku z leczeniem szpiczaka mnogiego.

Państwa dane osobowe i afiliacje zostaną przedstawione w raporcie wyłącznie informacyjnie, jako ekspertów konsultujących zużycie zasobów.

### 12.1.1 Określenie częstości stosowania schematów w I linii leczenia szpiczaka mnogiego

Prosimy o wskazanie częstości stosowania wymienionych schematów leczenia w I linii leczenia dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych w Polsce oraz mają standardowe ryzyko cytogenetyczne, bez ciężkiej niewydolności nerek ( $\geq 30$  ml/min).

Dane do uzupełnienia zaznaczone zostały dwoma **XX** wyróżnionymi na kolor żółty.

Tab. 80. Aktualna praktyka kliniczna – struktura rynku.

AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA (brak dostępności Rd w I linii)	
VMP, %	XX%
MPT, %	XX%
VTD, %	XX%
Inne (np. CTD), %	XX%
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>100%</b>

Komentarze.....  
.....  
.....

### 12.1.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

W poniższej tabeli przedstawiono kolejne etapy oszacowania **POTENCJALNEJ** populacji dla lenalidomidu stosowanego w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym bez ciężkiej niewydolności nerek. Prosimy o weryfikację założeń. Dane do uzupełnienia zaznaczone zostały dwoma **XX** wyróżnionymi na kolor żółty. Odpowiedzi prosimy wpisywać w wyznaczone pola.

Tab. 81 Oszacowanie POTENCJALNEJ populacji dla lenalidomidu stosowanego w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych szpiku ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym bez ciężkiej niewydolności nerek.

Parametr	Liczba/odsetek	Źródło
Liczba nowych przypadków szpiczaka mnogiego (KRN)	ok. 1 600	KRN

Parametr	Liczba/odsetek	Źródło
Odsetek chorych niekwalifikujących się do jakiegokolwiek aktywnego leczenia (postać bezobjawowa)	XX%	XX
<b>LICZBA</b> chorych kwalifikujących się do jakiegokolwiek aktywnego leczenia (tj. po wykluczeniu postaci bezobjawowej)	XXXXXXXX	XX
Odsetek chorych niekwalifikujących się do przeszczepu	XX%	XX
<b>LICZBA</b> chorych niekwalifikujących się do przeszczepu	XXXXXXXX	XX
Odsetek chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym ( <b>kryterium wykluczenia</b> )	19%	FIRST*
<b>LICZBA</b> chorych niekwalifikujących się do przeszczepu ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym (tj. po wykluczeniu chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym)	XXXXXXXX	XXXXXXXX
Odsetek chorych z ciężką niewydolnością nerek <30 ml/min ( <b>kryterium wykluczenia</b> )	XX%	XXXXXXXX
<b>LICZBA</b> chorych niekwalifikujących się do przeszczepu ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym bez ciężkiej niewydolności nerek* (tj. po wykluczeniu chorych z ciężką niewydolnością nerek)	XXXXXXXXXX	XXXXXXXX

\*liczba ta odpowiada potencjalnej populacji dla lenalidomidu stosowanego w I linii leczenia szpiczaka mnogiego.

Komentarze.....  
 .....  
 .....

### 12.1.3 Zmiana praktyki klinicznej

Prosimy o wskazanie częstości stosowania wymienionych schematów leczenia w przypadku dostępności lenalidomidu w I linii leczenia (zmiana praktyki klinicznej).

Tab. 82 dotyczy określenia odsetków chorych, którzy **REALNIE** otrzymają leczenie lenalidomidem w I i w II roku z wcześniej oszacowanej populacji potencjalnej.

Czy można **upraszczająco** przyjąć, że lenalidomid (Rd) będzie proporcjonalnie przejmował rynek dotychczas stosowanych leków? Jeśli nie prosimy o uzupełnienie tabeli Tab. 83.

\* Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Fintz A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banas A, Tiah M, Delforge M, Cavenagh J, Ghalderes C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, de la Rubia J, Qiu L, White DJ, Binder D, Anderson K, Fermand JP, Moreau P, Attal M, Knight R, Chen G, Van Dnestendorp J, Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T; FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 4;371(10):906-17.

**Tab. 82 Struktura stosowanego aktywnego leczenia I linii u chorych ze szpiczakiem mnogim -  
przejmowanie proporcjonalne.**

Odsetek chorych REALNIE leczonych LEN w I linii		
	I ROK	II ROK
Rd, %	XX	XX
Pozostałe schematy, %*	XX	XX
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>100%**</b>	<b>100%**</b>

\*proporcjonalne przejmwanie.\*\*100% oznacza potencjalną populację.

Komentarze.....  
.....

Prosimy o wypełnienie poniższej tabeli tylko w przypadku kiedy lenalidomid będzie przejmował zasadniczo większą część rynku dla danego schematu.

**Tab. 83 Struktura stosowanego aktywnego leczenia I linii u chorych ze szpiczakiem mnogim -  
nowa struktura rynku w przypadku nieproporcjonalnego przejmwania rynku przez lenalidomid.**

Odsetek chorych REALNIE leczonych LEN w I linii		
	I ROK	II ROK
Rd, %	XX	XX
VMP, %	XX	XX
MPT, %	XX	XX
VTD, %	XX	XX
Inne, %	XX	XX
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>100%*</b>	<b>100%*</b>

\*100% oznacza potencjalną populację.

Komentarze.....  
.....

#### 12.1.4 Badanie zużycia zasobów

Ze względu na ograniczenia danych w analizie ekonomicznej są możliwe wyłączenie porównania:

- Rd vs VMP jako **reprezentacja schematów** opartych na bortezomibie (V+, np. VTD),

- Rd vs MPT jako **reprezentacja schematów** oparte na talidomidzie (T+, np. CTD).

Dla innych schematów (w tym VTD lub CTD) nie zidentyfikowano badań klinicznych umożliwiających wiarygodne porównanie kliniczne i ekonomiczne z Rd, stąd badania zużycia zasobów obejmuje **tylko schematy VMP i MPT**.

#### 12.1.4.1 Profilaktyka

##### 12.1.4.1.1 Profilaktyka zakrzepowo-zatorowa

Prosimy o weryfikację jaki odsetek chorych leczonych lenalidomidem (również talidomidem) stosuje dany typ profilaktyki zakrzepowo-zatorowej.

Kategoria	Dawka, dawkowanie	Odsetek chorych
Brak profilaktyki	-	5%
Kwas acetylosalicylowy	75 mg/d, ciągłe	50%
Heparyna drobnocząsteczkowa	Enoksaparyna 30 mg/d, ciągłe	45%
Łącznie		100%

##### 12.1.4.1.2 Profilaktyka zakażenia wirusem opryszczki

Prosimy o weryfikację odsetków chorych leczonych bortezomibem, którzy wymagają stosowania profilaktyki zakażenia wirusem opryszczki.

Kategoria	Dawka, dawkowanie	Odsetek chorych
Brak profilaktyki	-	10%
Acyklowir	400 mg/d, ciągłe	90%
Łącznie		100%

#### 12.1.4.2 Monitorowanie choroby

##### 12.1.4.2.1 Okres w trakcie leczenia I linii

W celu ustalenia kosztów ponoszonych w trakcie leczenia I linii w zależności od stosowanego leczenia aktywnego prosimy o weryfikację podanych wartości dotyczących zużycia zasobów w ciągu **12 miesięcy**.

Poszczególne kolumny poniższej tabeli dotyczą zużycia zasobów (bez kosztów samego leku i kosztów podania) w ciągu 12 miesięcy leczenia dla LEN+DEX (Rd), leczenia schematem VMP lub schematem MPT.

**Tab. 84. Badania wykonywane u chorego w trakcie leczenia I linii (tj. w trakcie aktywnego leczenia LEN+DEX, VMP lub MPT) w okresie 12 miesięcy.**

Kategoria	Świadczenie	Liczba wizyt/badań w okresie 12 miesięcy		
		LEN +DEX (Rd)	VMP	MPT
Świadczenia specjalistyczne	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	10	25	10
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (m.in. RTG klatki piersiowej, USG)	2	3	3
	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	1	1	1
Badania kosztochłonne	TK	1	1	1
	RM	1	1	1
	PET	1	1	1

12.1.4.2.2 Okres po progresji choroby (w trakcie leczenia drugą i kolejną linią niezależnie od stosowanego schematu)

W celu ustalenia kosztów ponoszonych w okresie po progresji choroby (tj. w trakcie leczenia drugą i kolejną linią) **niezależnie** od stosowanego leczenia prosimy o weryfikację podanych wartości dotyczących zużycia zasobów w ciągu 12 miesięcy.

**Tab. 85. Badania wykonywane u chorego w okresie po progresji choroby (w trakcie leczenia kolejnych linii; niezależnie od stosowanego schematu) w okresie 12 miesięcy.**

Kategoria	Świadczenie	Liczba wizyt/badań w okresie 12 miesięcy
Świadczenia specjalistyczne	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	18
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (m.in. RTG klatki piersiowej, USG)	5
	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	2
Badania kosztochłonne	TK	1
	RM	1
	PET	1

### 12.1.4.3 Leki i koszty związane z lekami

#### 12.1.4.3.1 Leki stosowane w ramach poszczególnych linii leczenia

Prosimy o uzupełnienie brakujących wartości dotyczących odsetka chorych leczonych schematami w ramach kolejnych linii.

W kolejnych tabelach przedstawiano schematy kolejnych linii leczenia w przypadku rozpoczęcia leczenia od LEN+DEX (Rd), VMP lub MPT.

**Akceptując upraszczające założenia, prosimy o weryfikację (PRZYKŁADOWYCH SCHEMATÓW)/uzupełnienie brakujących wartości dla 2-4 najczęściej stosowanych schematów leczenia w ramach każdej z sekwencji.**



## Kolejne linie leczenia po LEN+DEX (Rd)

Tab. 86. Przewidywane schematy stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po LEN+DEX (Rd) w I linii.

I linia		II linia		III linia			
Schemat	Odsetek chorych	Schemat	Odsetek chorych	Schemat	Odsetek chorych		
Rd	100%	VMP	55%	B/BP/Bd	XX		
				T/Td	XX		
				XX	XX		
				Brak leczenia	XX		
				Łącznie	100%		
				MPT	25%	B/BP/Bd	XX
		MPT	25%	V/Vd	XX		
				XX	XX		
				Brak leczenia	XX		
				Łącznie	100%		
		BTd	20%	M/MP	XX		
				V/Vd	XX		
				VMP	XX		
				XX	XX		
				Brak leczenia	XX		
				Łącznie	100%		
		Łącznie	100%				

R - Revlimid (lenalidomid); V - Velcade (bortezomib); B - bendamustyna; T - talidomid; M - melfalan; P - prednizon; d - deksametazon.

## Kolejne linie leczenia po VMP

Tab. 87. Schematy stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po VMP w I linii.

I linia		II linia		III linia			
Lek	Odsetek chorych	Lek	Odsetek chorych	Lek	Odsetek chorych		
VMP, jako przykład schematu opartego na bortezomibie	100%	<b>Rd</b>	<b>85%</b>	B/BP/Bd	<b>XX</b>		
				BTd	<b>XX</b>		
				VTd	<b>XX</b>		
				<b>XX</b>	<b>XX</b>		
				<b>Brak leczenia</b>	<b>XX</b>		
				<b>Łącznie</b>	<b>100%</b>		
		<b>v/vd</b>	<b>15%</b>	B/BP/Bd	<b>XX</b>		
				Rd	<b>XX</b>		
				<b>XX</b>	<b>XX</b>		
				<b>Brak leczenia</b>	<b>XX</b>		
				<b>Łącznie</b>	<b>100%</b>		
				<b>Łącznie</b>	<b>100%</b>		

R - Revlimid (lenalidomid); V - Velcade (bortezomib); B - bendamustyna; T - talidomid; M - melfalan; P - prednizon; d - deksametazon.

## Kolejne linie leczenia po MPT

Tab. 88. Schematy stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po MPT w I linii.

I linia		II linia		III linia	
Lek	Odsetek chorych	Lek	Odsetek chorych	Lek	Odsetek chorych
MPT, jako przykład schematu opartego na talidomidzie	100%	Rd	55%	B/BP/Bd	XX
				V/Vd	XX
				XX	XX
				Brak leczenia	XX
				Łącznie	100%
		Vd/V	45%	B/BP/Bd	XX
				Rd	XX
				XX	XX
				Brak leczenia	XX
				Łącznie	100%
		Łącznie	100%		

R - Revlimid (lenalidomid); V - Velcade (bortezomib); B - bendamustyna; T - talidomid; M - melfalan; P - prednizon; d - deksametazon.

### 12.1.4.3.2 Zużycie zasobów związanych z podaniem leków

W celu ustalenia zużycia zasobów związanych z **podaniem leków** prosimy o weryfikację podanych wartości.

**Tab. 89. Dawkowanie i procedury związane z podaniem leków.**

Lek	Procedura	Odsetek chorych
lenalidomid (program lekowy)	Wizyta ambulatoryjna związana z wykonaniem programu	60%
	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	40%
	<b>łącznie</b>	100%
VMP, V, MPT,	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	5%
	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	5%
	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku	90%
	<b>łącznie</b>	100%
T lub Td	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	80%
	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	15%
	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku	5%
	<b>łącznie</b>	100%
V lub Vd	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	5%
	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	55%
	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku	40%
	<b>łącznie</b>	100%

R - Revlimid (lenalidomid); V - Velcade (bortezomib); B - bendamustyna; T - talidomid; M - melfalan; P - prednizon; d - deksametazon.

#### **12.1.4.4 Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych 3 i 4 stopnia**

W oparciu o wyniki badania klinicznego w kosztach leczenia działań niepożądanych 3 i 4 stopnia uwzględniono m.in. niedokrwistość, neutropenię, trombocytopenię, zmęczenie, astenię, zaparcia, wysypkę, zmniejszenie apetytu, ból pleców, duszność, neuropatię obwodową, leukopenię, zapalenie płuc, zaćmę i zakrzepicę żył głębokich.

Prosimy o weryfikację/modyfikację wartości domyślnych i uzupełnienie brakujących wartości poprzez podanie zużycia zasobów związanych z **leczeniem pojedynczego zdarzenia**.

**Tab. 90. Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych.**

Działanie niepożądane	Parametr	Wartości domyślne (prosimy o weryfikację)	Odszetek chorych
Neutropenia	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	2 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	50%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (S05-S07: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony)	10%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	filgrastim 5 µg/kg m.c./d przez 5 dni	30%
		amoksylicyna + kwas klawulanowy 1875 mg/d przez 7 dni	30%
		cyprofloksacyna 500 mg/d przez 10 dni	30%
Niedokrwistość	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	50%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (S05-S07: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony)	20%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	Przetoczenie KKCz 2 jednostki	20%
		darbepoetyna alfa 0,5 mg/d przez 21 dni	10%
Trombocytopenia	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	30%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (S05-S07: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony)	20%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej 2 jednostki	20%
Leukopenia/limfopenia	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	30%

Działanie niepożądane	Parametr	Wartości domyślne (prosimy o weryfikację)	Odsetek chorych
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (S05-S07: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony)	5%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	filgrastim 5 µg/kg m.c./d przez 5 dni	30%
		amoksylicyna + kwas klawulanowy 1875 mg/d przez 7 dni	30%
		cyprofloksacyna 500 mg/d przez 10 dni	30%
Zapalenie płuc	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, bo RTG płuc)	100%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (D47 Zapalenie płuc z pw i D48 Zapalenie płuc bez pw)	5%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	amoksylicyna + kwas klawulanowy 2000 mg/d przez 7 dni	90%
		cyprofloksacyna 500 mg/d przez 10 dni	60%
		cefaklor 1500 mg/d przez 7 dni	75%
		azytromycyna 1000 mg/d przez 6 dni	15%
Zmęczenie/Astenia	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	25%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe)	10%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	XX	XX
Hipokalemia	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	25%

Działanie niepożądane	Parametr	Wartości domyślne (prosimy o weryfikację)	Odsetek chorych
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe)	15%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	XX	XX
Hiperglikemia	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	25%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe)	15%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	XX	XX
Ból pleców	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	80%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (H89c Choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni)	20%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	oksykodon 5 mg co 6h przez 14 dni	50%
		paracetamol 1g co 6h przez 14 dni	50%
Duszność	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	50%
		1 (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, bo RTG klatki piersiowej)	50%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (D37 Inne choroby układu oddechowego)	10%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	amoksylicyna + kwas klawulanowy 2000 mg/d przez 7 dni	90%
		cyprofloksacyna 500 mg/d przez 10 dni	90%
		cefaklor 1500 mg/d przez 7 dni	90%
		azytromycyna 1000 mg/d przez 6 dni	90%
Neuropatia obwodowa	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	25%



Działanie niepożądane	Parametr	Wartości domyślne (prosimy o weryfikację)	Odsetek chorych
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (A 31 Choroby nerwów obwodowych)	10%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	gabapentyna 900 mg/d, ciagle	10%
		pregabalina 75 mg/d, ciagle	10%
Zaparcia	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	50%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe)	5%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	laktuloza 15 ml/d przez 2-3 miesiące	50%
Wysypka	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	25%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (S33 Choroby alergiczne > 17 r.ż.)	5%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	klindamycyna żel 1 opakowanie 300 mg przez 14 dni	25%
		doksycyklina 100 mg/d przez 14 dni	10%
		prednizon 7,5 mg/d przez 12 dni	10%
Zaćma	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	3 (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu)	20%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (B19 Usunięcie zaćmy niepowiktanej z jednoczesnym wszczepieniem soczewki)	20%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	Krople do oczu (Tropicamidum WZF 0,5%)	60%
Zakrzepica żył głębokich	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	8 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	40%
		1 (W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu)	40%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 (E55 Zakrzepica żył głębokich)	20%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	heparyna	80%

Dziękujemy za udział w ankiecie



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#10	lenalidomide [tw]	4 474
#11	revlimid [tw]	128
#12	#9 OR #10 OR #11	4 485
#13	"multiple myeloma" [mh]	40 483
#14	#8 AND #12 AND #13	48

Tab. 92. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 02.12.2016 r. (aktualizacja 23.03.2020 r.).

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	83 196
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	148 573
#3	'Cost of illness'/exp	18 791
#4	'Cost control'/exp	67 318
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 441
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	291 056
#7	'lenalidomide'/exp	18 517
#8	revlimid	1 428
#9	#7 OR #8	18 540
#10	'multiple myeloma'/exp	79 251
#11	#6 AND #9 AND #10	219

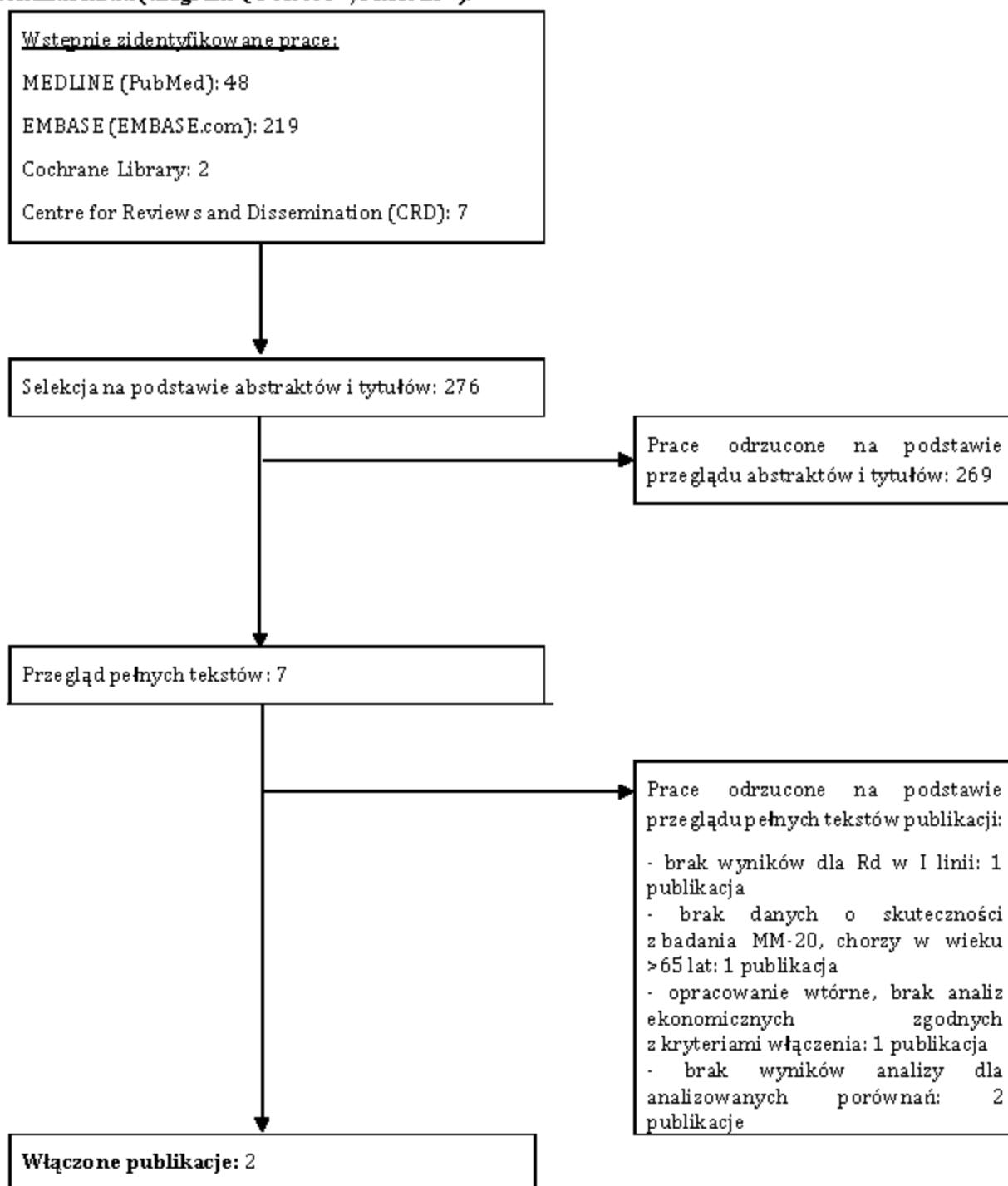
Tab. 93. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 02.12.2016 r. (aktualizacja 23.03.2020 r.).

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	10 151
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	6 700
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	573
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	421
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	795
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	36
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	10 151
#8	MeSH descriptor [lenalidomide] explode all trees	364
#9	lenalidomide	1 846
#10	revlimid	201
#11	#8 or #9 or #10	1 859
#12	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1 535
#13	#7 and #11 and #12	2

**Tab. 94. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 02.12.2016 r. (aktualizacja 23.03.2020 r.).**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(lenalidomide) OR (revlimid)	39
#2	cost*	24 376
#3	MeSH DESCRIPTOR Multiple Myeloma EXPLODE ALL TREES	180
#3	#1 AND #2 AND #3	7

Ryc. 23. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla lenalidomidu (diagram QUOROM<sup>34</sup>/PRISMA<sup>35</sup>).



**Tab. 95. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania odnalezione w wyniku przeglądu		
1	Usmani 2016	Usmani SZ, Cavenagh JD, Belch AR, Hulin C, Basu S, White D, Nooka A, Ervin-Haynes A, Yiu W, Nagarwala Y, Berger A, Pelligra CG, Guo S, Binder G, Gibson CJ, Facon T. Cost-effectiveness of lenalidomide plus dexamethasone vs. bortezomib plus melphalan and prednisone in transplant-ineligible U.S. patients with newly-diagnosed multiple myeloma. <i>J Med Econ.</i> 2016;19(3):243-58.
2	Fu 2019	Fu S, Wu CF, Wang M, Lairson DR. Cost Effectiveness of Transplant, Conventional Chemotherapy, and Novel Agents in Multiple Myeloma: A Systematic Review. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2019 Aug 7. doi: 10.1007/s40273-019-00828-y. [Epub ahead of print]

**Tab. 96. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Blommestein HM, Verelst SG, de Groot S, Huijgens PC, Sonneveld P, Uyl-de Groot CA. A cost-effectiveness analysis of real-world treatment for elderly patients with multiple myeloma using a full disease model. <i>Eur J Haematol.</i> 2016 Feb;96(2):198-208.	brak wyników dla Rd w I linii
2	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. <i>Oncologist.</i> 2013;18(1):27-36.	brak danych o skuteczności z badania MM-20, chorzy w wieku >65 lat.
3	Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S. Systematic review of the economic evaluations of novel therapeutic agents in multiple myeloma: what is the reporting quality? <i>J Clin Pharm Ther.</i> 2016 Apr;41(2):189-97	opracowanie wtórne, brak analiz ekonomicznych zgodnych z kryteriami włączenia
4	Lu J, Chen W. Cost-effectiveness of lenalidomide plus low-dose dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma patients ineligible for stem cell transplantation in China. <i>J Comp Eff Res.</i> 2019 Jun 24. doi: 10.2217/ce-2019-0052. [Epub ahead of print]	brak wyników analizy dla analizowanych porównań
5	Schey S, Montero LFC, Stengel-Tosetti C, Gibson CJ, Dhanasiri S. The Cost Impact of Lenalidomide for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the EU5. <i>Oncol Ther.</i> 2017;5(1):31-40.	brak wyników analizy dla analizowanych porównań

## 12.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 23.03.2020 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████ i ██████████).

**Tab. 97. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów z drowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 05.12.2016 r. (aktualizacja 23.03.2020 r.).**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life [tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	521 669
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	26 895
#3	multiple myeloma [mh]	40 483
#4	#1 AND #2 AND #3	9

**Tab. 98. Strategia wyszukiwania badań do tyczących użyteczności stanów z zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com) do dnia 05.12.2016 r. (aktualizacja 23.03.2020 r.).**

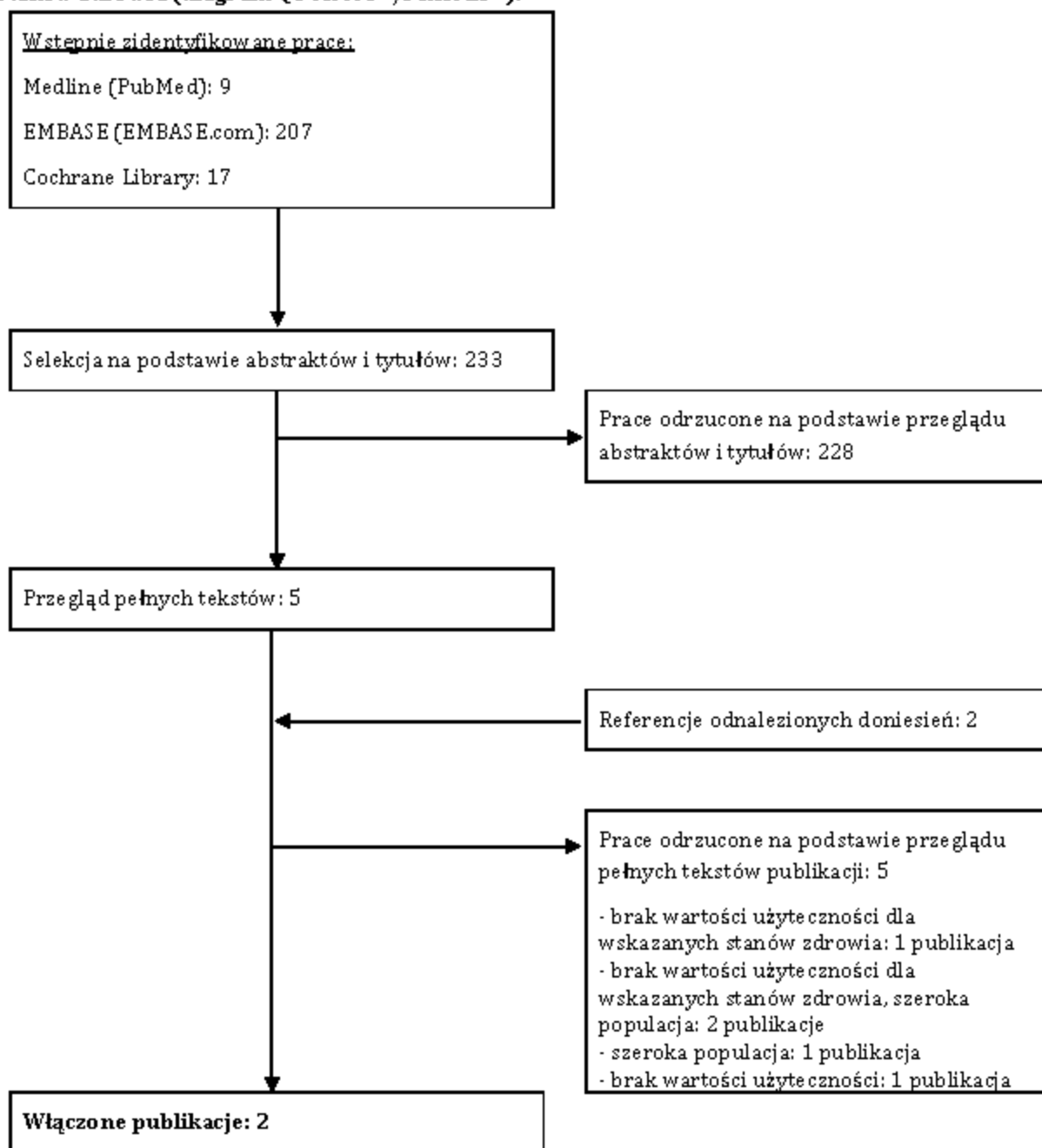
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life'/exp OR qol OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly'/exp OR 'health related quality of life'/exp OR hrqol OR 'health gain'	756 679
#2	euroqol OR 'eq 5d' OR 'short form 36'/exp OR 'sf 36'/exp OR 'short form 6d' OR 'sf 6d' OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'rating scale' OR 'health utilityindex' OR 'health utilities index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qwb	549 866
#3	cccc	79 251
#4	#1 AND #2 AND #3	207

**Tab. 99. Strategia wyszukiwania badań do tyczących użyteczności stanów z zdrowia w systemie bazy The Cochrane Library do dnia 05.12.2016 r. (aktualizacja 23.03.2020 r.).**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutility* OR 'quality of life' OR QoL OR 'quality adjusted life year' OR QALY OR 'health related quality of life' OR HRQoL OR 'health gain'	131 770
#2	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 'rating scale' OR 'Health Utilit* Index' OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR 'quality of well being' OR QWB	80 458
#3	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1 535
#4	#1 AND #2 AND #3	17



Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań do dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM<sup>34</sup>/PRISMA<sup>35</sup>).



**Tab. 100. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania odnalezione w wyniku przeglądu		
1	Usmani 2016	Usmani SZ, Cavenagh JD, Belch AR, Hulin C, Basu S, White D, Nooka A, Ervin-Haynes A, Yiu W, Nagarwala Y, Berger A, Pelligra CG, Guo S, Binder G, Gibson CJ, Facon T. Cost-effectiveness of lenalidomide plus dexamethasone vs. bortezomib plus melphalan and prednisone in transplant-ineligible U.S. patients with newly-diagnosed multiple myeloma. <i>J Med Econ.</i> 2016;19(3):243-58.
2	Picot 2011	Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2011;15:1-204.

**Tab. 101. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Blommestein HM, Verelst SG, de Groot S, Huijgens PC, Sonneveld P, Uyl-de Groot CA. A cost-effectiveness analysis of realworld treatment for elderly patients with multiple myeloma using a full disease model. <i>Eur J Haematol</i> 2016;96:198-208.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
2	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. <i>Oncologist.</i> 2013;18(1):27-36.	brak wartości użyteczności
3	Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD, Jordan K, Kyriakou C, Ishak J, Davies FE. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2014 Mar 11;12:35.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia, szeroka populacja
4	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 Oct;87(4):330-7.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia, szeroka populacja
5	Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, Higginson IJ. 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.	szeroka populacja

## 12.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>2</sup>

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:	
a) analizę podstawową,	7.1.1, 7.2.1, 8.1.1, 8.2.1	tak
b) analizę wrażliwości,	6.5, 0, 7.1.3, 7.2.2, 7.2.3, 8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3	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, 12.2	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:	
zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	7, 8	tak
oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	7, 8	tak
oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	7, 8	tak
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	7, 8	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, 8	tak
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 prognozy,	7.1.4, 7.2.4, 8.1.4, 8.2.4	tak
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.3.12	tak
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3, 4, 6, 6.3.12	tak

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie w wszystkich kalkuacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkuacji 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
5 Czy jeżeli wnioskowane w warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkuacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	[REDACTED]
6 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.		
Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
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,	-	nie dotyczy
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;	-	nie dotyczy
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?	-	nie dotyczy

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?	6.3.10.6, 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, 12.3	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 w wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	0, 7.1.3, 7.2.2, 7.2.3	tak
10 Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3, 7, 8	tak
z perspektywy w spółnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3, 7, 8	tak
11 Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
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?	12.2, 12.3	tak
Ogólne adnotacje		
13 Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jej jednoznaczny identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO. ....	16
.....	18
.....	19
Tab. 4. Analiza skuteczności w badaniu FIRST (MM-020): Rd vs MPT. Porównanie wyników dla różnych okresów obserwacji. ....	23
Tab. 5 Kluczowe cechy analizy ekonomicznej.....	26
Tab. 6 Wartości AIC i BIC dla rozkładów dopasowywanych do ramienia Rd – PFS.....	28
Tab. 7 Parametry rozkładów par ametrycznych dla krzywych PFS. ....	30
Tab. 8 Macierz kowariancji dopasowania Weibulla dla PFS Rd. ....	30
Tab. 9 Parametry rozkładów par ametrycznych dla krzywych PFS. ....	31
Tab. 10 Macierz kowariancji dopasowania Weibulla dla PFS dla Rd. ....	32
Tab. 11 Wartości AIC i BIC dla rozkładów dostosowanych w ramieniu Rd – OS. ....	33
Tab. 12 Parametry rozkładów parametrycznych dla krzywej OS dla Rd.....	34
Tab. 13 Macierz kowariancji dopasowania Weibulla dla krzywej OS dla Rd.....	34
Tab. 14 Macierz kowariancji dopasowania Gompertza dla krzywej OS dla Rd.....	35
Tab. 15 Wartości AIC i BIC dla krzywych rozkładów.....	37
Tab. 16 Parametry rozkładów parametrycznych dla krzywej.....	38
Tab. 17 Średnie początkowe wyniki HRQoL (SD) pacjentów w badaniach. ....	44
Tab. 18 Wyniki regresyjnego modelu efektów losowych użyteczności (pacjenci jako efekt losowy) – progresja.....	45
Tab. 19 Wyniki regresyjnego modelu efektów losowych użyteczności (pacjenci jako efekt losowy) – progresja i leczenie.....	46
Tab. 20 Kwartyłe czasu i wykres punktowy czasu (tygodnie) w zależności od użyteczności. ....	46
Tab. 21 Wyniki użyteczności modelu regresji efektów mieszanych (pacjenci jako efekt mieszany) – kwartyłe czasu (kategoryczny) + leczenie + (kwartyłe czasu (kategoryczny)*leczenie) (interakcja) .....	47
Tab. 22 Wartości użyteczności VMP w stosunku do stanu początkowego w czasie.....	48
Tab. 23 Roczne częstości zdarzeń niepożądanych występujących u >5% pacjentów: Rd, VMP (analiza podstawowa), MPT (analiza wrażliwości). ....	50
Tab. 24 Podstawowa charakterystyka pacjentów.....	52
Tab. 25 Koszty leków w terapii pierwszej linii i profilaktyce.....	55
Tab. 26 Koszty leków w terapiach kolejnych linii.*** .....	57
Tab. 27. Średnie względne intensywności dawki przyjęte w analizie dla terapii stosowanych w I linii – analiza podstawowa. ....	59
Tab. 28. Koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją (PLN/12 mies.). ....	60
Tab. 29. Koszty podania leków I, II i III linii (PLN/dzień). ....	61
Tab. 30. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, które obserwowano w badaniach u co najmniej 5% pacjentów (PLN/zdarzenie). ....	61
Tab. 31 Czasy trwania leczenia po progresji. ....	63
Tab. 32. Podsumowanie parametrów klinicznych. ....	65
Tab. 33. Podsumowanie parametrów kosztowych. ....	66
Tab. 34. Mediana PFS (mies.), oszacowane w modelu w porównaniu z raportowanymi wartościami z badań klinicznych. ....	68

Tab. 35. 4-letnie OS (%) i mediana OS (mies.) oszacowane w modelu, w porównaniu z raportowanymi wartościami.....	69
Tab. 36. Użyteczności stanów zdrowia w szpiczaku plazmocytowym oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	74
Tab. 37. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	76
Tab. 38. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.....	78
Tab. 39. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.....	80
Tab. 40. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy NFZ.....	81
Tab. 41. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ.....	81
Tab. 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.....	81
Tab. 43. Wyniki kliniczne - Rd vs MPT.....	82
Tab. 44. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - Rd vs MPT.....	82
Tab. 45. Wyniki kliniczne - Rd vs VTD.....	82
Tab. 46. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - Rd vs VTD.....	82
Tab. 47. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ.....	83
Tab. 48. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ - dla progu 147 024 PLN/QALY.....	85
Tab. 49. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.....	86
Tab. 50. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.....	86
Tab. 51. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.....	86
Tab. 52. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.....	87
Tab. 53. Wyniki kliniczne - Rd vs MPT.....	87
Tab. 54. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - Rd vs MPT.....	87
Tab. 55. Wyniki kliniczne - Rd vs VTD.....	88
Tab. 56. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - Rd vs VTD.....	88
Tab. 57. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ i chorego.....	88
Tab. 58. Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - dla progu 147 024 PLN/QALY.....	91
Tab. 59. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.....	92
Tab. 60. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy NFZ.....	93
Tab. 61. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ.....	93
Tab. 62. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.....	93
Tab. 63. Wyniki kliniczne - Rd vs MPT.....	94
Tab. 64. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - Rd vs MPT.....	94
Tab. 65. Wyniki kliniczne - Rd vs VTD.....	94
Tab. 66. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - Rd vs VTD.....	94
Tab. 67. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ.....	95
Tab. 68. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ - dla progu 147 024 PLN/QALY.....	97
Tab. 69. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.....	98
Tab. 70. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.....	98

Tab. 71. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.....	98
Tab. 72. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.....	99
Tab. 73. Wyniki kliniczne - Rd vs MPT.....	99
Tab. 74. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - Rd vs MPT.....	99
Tab. 75. Wyniki kliniczne - Rd vs VTD.....	100
Tab. 76. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - Rd vs VTD.....	100
Tab. 77. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ i chorego.....	100
Tab. 78. Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - dla progu 147 024 PLN/QALY.....	103
Tab. 79. Analiza skuteczności w badaniu FIRST: Rd vs MPT. Porównanie wyników w subpopulacjach.....	104
Tab. 80. Aktualna praktyka kliniczna - struktura rynku.....	115
Tab. 81. Oszacowanie POTENCJALNEJ populacji dla lenalidomidu stosowanego w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych szpiku ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym bez ciężkiej niewydolności nerek.....	115
Tab. 82. Struktura stosowanego aktywnego leczenia II linii u chorych ze szpiczakiem mnogim - przejmowanie proporcjonalne.....	117
Tab. 83. Struktura stosowanego aktywnego leczenia II linii u chorych ze szpiczakiem mnogim - nowa struktura rynku w przypadku nieproporcjonalnego przejmowania runku przez lenalidomid.....	117
Tab. 84. Badania wykonywane u chorego w trakcie leczenia II linii (tj. w trakcie aktywnego leczenia LEN+DEX, VMP lub MPT) w okresie 12 miesięcy.....	119
Tab. 85. Badania wykonywane u chorego w okresie po progresji choroby (w trakcie leczenia kolejnych linii; niezależnie od stosowanego schematu) w okresie 12 miesięcy.....	120
Tab. 86. Przewidywane schematy stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po LEN+DEX (Rd) w I linii.....	121
Tab. 87. Schematy stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po VMP w I linii.....	122
Tab. 88. Schematy stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po MPT w I linii.....	123
Tab. 89. Dawkowanie i procedury związane z podaniem leków.....	124
Tab. 90. Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych.....	126
Tab. 91. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.12.2016 r. (aktualizacja 23.03.2020 r.).....	130
Tab. 92. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 02.12.2016 r. (aktualizacja 23.03.2020 r.).....	131
Tab. 93. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 02.12.2016 r. (aktualizacja 23.03.2020 r.).....	131
Tab. 94. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 02.12.2016 r. (aktualizacja 23.03.2020 r.).....	132
Tab. 95. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.....	134
Tab. 96. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.....	134
Tab. 97. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 05.12.2016 r. (aktualizacja 23.03.2020 r.).....	135



Tab. 98. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com) do dnia 05.12.2016 r. (aktualizacja 23.03.2020 r.). .....	136
Tab. 99. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 05.12.2016 r. (aktualizacja 23.03.2020 r.). .....	136
Tab. 100. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. ....	138
Tab. 101. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. ...	138

## Spis rycin

Ryc. 1 Podział przeżycia kohorty (w celach ilustracyjnych).....	25
Ryc. 2 Obserwowane i dopasowywane krzywe PFS dla ramienia Rd.....	29
Ryc. 3 Log-skumulowany (ang. <i>log-cumulative</i> ) wykres ryzyka obserwowanych PFS dla ramienia Rd z badania MM-020.....	30
Ryc. 4 Log-skumulowany (ang. <i>log-cumulative</i> ) wykres ryzyka obserwowanych danych PFS dla ramienia MPT z badania MM-020 trial.....	31
Ryc. 5 Log-skumulowany (ang. <i>log-cumulative</i> ) wykresy ryzyka obserwowanych danych OS dla Rd i MPT.....	32
Ryc. 6 Obserwowane i dostosowywane krzywe OS dla ramienia Rd.....	34
Ryc. 7 Obserwowane i dostosowywane krzywe leczenia zakończonego niepowodzeniem dla ramienia Rd.....	38
Ryc. 8 Szacowane krzywe terapii zakończonych niepowodzeniem i wolnych od progresji dla leczenia VMP (przedstawiono jedynie do 54 tygodnia).....	39
Ryc. 9 Szacowane proporcje wciąż leczonych pacjentów.....	39
Ryc. 10. Rozkłady leczenia po progresji dla ramienia Rd.....	41
Ryc. 11 Rozkłady leczenia po progresji dla VMP (analiza podstawowa).....	42
Ryc. 12 Rozkłady leczenia po progresji dla MPT (analiza wrażliwości).....	43
Ryc. 13 PFS dla VMP obserwowane w bazie HMRN versus dane PFS użyte w modelu.....	69
Ryc. 14 OS dla VMP obserwowane w bazie HMRN versus dane OS użyte w modelu.....	70
Ryc. 15. Wykres <i>scatter plot</i> : Rd vs VMP. Analiza z perspektywy NFZ.....	83
Ryc. 16. Krzywa akceptowalności: Rd vs VMP. Analiza z perspektywy NFZ.....	84
Ryc. 17. Wykres <i>scatter plot</i> : Rd vs VMP. Analiza z perspektywy NFZ i chorego.....	89
Ryc. 18. Krzywa akceptowalności: Rd vs VMP. Analiza z perspektywy NFZ i chorego.....	89
Ryc. 19. Wykres <i>scatter plot</i> : Rd vs VMP. Analiza z perspektywy NFZ.....	95
Ryc. 20. Krzywa akceptowalności: Rd vs VMP. Analiza z perspektywy NFZ.....	96
Ryc. 21. Wykres <i>scatter plot</i> : Rd vs VMP. Analiza z perspektywy NFZ i chorego.....	101
Ryc. 22. Krzywa akceptowalności: Rd vs VMP. Analiza z perspektywy NFZ i chorego.....	101
Ryc. 23. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla lenalidomidu (diagram QUOROM <sup>34</sup> /PRISMA <sup>35</sup> ).....	133
Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM <sup>34</sup> /PRISMA <sup>35</sup> ).....	137

## Piśmiennictwo

<sup>1</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

<sup>2</sup> 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 spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<sup>3</sup> ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, marzec 2020.

<sup>4</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> [dostęp 18.03.2020 r.]

<sup>5</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)

<sup>6</sup> ██████████. Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza kliniczna. Warszawa, marzec 2020.

<sup>7</sup> Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15:1-204.

<sup>8</sup> Rickert JB, Hornberger J, Dhawan R et al. The cost-effectiveness of bortezomib for relapsed/refractory multiple myeloma in Sweden. *Value Health* 2009;12:A45.

<sup>9</sup> Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Galdes C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, de la Rubia J, Qiu L, White DJ, Binder D, Anderson K, Fermand JP, Moreau P, Attal M, Knight R, Chen G, Van Oostendorp J, Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T; FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):906-17.

<sup>10</sup> Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, Essell J, Gaffar Y, Warr T, Neuwirth R, Zhu Y, Elliott J, Esseltine DL, Niculescu L, Reeves J. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33(33):3921-9.

<sup>11</sup> Liu X, Chen J, He YA, Meng X, Li K, He CK, Liu S. Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther*. 2016 Dec 22;10:121-128.

<sup>12</sup> Latimer N. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Report by the decision support unit, June 2011 (last updated March 2013). Available from: <http://nice.dsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf> [dostęp 20.03.2020 r.]

<sup>13</sup> Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC, Arnulf B, Canepa L, Fragasso A, Leyvraz S, Langer C, Ezaydi Y, Vogl DT, Giraldo-Castellano P, Yoon SS, Zarnitsky C, Escoffre-Barbe M, Lemieux B, Song K, Bahlis NJ, Guo S, Monzini MS, Ervin-Haynes, Houck V, Facon T. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed

multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica*. 2015 Jun;100(6):826-33.

<sup>14</sup> Delforge M, Dhawan R, Robinson D, Jr. et al. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial. *Eur J Haematol* 2012;89:16-27.

<sup>15</sup> Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:35.

<sup>16</sup> Mateos MV, Richardson PG, Schlag R et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2259-66.

<sup>17</sup> <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych-c90/> [dostęp 20.03.2020 r.]

<sup>18</sup> Uchwała Nr 36/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2019 r.. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-36-2019iii,6520.html> [dostęp 20.03.2020 r.]

<sup>19</sup> Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7613.html> [dostęp 20.03.2020 r.]

<sup>20</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp 20.03.2020 r.]

<sup>21</sup> Indeks leków Medycyny Praktycznej. <http://indeks.mp.pl/> [dostęp 20.03.2020 r.]

<sup>22</sup> Stadtmayer EA, Weber DM, Niesvizky R, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *European journal of haematology*. 2009; 82: 426-32.

<sup>23</sup> Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2005; 352: 2487-98.

<sup>24</sup> Dmoszyńska Anna. Realistyczny algorytm diagnostyki i leczenia szpiczaka plazmocytozy W POLSCE, 2009. [https://hematoonkologia.pl/upload/realistyczny\\_algorytm\\_diagnostyki.pdf](https://hematoonkologia.pl/upload/realistyczny_algorytm_diagnostyki.pdf) [dostęp 20.03.2020 r.]

<sup>25</sup> Hus I, Mańko J. Bendamustyna w leczeniu opornych postaci szpiczaka mnogiego. 2008. <http://szpiczak.org.pl/userfiles/file/Prezentacja%20Iwona%20Hus%20Joanna%20Manko.pdf> [dostęp 20.03.2020 r.]

<sup>26</sup> NHS 2014, <http://www.swscn.org.uk/wp/wp-content/uploads/2014/12/BTD.pdf> [dostęp 20.03.2020 r.]

<sup>27</sup> Kropff M, Baylon HG, Hillengass J et al. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* 2012;97:784-91.

<sup>28</sup> Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-42.

<sup>29</sup> Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32.

<sup>30</sup> Michael M, Bruns I, Bolke E, et al. Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *European journal of medical research*. 2010; 15: 13-9.

<sup>31</sup> San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Moreau P, Banos A, Oriol A, Garderet L, Cavo M, Ivanova V, Alegre A, Martinez-Lopez J, Chen C, Renner C, Bahlis NJ, Yu X, Teasdale T, Stermas L, Jacques C, Zaki MH, Dimopoulos MA. Impact of prior treatment and depth of response on survival 148/149

in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2015 Oct;100(10):1334-9.

<sup>32</sup> Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schechter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P; CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):754-66.

<sup>33</sup> San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.

<sup>34</sup> 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.

<sup>35</sup> 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.

<sup>36</sup> Usmani SZ, Cavenagh JD, Belch AR, Hulin C, Basu S, White D, Nooka A, Ervin-Haynes A, Yiu W, Nagarwala Y, Berger A, Pelligra CG, Guo S, Binder G, Gibson CJ, Facon T. Cost-effectiveness of lenalidomide plus dexamethasone vs. bortezomib plus melphalan and prednisone in transplant-ineligible U.S. patients with newly-diagnosed multiple myeloma. *J Med Econ*. 2016;19(3):243-58.

<sup>37</sup> Fu S, Wu CF, Wang M, Lairson DR. Cost Effectiveness of Transplant, Conventional Chemotherapy, and Novel Agents in Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2019 Aug 7. doi: 10.1007/s40273-019-00828-y. [Epub ahead of print]

<sup>38</sup> Gulbrandsen N, Hjermstad MJ, Wisloff F, Nordic Myeloma Study Group. Interpretation of quality of life scores in multiple myeloma by comparison with a reference population and assessment of the clinical importance of score differences. *Eur J Haematol* 2004;72:172-80.

<sup>39</sup> McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. *Value Health* 2009;12:167-71.

<sup>40</sup> Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia\\_komunikat.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf) [dostęp 20.03.2020 r.]

<sup>41</sup> Liu X, Chen J, He YA, Meng X, Li K, He CK, Liu S. Comparing efficacy and survivals of initial treatments for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther*. 2016 Dec 22;10:121-128.

<sup>42</sup> Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan CDF, Sosnoski M, Morais VD, Falcetta FS, Ribeiro MR, Salazar AP, Ribeiro RA. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Nov;143:102-116.

<sup>43</sup> Zarządzenia Prezesa NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [20.03.2020 r.]

<sup>44</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20180000469/O/D20180469.pdf> [dostęp 20.03.2020 r.]

<sup>45</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <https://www.sign.ac.uk/search-filters.html> [dostęp 20.03.2020 r.]

<sup>46</sup> Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S. Systematic review of the economic evaluations of novel therapeutic agents in multiple myeloma: what is the reporting quality? *J Clin Pharm Ther*. 2016 Apr;41(2):189-97.