

**Lenalidomid (Revlimid®)  
w skojarzeniu z bortezomibem  
i deksametazonem w leczeniu  
dorostych chorych z nieleczonym  
uprzednio szpiczakiem  
plazmocytowym, którzy nie  
kwalifikują się do przeszczepu**

**Analiza ekonomiczna**

Warszawa, 2020



#### **Autorzy**

[Redacted]

#### **Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

#### **Konflikt interesów**

Opacowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Celgene Sp. z o.o.

#### **Zamawiający**

[Redacted]



## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozym, 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 (MMP).

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

### Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę Celgene. Model jest skroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego Amaris. 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, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych i koszty opieki końca życia.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z badania SWOG S0777 porównującego lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVD) z terapią lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. Wnioskowana populacja obejmuje chorych którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE), a zatem populację węższą niż populacja badania SWOG S0777.

Badanie dla analizowanego głównego komparatora uwzględnionego w modelu (badanie VISTA) obejmuje populację chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE). Pomimo dostępnych danych badania SWOG S0777 w zakresie skuteczności dla subpopulacji chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE) oraz subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu, analizę podstawową przeprowadzono dla populacji ITT badania SWOG S0777. Tym samym wyniki kliniczne mają zachowany losowy rozkład czynników zaktócających i dają możliwość jednoznacznego wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia lenalidomidem. W analizie wrażliwości uwzględniono subpopulację TNE z cenzorowaniem przeszczepu z badania SWOG S0777, z uwagi na lepsze dopasowania do populacji uwzględnionej w badaniu dla komparatora. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono także subpopulację TNE.

### 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 (w badaniu klinicznym dla lenalidomidu 43% chorych miało więcej niż 75 lat).

W modelu przyjęto 25-letni horyzont czasowy, który ze względu na charakter schorzenia odpowiada dożywniemu horyzontowi czasowemu (w modelu <1% chorych dożywa 25 lat). Długość cyklu wynosi 1 tydzień.

Dane dotyczące rozkładów 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 IV 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 luty 2020 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, tj.: z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSS z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.



W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deteministyczną 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 z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ:



[Redacted text block]

## Wnioski

Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest schematem leczenia, który przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia o ponad 2 lata oraz poprawy jakości życia. Wyniki analiz wskazują na ograniczoną kosztową efektywność lenalidomidu w porównaniu z najczęściej stosowanym schematem leczenia (MMP) w populacji dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, [Redacted text]

[Redacted text block]

Przy czym należy podkreślić, że w porównaniu z większością nowoczesnych terapii w onkologii, nieznaczne przekroczenie progu opłacalności wskazuje na ekonomiczne preferencje w finansowaniu analizowanej technologii.

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 dla terapii stosowanych w nowotworach współczynniki kosztowej efektywności są przeważnie wysokie, terapia może być uznana za kosztowo efektywną przy nieznacznie wyższej skłonności do zapłaty za oferowane korzyści kliniczne.

## Słowa kluczowe

lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, szpiczak plazmocytowy, analiza kosztów-użyteczności



## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>5</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>8</b>
<b>Spis treści</b> .....	<b>9</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>11</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>12</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny</b> .....	<b>14</b>
<b>3 Perspektywa</b> .....	<b>17</b>
<b>4 Horyzont czasowy</b> .....	<b>18</b>
<b>5 Technika analityczna</b> .....	<b>19</b>
<b>6 Model</b> .....	<b>20</b>
6.1 Strategia analityczna .....	20
6.2 Opis modelu .....	21
6.3 Struktura i parametry modelu .....	21
6.3.1 Populacja .....	23
6.3.2 Skuteczność .....	28
6.3.3 Rozkłady leczenia po progresji .....	44
6.3.4 Użyteczności stanów zdrowia .....	47
6.3.5 Parametry kosztowe .....	49
6.3.6 Dyskontowanie .....	66
6.3.7 Podsumowanie założeń i parametrów modelu .....	67
6.4 Walidacja modelu .....	71
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 .....	78
<b>7 Wyniki analizy z RSS</b> .....	<b>79</b>
7.1 Perspektywa NFZ .....	79
7.1.1 Analiza podstawowa .....	79
7.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości .....	80

7.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	81
7.1.4	Analiza progowa.....	83
7.2	Perspektywa wspólna.....	86
7.2.1	Analiza podstawowa.....	86
7.2.2	Deternistyczna analiza wrażliwości.....	86
7.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	88
7.2.4	Analiza progowa.....	90
<b>8</b>	<b>Wyniki analizy bez RSS.....</b>	<b>93</b>
8.1	Perspektywa NFZ.....	93
8.1.1	Analiza podstawowa.....	93
8.1.2	Deternistyczna analiza wrażliwości.....	94
8.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	95
8.1.4	Analiza progowa.....	97
8.2	Perspektywa wspólna.....	100
8.2.1	Analiza podstawowa.....	100
8.2.2	Deternistyczna analiza wrażliwości.....	100
8.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	102
8.2.4	Analiza progowa.....	104
<b>9</b>	<b>Ograniczenia i dyskusja.....</b>	<b>107</b>
<b>10</b>	<b>Wyniki końcowe.....</b>	<b>111</b>
<b>11</b>	<b>Podsumowanie i wnioski końcowe.....</b>	<b>114</b>
<b>12</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>116</b>
12.1	Treść ankiety - część dotycząca zużycia zasobów.....	116
12.1.1	Określenie częstości stosowania schematów w I linii leczenia szpiczaka mnogiego 117	
12.1.2	Oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	117
12.1.3	Zmiana praktyki klinicznej.....	119
12.1.4	Badanie zużycia zasobów.....	120
12.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	133
12.3	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	138
12.4	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	141
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>144</b>
	<b>Spis rycin.....</b>	<b>148</b>
	<b>Piśmiennictwo.....</b>	<b>150</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> )
BTd	schemat leczenia: bendamustyna, talidomid, deksametazon
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> )
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CrI	przedział wiarygodności (ang. <i>credible 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> )
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> )
PPLY	lata życia po progresji (ang. <i>post progression life years</i> )
Rd	lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
RDI	średnia względna intensywność dawkowania (ang. <i>relative dose intensities</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
T/Td	schemat leczenia: talidomid w monoterapii lub w połączeniu z deksametazonem
TNE	chorzy niekwalifikujący się do przeszczepu komórek macierzystych (ang. <i>transplant ineligible</i> )
TTF	czas do niepowodzenia 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-żyteczności stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Rvd), 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-żyteczności stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem 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.

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie i 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 bortezomibem i deksametazonem (Rvd)
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	<ul style="list-style-type: none"><li>• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</li><li>• perspektywa wspólna NFZ i pacjenta</li></ul>
horizont czasowy	dożywotni
parametry	<ul style="list-style-type: none"><li>• skuteczność i zdarzenia niepożądane: na podstawie badania klinicznego</li><li>• użyteczność stanów zdrowia: na podstawie badania klinicznego</li><li>• koszty: bezpośrednio koszty medyczne ustalone w badaniu kosztowym</li></ul>

Lena i domid (Revimid®) w skojarzeniu z bortezomi bami i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytowym (CD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

Kryterium	Charakterystyka
wyniki (D)	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 plazmocytowego (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.

**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. Lek dostępny 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).**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Lena i domid (Revimid®) w skojarzeniu z bortezomi bami i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym uprzednio szpikiem plazmocytowym (CD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Lena i domid (Revimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytowym (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna



[Redacted text block]

[Large 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 skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (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 bezpośrednie 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 w badaniu klinicznym dla lenalidomidu wynosiła 62,5 roku), 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 szpiczaka mnogiego. 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 przyjęto 25-letni horyzont czasowy.

Ten horyzont czasowy zastosowano w modelu opartym na rozważeniu, że mediana wieku w momencie włączenia wynosiła 62,5 roku, a większość pacjentów przejdzie do stanu zdrowia po śmierci w tym czasie na podstawie ekstrapolacji danych klinicznych. Zostało to przyjęte, aby uchwycić pełny wpływ leczenia na zdrowie i wyniki finansowe w naturalnym przebiegu szpiczaka, i jest to zgodne z wcześniejszymi wnioskami HTA zidentyfikowanymi u pacjentów z NDMM (czas życia od 20-30 lat). Ponieważ wynikiem zainteresowania jest przetrwanie, horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby uchwycić wszystkie istotne różnice w przyszłych kosztach i wynikach rozważanych alternatyw. W tym kontekście nie jest celem ani praktyką, aby horyzont czasowy reprezentował średnią oczekiwaną długość życia.

W niniejszej analizie, maksymalny horyzont czasowy w jakim pacjent mógł przeżyć wynosił w przybliżeniu 25 lat, czyli był podobny do horyzontów czasowych wykorzystanych w innych modelach ekonomicznych oceniających użyteczność kosztową terapii w szpiczaku plazmocytowym.<sup>7,8</sup> Należy wziąć pod uwagę, że średnia liczba lat życia szacowana w modelu wynosi od 4,43 do 6,70 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 przeżycia całkowitego na podstawie badania rejestracyjnego SWOG S0777 (Durie 2017).<sup>9</sup>

Obecna analiza ekonomiczna została przygotowana w oparciu o analizę wyników PFS z tego badania z datą ocięcia 1 grudnia 2016 r. (mediana okresu obserwacji 55 mies.). Należy zaznaczyć jednak, że najnowsze dostępne wyniki badania SWOG S0777 (Durie 2020; mediana okresu obserwacji 84 mies.<sup>10</sup>) są zbliżone do obserwowanych dla daty odcięcia 1 grudnia 2016 r.

**Tab. 4. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777: Rvd vs Rd. Porównanie wyników dla różnych okresów obserwacji.**

Punkt końcowy	N/N	Rvd, mies., mediana [95% CI]	Rd, mies., mediana [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby</b>						
PFS po 55 mies.	242/229	43 [39; 52]	30 [25; 39]	bd	0,712 [0,560; 0,906]	0,0018*
PFS po 84 mies.	235/225	41 [33; 51]**	29 [24; 37]**	bd	0,742 [0,594; 0,928]	0,003
<b>Przeżycie całkowite</b>						
PFS po 55 mies.	242/229	75 [65; nie osiągnięto]	64 [56; nie osiągnięto]	bd	0,709 [0,524; 0,959]	0,0125**
PFS po 84 mies.	235/225	nie osiągnięto	69 [58; 86]**	bs	0,709 [0,543; 0,926]	0,0114

\*two-sided p=0,0037; \*\*two-sided p=0,0250; \*\*\*w publikacji Durie 2020 nie zdefiniowano wartości podanych w nawiasach kwadratowych, przyjęto, że są to 95% przedziały ufności, analogicznie jak w publikacji Durie 2017.

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu ze stosowaniem schematu VMP w populacji dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.

### 6.1 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model udostępniony przez Wnioskodawcę. Model opracowany przez firmę Amaris na zlecenie Celgene miał na celu porównanie Rvd i VMP (analiza podstawowa) wśród pacjentów z nowo rozpoznany m 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 w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, VMP, MPT, VTD, kolejnych etapów terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych, profilaktyki oraz monitorowania choroby w stanie przed progresją i po

progresji choroby, przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych i opieki końca życia.

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 SWOG S0777. Wykorzystano przy tym krzywe przeżycia, 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

Na etapie projektowania modelu celem było opracowanie struktury, która uwzględni wszystkie istotne zdarzenia kliniczne w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego. Metodę modelowania opisaną w poniższych sekcjach opracowano w celu odzwierciedlenia kluczowych aspektów nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, które określają wyniki zdrowotne pacjentów i wpływają na wybory terapeutyczne w praktyce klinicznej. W związku z tym za konieczne uznano opracowanie struktury modelu, która pozwoliłaby na uchwycenie kosztów i wyników zdrowotnych kolejnych linii terapii po nawrocie lub progresji choroby.

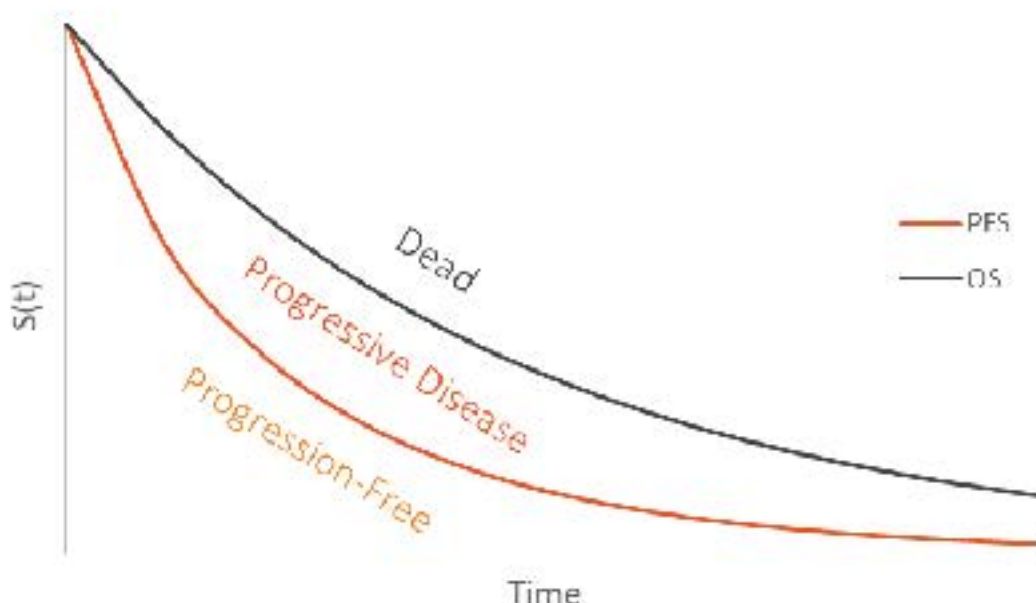
Na podstawie wyników przeglądu analiz HTA dotyczących leczenia szpiczaka mnogiego i po uwzględnieniu ścieżki terapeutycznej, jako odpowiednią strukturę modelu wybrano model podzielonego przeżycia (*partitioned survival model*), który jest często stosowany do modelowania przebiegu szpiczaka plazmocytoowego.

W modelu uwzględniono trzy stany zdrowia:

- przed progresją choroby (ang. *pre-progression*);
- po progresji choroby (ang. *post-progression*);
- zgon (*death*).

Cechą charakterystyczną modelu podzielonego przeżycia jest brak konieczności obliczania prawdopodobieństw przejść między stanami, a rozkład kohorty w poszczególnych stanach jest wyznaczany bezpośrednio w oparciu o przebieg funkcji przeżycia. Strukturę modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

Ryc. 1. Struktura modelu.



Model podzielonego przeżycia wybrano również ze względu na jego związek z istotnymi punktami końcowymi w ocenie terapii szpiczaka plazmocytowego: przeżyciem całkowitym (ang. *overall survival*, OS) i przeżyciem wolnym od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS). Lata życia wolne od progresji (ang. *progression-free life years*, PFLYs), lata życia po progresji (ang. *post-progression life years*, PPLY) i QALY zgromadzono w stanach przed progresją choroby i po progresji choroby, korzystając z użyteczności specyficznych dla terapii i stanu.

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	Horizont czasowy dożywotni
2	Dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych
3	Długość cyklu 7 dni
4	Populacja: ITT (subpopulacje TNE i TNE z cenzorowaniem przeszczepu uwzględniono w ramach analizy wrażliwości)
5	Komparatory WMP (analiza podstawowa), MPT i VTD (analiza wrażliwości)
6	Model dopasowania krzywej PFS Weibulla
7	Model dopasowania krzywej OS Gomperta
8	Model dopasowania krzywej TTF Weibulla



Lp.	Założenie analizy
9	Rozkład leczenia po progresji oszacowany przez 7 polskich ekspertów
10	Użyteczności EQ-5D dla MM-020
11	Koszty leków - względna intensywność dawki zastosowana dla terapii stosowanych w I, II i III linii; w przypadku braku danych przyjęto 100%
12	Koszty leków - koszty podania na podstawie opinii 7 polskich ekspertów
13	Uwzględnione zdarzenia niepożądane zdarzenia o nasileniu w stopniu 3-4 występujące u > 5% włączonych pacjentów z któregośkolwiek ramienia

TNE - subpopulacja chorych niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych (ang. *transplant ineligible*); PFS - przeżycie wolne od progresji; OS - całkowite przeżycie; TTF - czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*); EQ-5D - *5-dimension European Quality of Life questionnaire*; RDI - względna intensywność dawki; WWP - bortezomib, melfalan i prednizon; VTD - bortezomib, talidomid, deksametazon; MPT - melfalan, prednizon, talidomid.

### 6.3.1 Populacja

Badanie *Southwest Oncology Group (SWOG S0777)* to randomizowane badanie kliniczne fazy III, porównujące lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Rvd) z terapią lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. Głównym celem badania było porównanie przeżycia bez progresji choroby (PFS) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem leczonych Rvd vs Rd. Do badania włączono chorych w wieku od 18 lat.

Badanie SWOG S0777 obejmuje również subpopulację chorych niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych (ang. *transplant ineligible*, TNE), w ramach której uwzględniono pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, w wieku >65 lat lub ≤65 lat oraz wskaźnikiem chorób współistniejących Charlsona (CCI) ≥2 i stanem sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* ≥1.

Badania dla komparatorów uwzględnionych w modelu (badania VISTA<sup>1</sup> i FIRST<sup>2</sup> [MM-020]) obejmują populację chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE). Populacja chorych w badaniu SWOG S0777 obejmuje zatem populację szerszą niż uwzględniona w badaniach FIRST i SWOG S0777.

W celu oceny czy subpopulacja TNE z badania SWOG S0777 jest zbliżona do populacji ogólnej chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych przeprowadzono porównanie populacji z badań SWOG S0777 i FIRST (patrz poniższe tabele). Obserwowano znaczące różnice pomiędzy charakterystyką początkową chorych m.in. dla wieku, stanu sprawności ECOG oraz stopnia zaawansowania choroby ISS, jednak subpopulacja TNE z badania SWOG S0777 była bardziej dopasowana niż populacja ITT z tego badania do populacji chorych z badania FIRST.

Tab. 6. Charakterystyka populacji w badaniach SWOG S0777 i FIRST - grupy interwencji i komparatora łącznie.

Charakterystyka	Grupa interwencji	Grupa komparatora	Grupa interwencji	Grupa komparatora	Grupa interwencji i komparatora łącznie
Wiek, mediana (zakres)	67 (55-80)	67 (55-80)	67 (55-80)	67 (55-80)	67 (55-80)
Wiek					
<65 lat	10%	10%	10%	10%	10%
65-75 lat	40%	40%	40%	40%	40%
≥75 lat	50%	50%	50%	50%	50%
Kobiety, %	20%	20%	20%	20%	20%
Stopień ISS					
I lub II	40%	40%	40%	40%	40%
III	60%	60%	60%	60%	60%
Stan sprawności ECOG					
0	10%	10%	10%	10%	10%
1	30%	30%	30%	30%	30%
2	40%	40%	40%	40%	40%
3	20%	20%	20%	20%	20%
Niekorozystny profil cytogenetyczny, %	20%	20%	20%	20%	20%
Klirens kreatyniny					
<30 ml/min	10%	10%	10%	10%	10%
30-59 ml/min	30%	30%	30%	30%	30%
≥60 ml/min	60%	60%	60%	60%	60%
Dehydrogenaza mleczanowa					
<200 U/L	10%	10%	10%	10%	10%
≥200 U/L	90%	90%	90%	90%	90%



Lensa idomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomiibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym wcześniej szpikiem plazmocytozy (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza efektywności

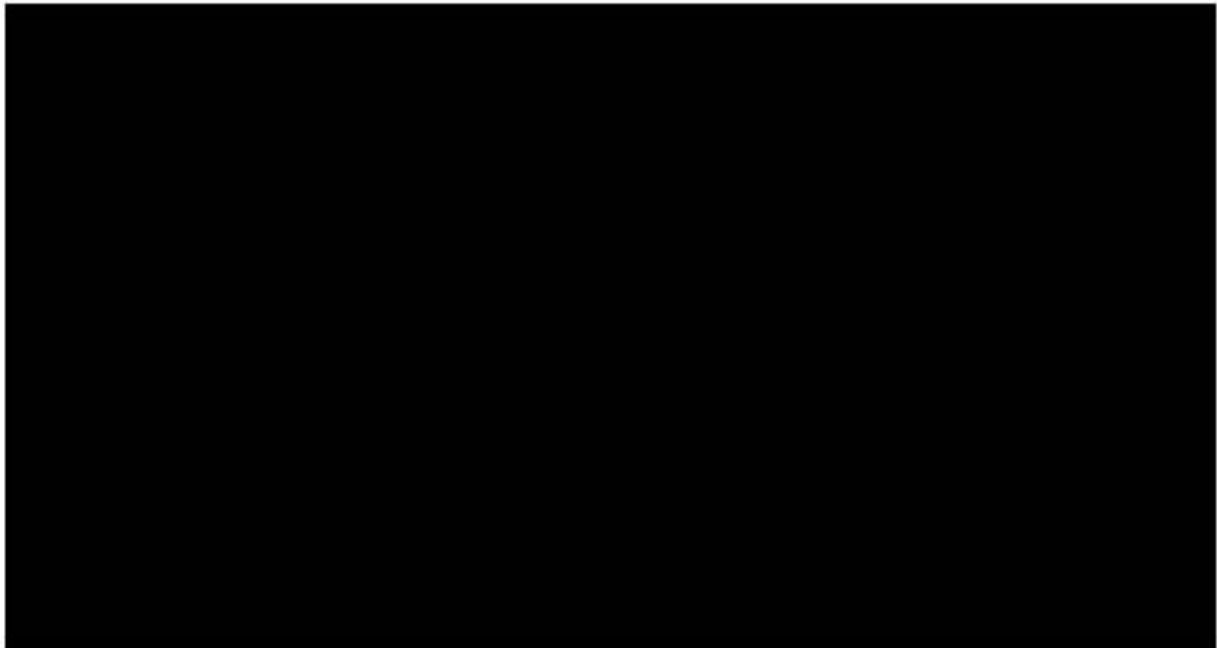
Tab. 7. Charakterystyka populacji w badaniach SWOG S0777 i FIRST - grupy Rd.

Charakterystyka	SWOG S0777	FIRST	SWOG S0777 i FIRST	SWOG S0777	FIRST
Wiek, mediana (zakres)	67 (55-80)	67 (55-80)	67 (55-80)	67 (55-80)	67 (55-80)
Wiek					
<65 lat	10%	10%	10%	10%	10%
65-75 lat	40%	40%	40%	40%	40%
≥75 lat	50%	50%	50%	50%	50%
Kobiety, %	40%	40%	40%	40%	40%
Stopień ISS					
I lub II	50%	50%	50%	50%	50%
III	50%	50%	50%	50%	50%
Stan sprawności ECOG					
0	50%	50%	50%	50%	50%
1	40%	40%	40%	40%	40%
2	10%	10%	10%	10%	10%
3	0%	0%	0%	0%	0%
Niekorzystny profil cytogenetyczny, %	40%	40%	40%	40%	40%
Klirens kreatyniny					
<30 ml/min	10%	10%	10%	10%	10%
30-59 ml/min	40%	40%	40%	40%	40%
≥60 ml/min	50%	50%	50%	50%	50%
Dehydrogenaza mleczanowa					
<200 U/L	50%	50%	50%	50%	50%
≥200 U/L	50%	50%	50%	50%	50%

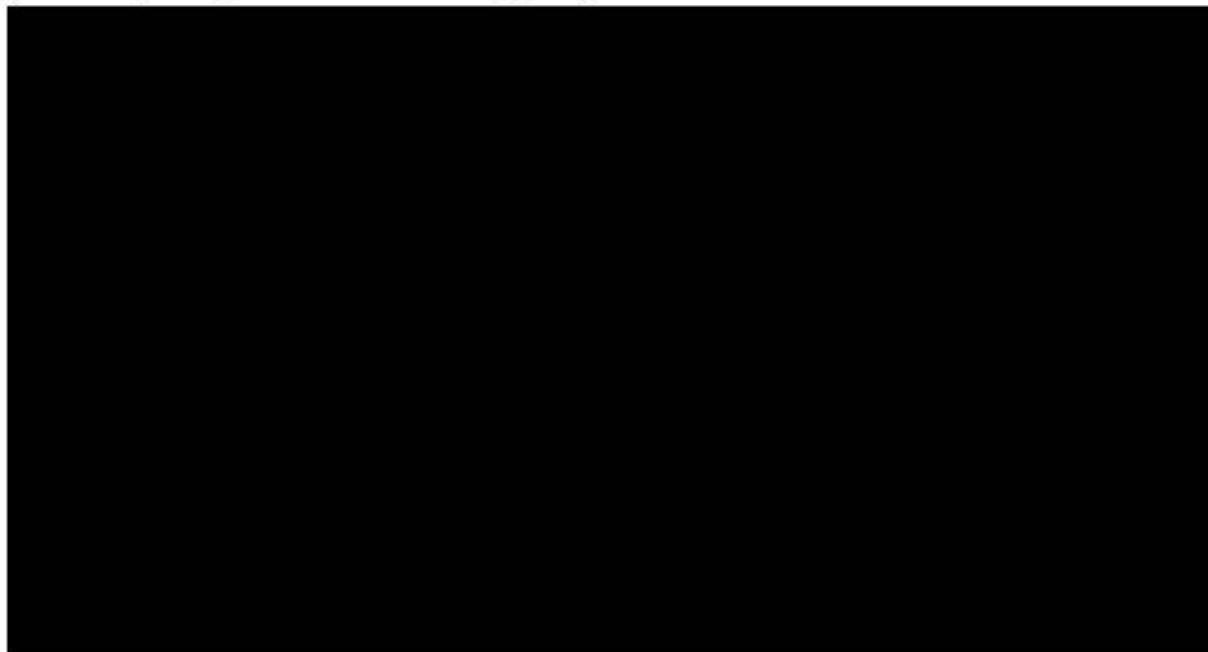
Na poniższych wykresach przedstawiono porównanie krzywych Kaplana-Meiera (PFS i OS) dla ramion Rd w populacji ITT z badania FIRST oraz odpowiednio w subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu i w populacji ITT w badaniu SWOG S0777.

Na podstawie analizy wykresów stwierdzono, że krzywa Kaplana-Meiera dla ramienia Rd populacji ITT badania FIRST jest bardziej zbliżona do krzywej Kaplana-Meiera dla ramienia Rd subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu badania SWOG S0777 niż krzywej Kaplana-Meiera dla ramienia Rd populacji ITT badania SWOG S0777. Obserwowano jednak lepsze wyniki w zakresie OS dla ramienia Rd subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu badania SWOG S0777 niż dla ramienia Rd populacji ITT badania FIRST. W ogonach krzywych obserwowano niewielkie odchylenia między krzywymi dla badania FIRST i subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu badania SWOG S0777, jednak wiarygodność prezentowanych wyników jest ograniczona z uwagi na cenzurowanie.

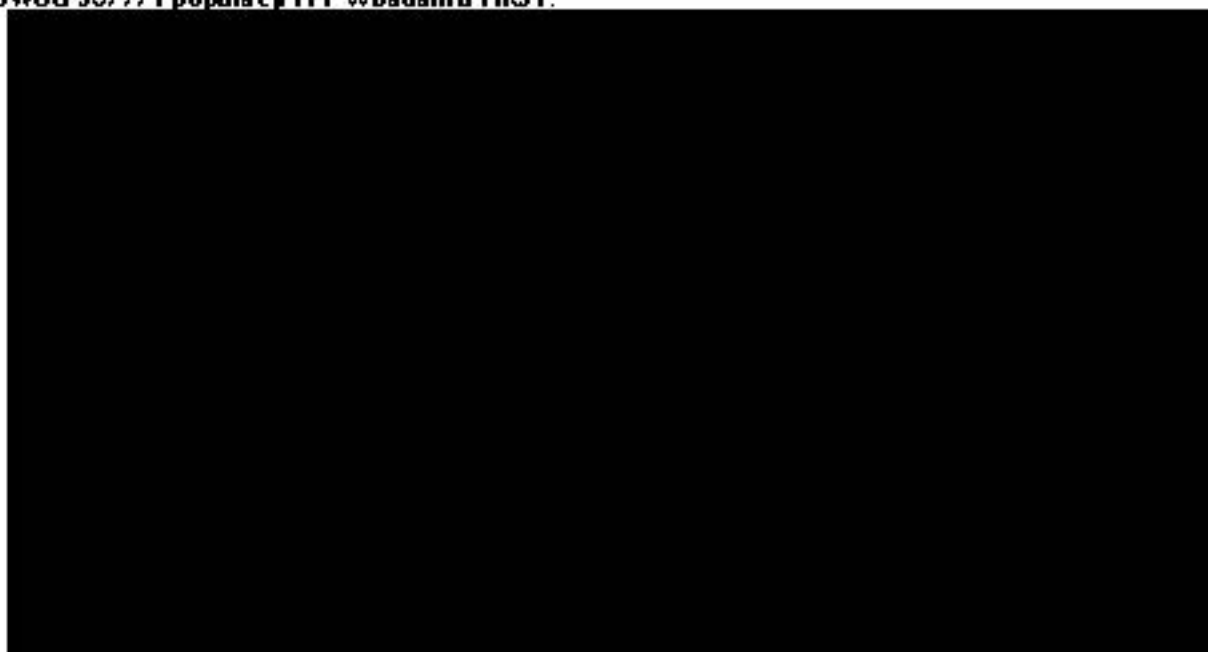
**Ryc. 2. Krzywe Kaplana-Meiera PFS dla subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu w badaniu SWOG S0777 i populacji ITT w badaniu FIRST.**



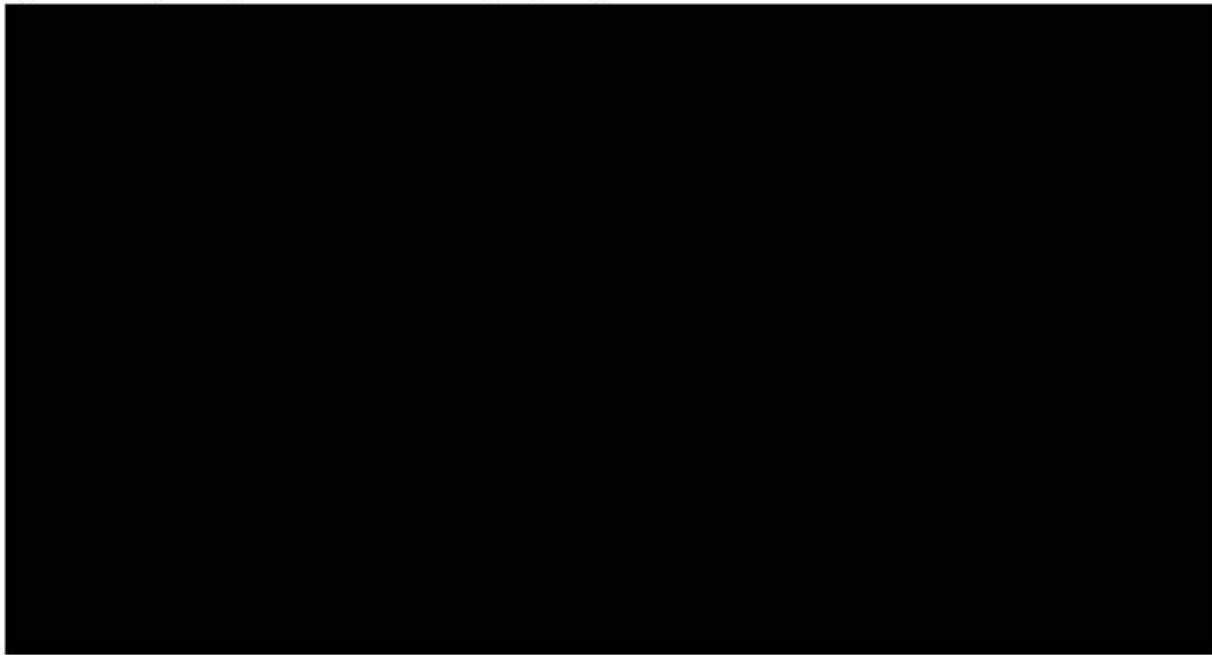
**Ryc. 3. Krzywe Kaplana-Meiera PFS dla populacji ITT w badaniach SWOG S0777 i FIRST.**



**Ryc. 4. Krzywe Kaplana-Meiera OS dla subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu w badaniu SWOG S0777 i populacji ITT w badaniu FIRST.**



Ryc. 5. Krzywe Kaplana-Meiera OS dla populacji ITT w badaniach SWOG S0777 i FIRST.



Analizę podstawową przeprowadzono z uwzględnieniem populacji ITT badania SWOG S0777, z uwagi na równy rozkład czynników rokowniczych.

Obserwowano nieznacznie gorsze wyniki w zakresie OS w ramieniu Rd subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu badania SWOG S0777 w porównaniu do ramienia Rd populacji ITT badania FIRST. Co więcej, rozkład czynników prognostycznych dla tych populacji jest zbliżony w zakresie części z nich (stopień zaawansowania choroby ISS) oraz różny w zakresie pozostałych (stan sprawności ECOG, klirens kreatyniny). Pomimo rozbieżności, oszacowania dotyczące przeżycia dla ramienia Rd subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu badania SWOG S0777 i ramienia Rd populacji ITT badania FIRST są zbliżone. Z tego względu w analizie wrażliwości uwzględniono subpopulację TNE z cenzorowaniem przeszczepu z badania SWOG S0777, z uwagi na lepsze dopasowania do populacji uwzględnionych w badaniach dla komparatorów. Dodatkowo uwzględniono także subpopulację TNE.

### 6.3.2 Skuteczność

Wyniki kliniczne, w tym PFS, OS i czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF) oceniono na podstawie danych poszczególnych pacjentów z badania SWOG S0777. Dane wykorzystane w analizie odpowiadały danym z badania z datą odcięcia 1 grudnia 2016 r.

Celem było dopasowanie rozkładów parametrycznych do krzywych PFS i OS uzyskanych w badaniu SWOG S0777 w celu ekstrapolacji wyników zdrowotnych poza okres badania. Na podstawie tych rozkładów odsetek pacjentów w każdym stanie zdrowia w czasie można oszacować za pomocą modelu podzielonego przeżycia.

Sześć standardowych rozkładów parametrycznych dopasowano do wyników klinicznych: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma. Oceniono zarówno dopasowanie do danych z badania, jak i wiarygodność długoterminowych ekstrapolacji, w celu zidentyfikowania najbardziej odpowiedniego rozkładu do analizy podstawowej. Alternatywne rozkłady zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Założenie proporcjonalnego hazardu (ang. *proportional hazards*, PH) oceniono dla każdego punktu końcowego za pomocą testu resztkowego Schoenfelda i wykresów log-kumulatywnych hazardu (log-log). Założenie nie zostało odrzucone, jeśli test resztkowy Schoenfelda nie odrzucił hipotezy o zerowym nachyleniu, a wykresy log-log prezentowały linie równoległe. Kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike's Information Criterion*, AIC), Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayes Information Criterion*, BIC) i wizualna ocena dopasowanej krzywej względem krzywej Kaplana-Meiera zostały zbadane w horyzoncie odpowiednim dla badania klinicznego. Oceniono także stopień dopasowania krzywych do danych długoterminowych u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym na podstawie dostępnej literatury lub opinii ekspertów klinicznych.

### 6.3.2.1 Przeżycie wolne od progresji choroby

Definicja PFS została ustalona przez niezależny komitet (IRAC) na podstawie kryteriów *International Myeloma Working Group* (IMWG), zgodnie z zasadami cenzorowania *European Medicines Agency* (EMA). Zasady cenzorowania oparte na wytycznych EMA uznają stosowanie kolejnych terapii/terapii poza protokołem za nieistotne, podczas gdy zgodnie z wytycznymi amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) rozpoczęcie nowego leczenia uważa się za cenzurowane nawet w przypadku braku wystąpienia progresji lub zgonu. Ponieważ koszty nowych terapii zostały przypisane tylko w stanie po progresji w obecnym modelu ekonomicznym, uznano za bardziej odpowiednie przeprowadzenie analiz zgodnie z zasadami cenzorowania EMA.

Populacje analizowane pod kątem PFS w badaniu SWOG S0777 obejmowały populację ITT, populację chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE; >65 lat lub ≤65 lat, CCI<sub>2</sub> i ECOG<sub>2</sub>) oraz populację TNE z cenzorowaniem przeszczepu.

#### Populacja ITT

Założenie proporcjonalnego hazardu zostało przetestowane dla PFS w populacji ITT. Na podstawie testu rezydualnego Schoenfelda i wykresów log-log założenie to nie zostało odrzucone. Dlatego parametryczne modele przeżycia dopasowano do danych PFS z grupą leczoną jako zmienną towarzyszącą.

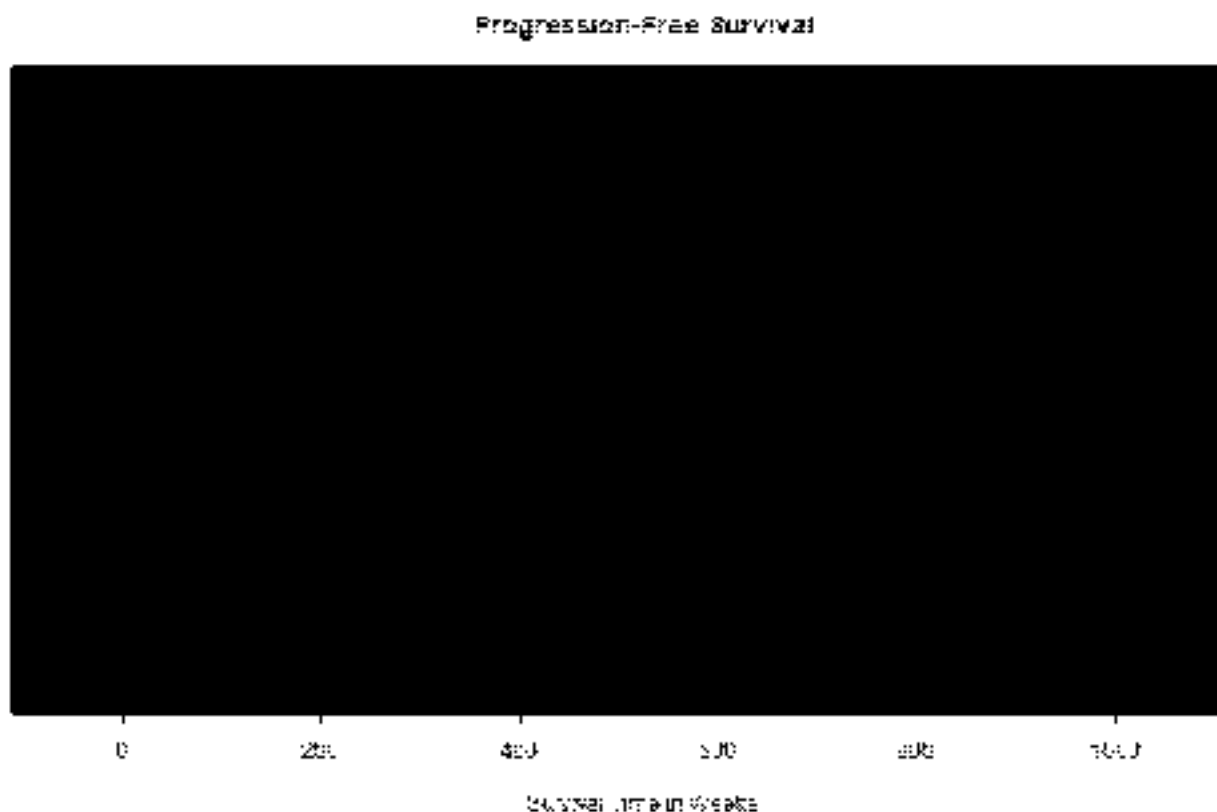
Pierwsze i drugie najlepiej pasujące rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC to rozkład Weibulla i rozkład wykładniczy (patrz poniższa tabela).

Tab. 8.

rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC.

Zgodnie z poniższym schematem wszystkie analizowane rozkłady były dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera i wytworzyły podobne długoterminowe ekstrapolacje, z wyjątkiem rozkładów logarytmiczno-normalnych i log-logistycznych, dla których obserwowano większe przeżycie wolne od progresji w ogonach krzywych Kaplana-Meiera. Dla rozkładu wykładniczego obserwowano najmniej korzystne PFS w długoterminowej ekstrapolacji i wykazano gorsze dopasowanie do krzywej Kaplana-Meiera dla ramienia Rvd w okresie 0-2 lata.

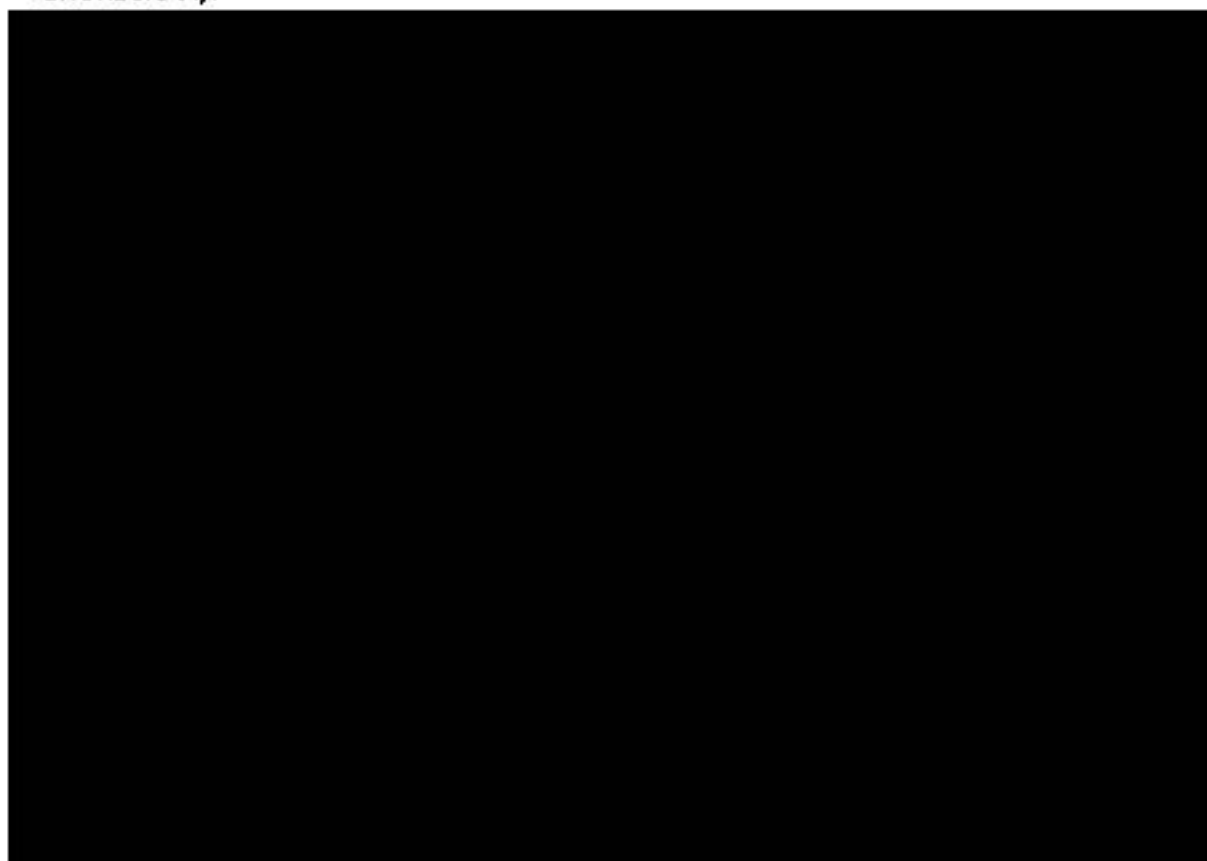
**Ryc. 6. Wykresy Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji w populacji ITT badania SWOG S0777.**



W analizie podstawowej wybrano rozkład Weibulla ze względu na dobre dopasowanie w okresie trwania badania i wiarygodność ekstrapolacji.

W celu oszacowania PFS dla VMP wykorzystano wyniki opublikowanej metaanalizy sieciowej Ramasamy z 2019.<sup>13</sup> Zastosowane podejście wymagało przyjęcia założenia proporcjonalnego hazardu. Analiza danych z badania FIRST (Rd vs MPT) wykazała jednak, że krzywe Kaplana-Meiera dla ramion Rd i MPT nakładały się na siebie w okresie do 18-20 miesięcy, a następnie wyraźnie oddzielały (patrz poniższy wykres). Nie obserwowano innych poważnych naruszeń w innych włączonych badaniach.

Ryc. 7. Wykresy Kaplana-Meiera dla PFS w badaniu FIRST (dane Wnioskodawcy, data odcięcia 21.01.2016 r.).



Metaanaliza sieciowa była oparta na szeregu porównań pośrednich i przedstawiono w niej oszacowania dla VMP vs Rd i VMP vs Rvd w zakresie PFS. Wyniki metaanalizy sieciowej dla VMP vs MPT dopasowano do krzywych częściowych danych z badania FIRST (krzywe Weibulla dla okresu przed i po 92 tygodniach). Parametry HR dla PFS uzyskane w metaanalizie sieciowej przedstawiono w poniższej tabeli.

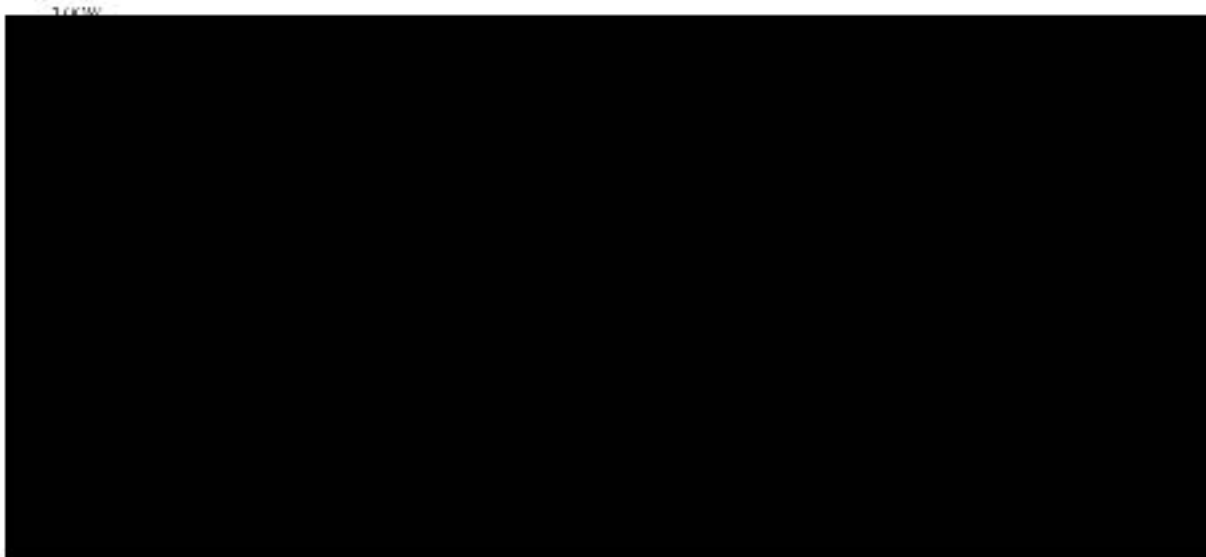
Tab. 9. Parametry HR dla PFS uzyskane w metaanalizie sieciowej.

Porównanie	Parametry HR	Wzrostki
VMP vs Rd	HR [0,95-1,05]	0,95-1,05
VMP vs Rvd	HR [0,95-1,05]	0,95-1,05
VMP vs MPT	HR [0,95-1,05]	0,95-1,05

Długoterminowe ekstrapolacje PFS zastosowane w analizie podstawowej dla populacji ITT przedstawiono na poniższym schemacie.



Ryc. 8. Ekstrapolacje PFS zastosowane w analizie podstawowej dla populacji ITT.



Na podstawie testu rezydualnego Schoenfelda i wykresów log-log założenie proporcjonalnego hazardu nie zostało odrzucone dla populacji TNE. Z tego względu parametryczne modele przeżycia dopasowano do danych PFS z grupą leczoną jako zmienną towarzyszącą.

Pierwsze i drugie najlepiej pasujące rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC to rozkład wykładniczy i rozkład Weibulla (patrz poniższa tabela).

Tab. 10. Kryterium informacyjne Akaike i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS w populacji TNE.

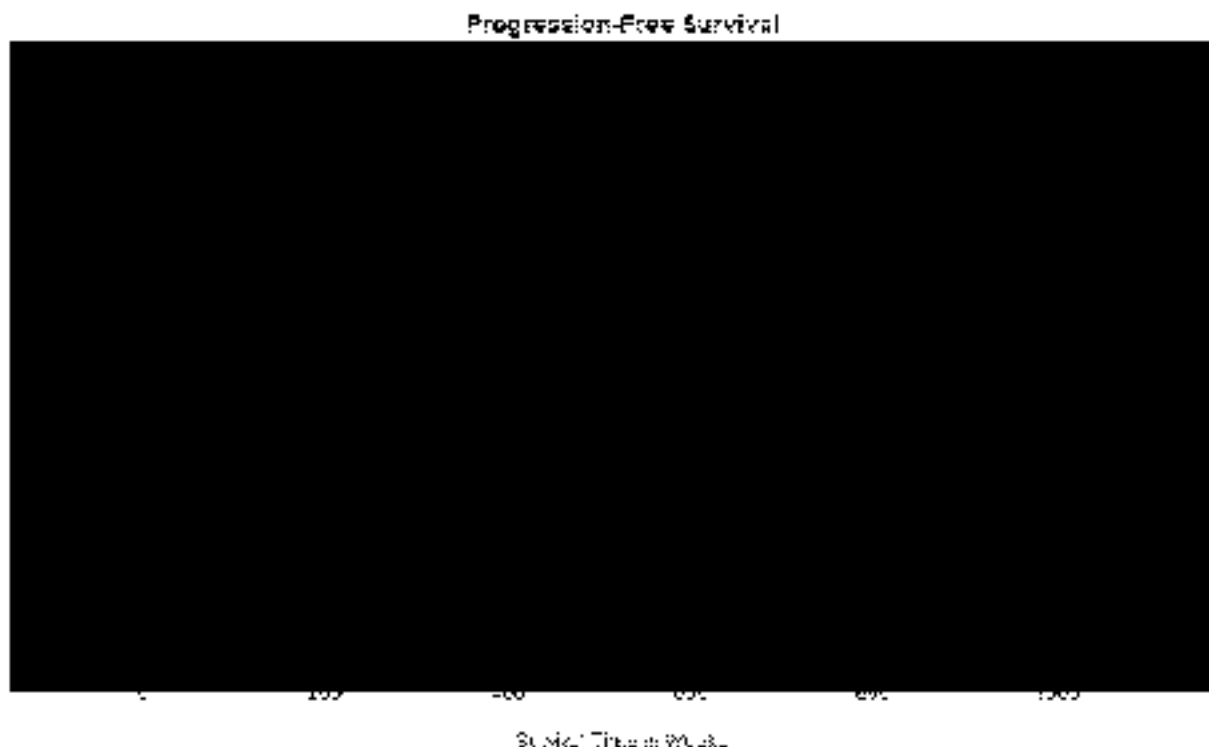
Rozkład parametryczny	■	■
Weibulla	■	■
Wykładniczy	■	■
Gompertza	■	■
Log-logistyczny	■	■
Log-normalny	■	■
Uogólniony Gamma	■	■

Na ciemnozielono i jasnozielono zaznaczono odpowiednio pierwsze i drugie najlepiej pasujące rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC.

Zgodnie z poniższym schematem wszystkie analizowane rozkłady były dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera i wytworzyły podobne długoterminowe ekstrapolacje, z wyjątkiem rozkładów logarytmiczno-normalnych i log-logistycznych, dla których obserwowano większe przeżycie wolne od progresji w ogonach krzywych Kaplana-Meiera.



**Ryc. 9. Wykresy Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji w subpopulacji TNE badania SWOG S0777.**

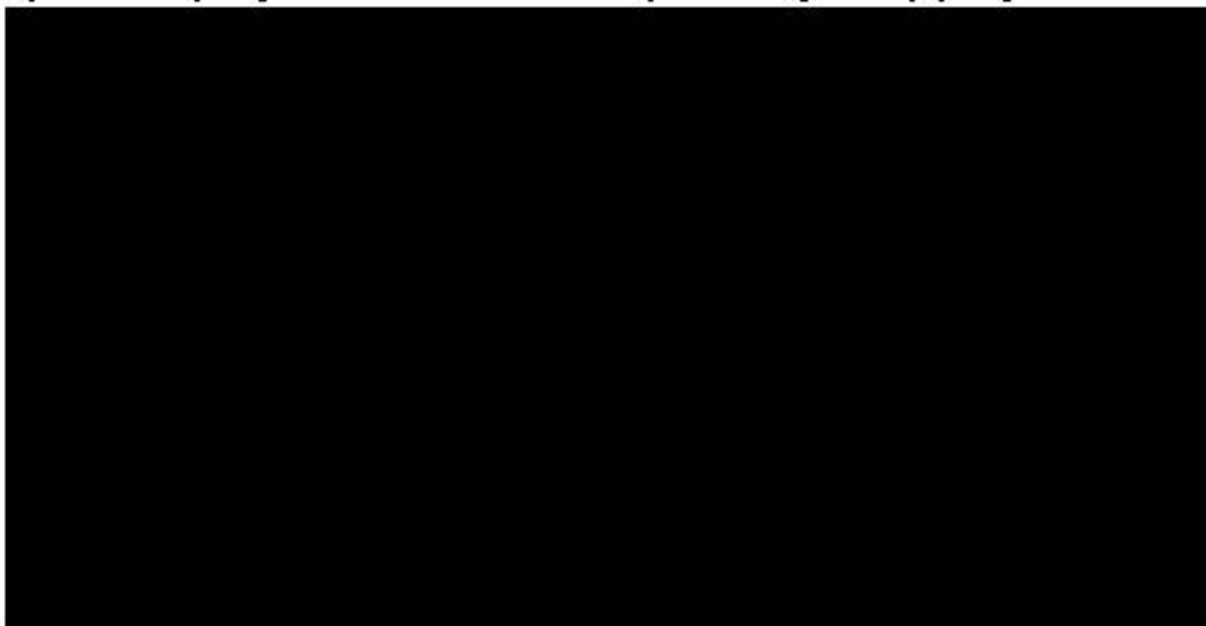


W analizie podstawowej wybrano rozkład wykładniczy ze względu na dobre dopasowanie w okresie trwania badania i wiarygodność ekstrapolacji.

Podobnie jak w przypadku populacji ITT, VMP uwzględniono poprzez zastosowanie HR z opublikowanej metaanalizy sieciowej do modelu częściowej krzywej przeżycia dla MPT. Ponieważ populacja w badaniach VISTA (VMP vs. MP) i FIRST (Rd i MPT) obejmowała populację TNE, przyjęcie subpopulacji TNE z badania SWOG S0777 powoduje lepsze dopasowanie populacji w analizowanych badaniach.

Długoterminowe ekstrapolacje PFS zastosowane w analizie podstawowej dla subpopulacji TNE przedstawiono na poniższym schemacie.

Ryc. 10. Ekstrapolacje PFS zastosowane w analizie podstawowej dla subpopulacji TNE.



#### **Populacja TNE z cenzorowaniem przeszczepu**

Chorzy biorący udział w badaniu SWOG S0777, u których wystąpiła progresja choroby po otrzymaniu ciągłej terapii Rd, mogli otrzymać przeszczep komórek macierzystych według uznania lekarza prowadzącego. W rezultacie 168 pacjentów z populacji ITT i 47 z podgrupy TNE otrzymało przeszczep ratunkowy jako kolejną terapię (patrz poniższa tabela).

Tab. 11. Chorzy, którzy otrzymali przeszczep komórek macierzystych w badaniu SWOG S0777.

	Populacja ITT		Subpopulacja TNE	
Chorzy z SCT				
Chorzy bez progresji choroby w momencie SCT				
Chorzy z progresją choroby w momencie SCT				

W celu bardziej dokładnego modelowania subpopulacji chorych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych, wyniki w momencie przeszczepu komórek macierzystych oceniano pod kątem PFS i OS w ramach analizy subpopulacji nazywanej subpopulacją TNE z cenzorowaniem przeszczepu.

Założenie proporcjonalnego hazardu zostało przetestowane dla PFS w subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu. Na podstawie testu rezidualnego Schoenfelda i wykresów log-log założenie to nie zostało odrzucone. Dlatego parametryczne modele przeżycia dopasowano do danych PFS z grupą leczoną jako zmienną towarzyszącą.

Pierwsze i drugie najlepiej pasujące rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC to rozkład wykładniczy i rozkład Gomperta (patrz poniższa tabela).

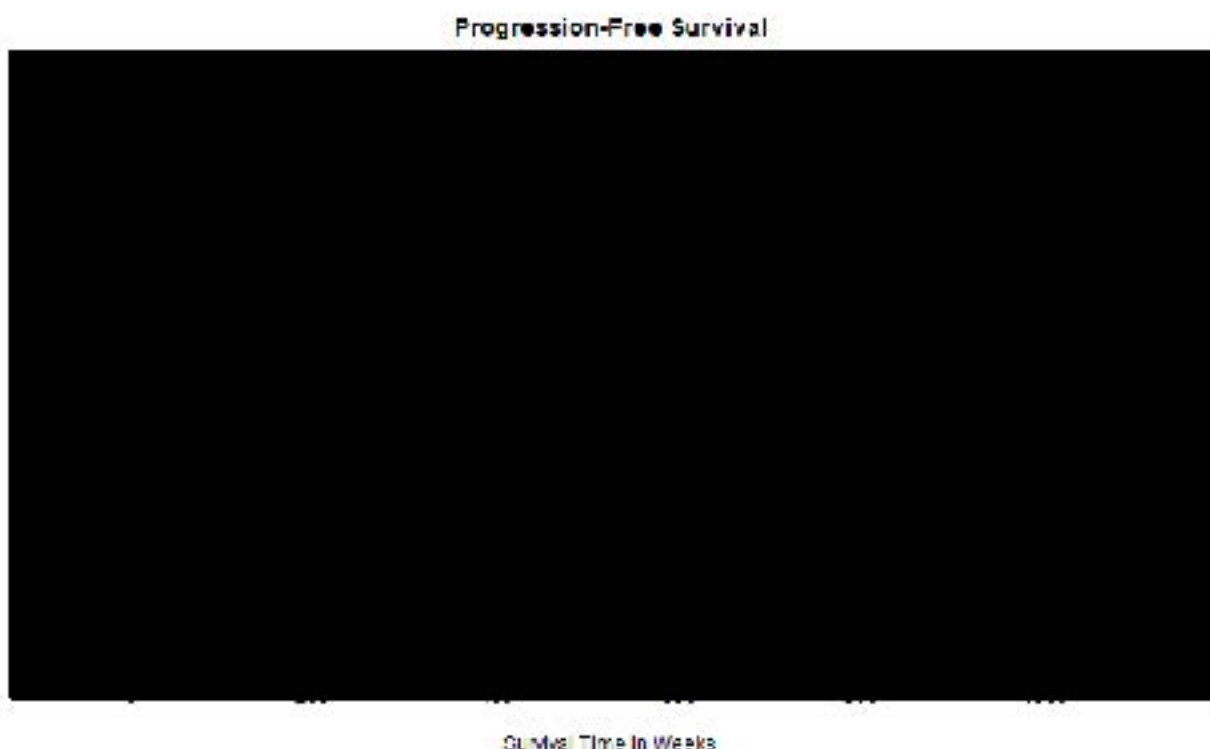
**Tab. 12. Kryterium informacyjne Akaike i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS w subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu.**

Rozkład parametryczny	■	■
Weibulla	■	■
Wykładniczy	■	■
Gompertza	■	■
Log-logistyczny	■	■
Log-normalny	■	■
Uogólniony Gamma	■	■

Na ciemnozielono i jasnozielono zaznaczono odpowiednio pierwsze i drugie najlepiej pasujące rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC.

Zgodnie z poniższym schematem wszystkie analizowane rozkłady były dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera i wytworzyły podobne długoterminowe ekstrapolacje.

**Ryc. 11. Wykresy Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji w subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu badania SWOG S0777.**

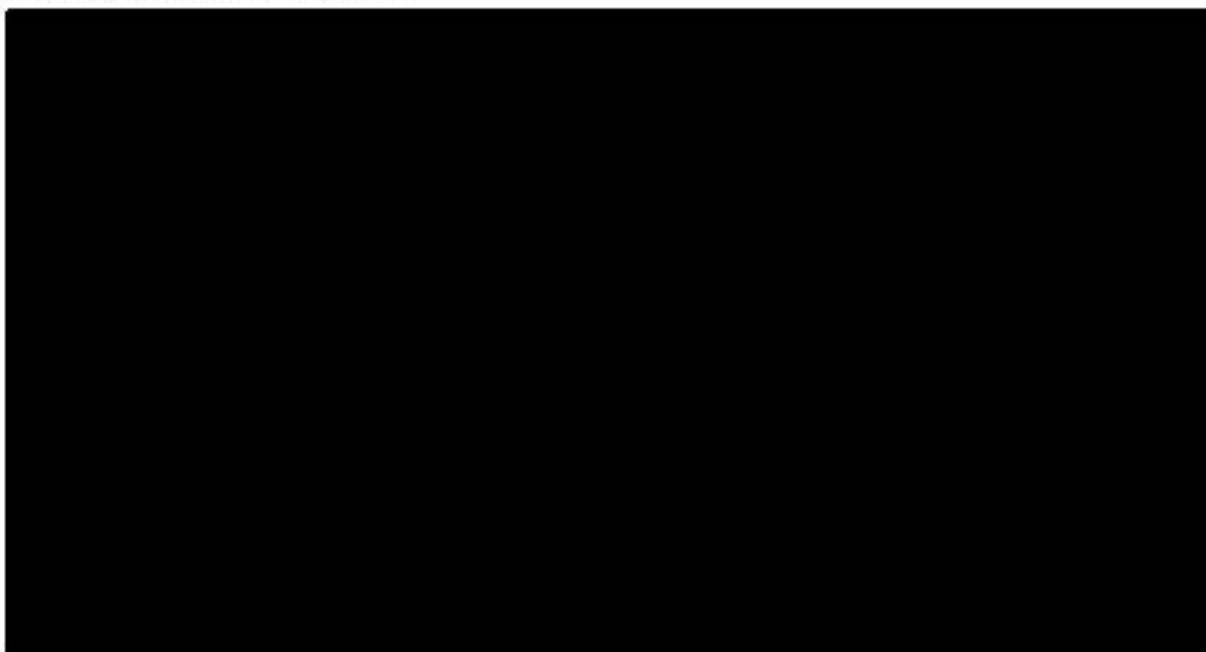


W analizie podstawowej wybrano rozkład wykładniczy ze względu na dobre dopasowanie w okresie trwania badania i wiarygodność ekstrapolacji.

Podobnie jak w przypadku populacji ITT, WMP uwzględniono poprzez zastosowanie HR z opublikowanej metaanalizy sieciowej do modelu częściowej krzywej przeżycia dla MPT.

Długoterminowe ekstrapolacje PFS zastosowane w analizie podstawowej dla subpopulacji TNE przedstawiono na poniższym schemacie.

Ryc. 12. Ekstrapolacje PFS zastosowane w analizie podstawowej dla subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu.



### 6.3.2.2 Przeżycie całkowite

#### Populacja ITT

Założenie proporcjonalnego hazardu zostało przetestowane dla OS w populacji ITT. Na podstawie testu rezydualnego Schoenfelda i wykresów log-log założenie to nie zostało odrzucone. Dlatego parametryczne modele przeżycia dopasowano do danych OS z grupą leczoną jako zmienną towarzyszącą.

Najlepiej pasującymi rozkładami zgodnie z kryteriami AIC i BIC były rozkłady Gompertza. Rozkład Weibulla i wykładniczy stanowiły drugie najlepsze dopasowanie (patrz poniższa tabela).

Tab. 13. Kryterium informacyjne Akaike i Bayesowski kryterium informacyjne dla OS w populacji ITT.

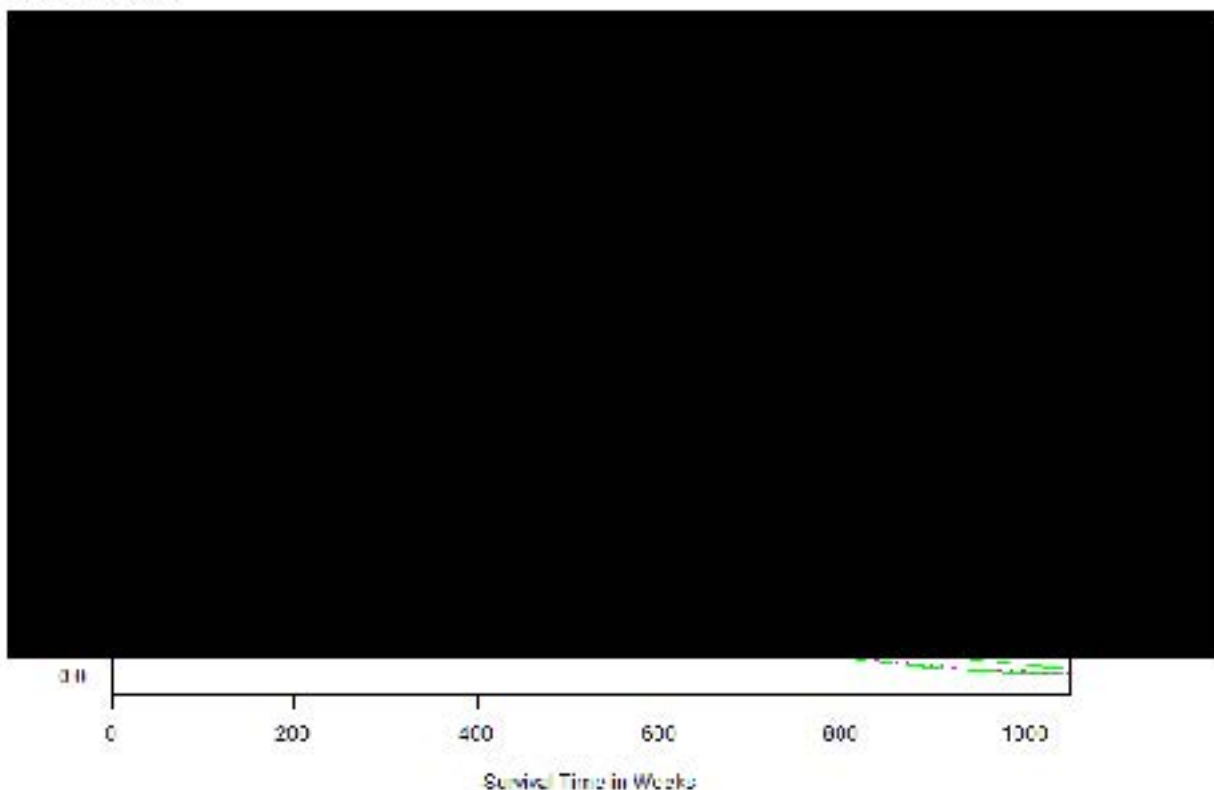
Rozkład parametryczny	AIC	BIC
Weibulla	■	■
Wykładniczy	■	■
Gompertza	■	■
Log-logistyczny	■	■
Log-normalny	■	■
Uogólniony Gamma	■	■

Na ciemnozielono i jasnozielono zaznaczono odpowiednio pierwsze i drugie najlepiej pasujące rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC.

Zgodnie z poniższym schematem rozkłady Gompertza i Weibulla zapewniły najlepsze dopasowanie do danych, jednak związane były z niedoszacowaniem OS dla RVd około 200 tygodnia. Ekstrapolacje różniły się dla okresu po zakończeniu badania w zależności od

wybranego rozkładu ze względu na niepewność danych i wysoki poziom cenzurowania w ogonach. Rozkład log-normalny i log-logistyczny zawyżał OS w ogonach krzywej, powodując nieznacznie wyższe oszacowanie OS w ekstrapolacji.

Ryc. 13. Wykresy Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia całkowitego w populacji ITT badania SWOG S0777.



W analizie podstawowej wybrano rozkład Gompertza ze względu na dobre dopasowanie w okresie trwania badania i wiarygodność ekstrapolacji. Ponadto rozkład Gompertza dostarczył najbardziej konserwatywnych szacunków dotyczących przeżycia całkowitego.

W celu oszacowania OS dla VMP wykorzystano wyniki opublikowanej metaanalizy sieciowej Ramasamy 2019 i zastosowano je do ramienia Rd. Zastosowane podejście wymagało przyjęcia założenia proporcjonalnego hazardu. Analiza danych nie wykazała żadnych istotnych naruszeń założenia proporcjonalnego hazardu, a zatem uznano za właściwe zastosowanie wyników metaanalizy sieciowej dla porównania VMP vs Rd (patrz poniższa tabela).

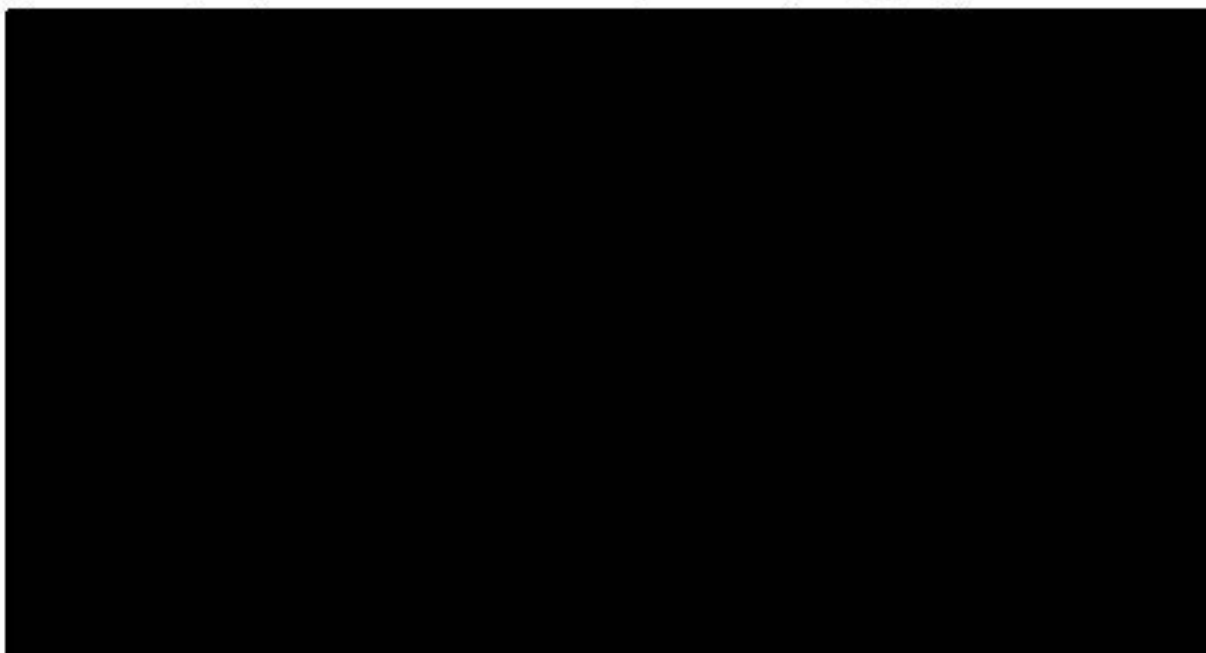
Tab. 14. Parametry HR dla OS uzyskane w metaanalizie sieciowej.

Porównanie	HR	Źródło
VMP vs Rd	0.52	Metaanaliza sieciowa



Długoterminowe ekstrapolacje OS zastosowane w analizie podstawowej dla populacji ITT przedstawiono na poniższym schemacie.

**Ryc. 14. Ekstrapolacje OS zastosowane w analizie podstawowej dla populacji ITT.**



#### **Subpopulacja TNE**

Założenie proporcjonalnego hazardu przetestowano na OS w subpopulacji TNE. Na podstawie testu rezydualnego Schoenfelda i wykresów log-log założenie to nie zostało odrzucone. Z tego względu parametryczne modele przeżycia dopasowano do danych OS z grupą leczoną jako zmienną towarzyszącą.

Pierwsze i drugie najlepiej pasujące rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC to rozkład Gompertza i rozkład wykładniczy (rozkład Gompertza - najlepsze dopasowanie zgodnie z kryterium AIC, rozkład wykładniczy - najlepsze dopasowanie zgodnie z kryterium BIC; patrz poniższa tabela).

**Tab. 15. Kryterium informacyjne Akaike i Bayesowski kryterium informacyjne dla OS w populacji TNE.**

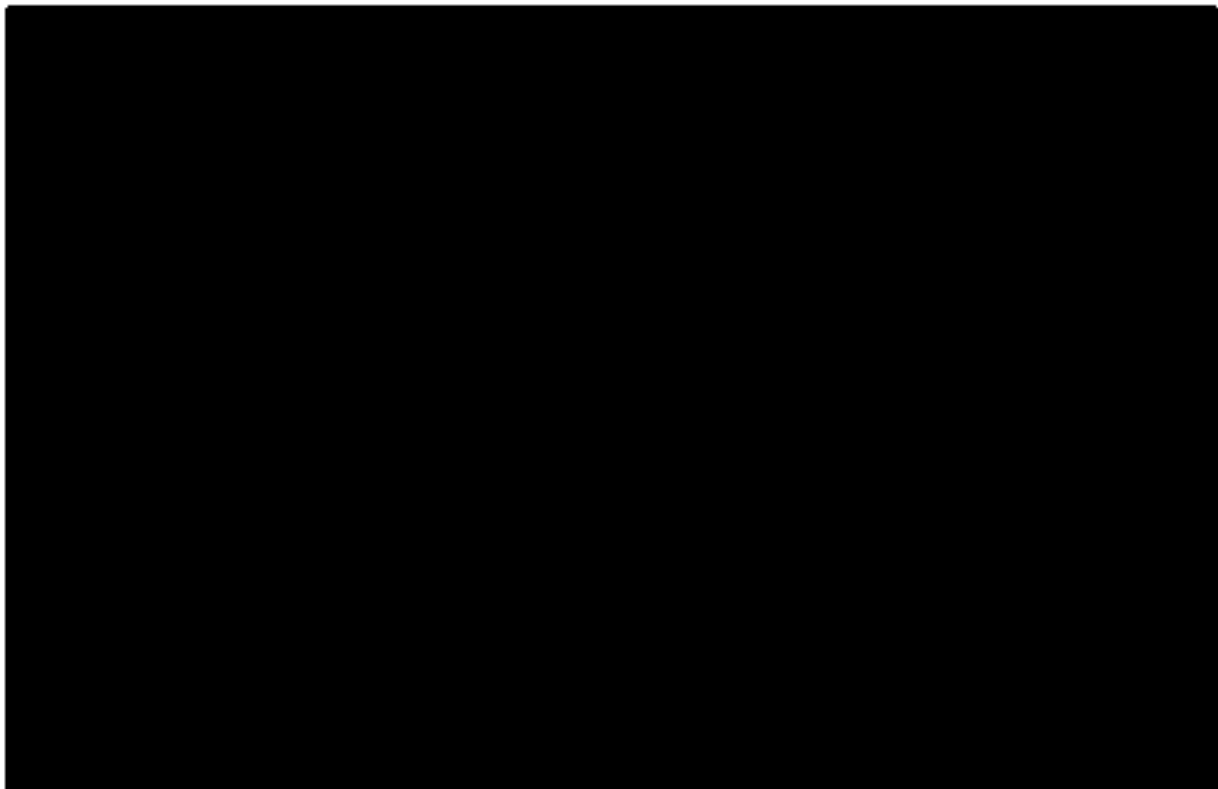
Rozkład parametryczny		
Weibulla	■	■
Wykładniczy	■	■
Gompertza	■	■
Log-logistyczny	■	■
Log-normalny	■	■
Uogólniony Gamma	■	■

Na ciemnozielono i jasnozielono zaznaczono odpowiednio pierwsze i drugie najlepiej pasujące rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC.

Zgodnie z poniższym schematem rozkłady Gompertza, wykładnicze i Weibulla były najlepiej dopasowane do danych Kaplana-Meiera. Ekstrapolacje różniły się dla okresu po zakończeniu badania w zależności od wybranego rozkładu ze względu na niepewność danych i wysoki poziom cenzurowania w ogonach. Warto zauważyć, że subpopulacja TNE obejmowała 261 chorych w porównaniu z 523 chorymi w populacji ITT w badaniu. Z tego względu dopasowane rozkłady i ekstrapolacje oparto na mniejszych próbach w porównaniu do analizy populacji ITT.

Rozkład log-normalny i log-logistyczny zawyżał OS w ogonach krzywej, powodując nieznacznie wyższe oszacowanie OS w ekstrapolacji.

**Ryc. 15. Wykresy Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia całkowitego w subpopulacji TNE badania SWOG S0777.**

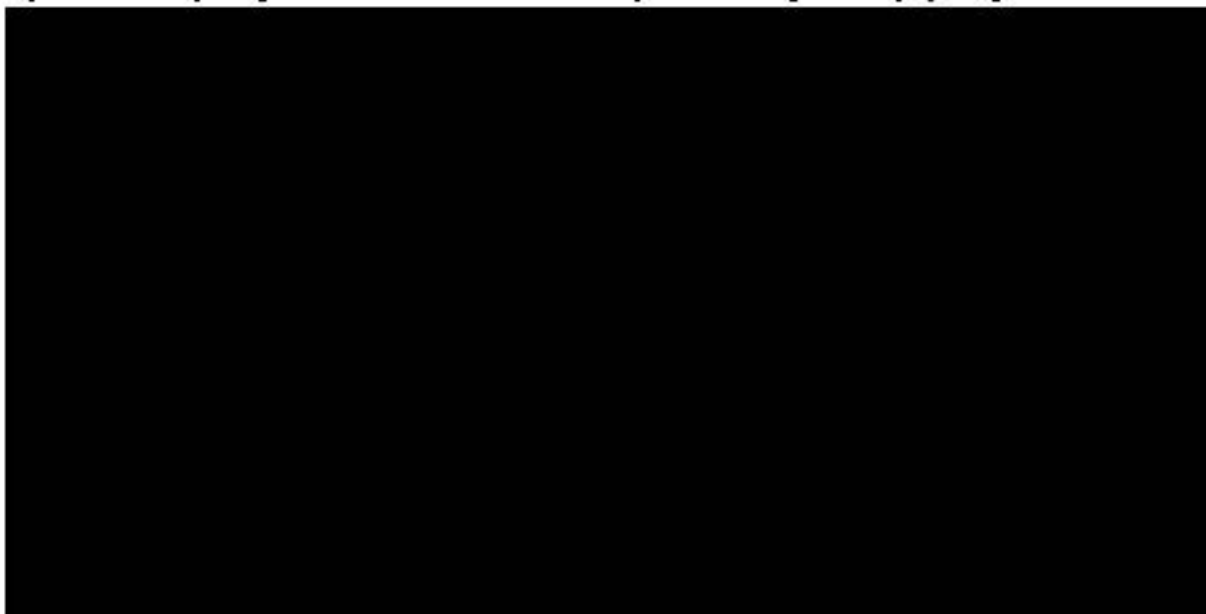


W analizie podstawowej wybrano rozkład Gompertza ze względu na dobre dopasowanie w okresie trwania badania i wiarygodność ekstrapolacji.

Podobnie jak w przypadku populacji ITT, parametr HR dla VMP vs Rd przyjęto na podstawie metaanalizy sieciowej w celu zapewnienia odpowiedniej krzywej przeżycia dla VMP.

Długoterminowe ekstrapolacje OS zastosowane w analizie podstawowej dla subpopulacji TNE przedstawiono na poniższym schemacie.

Ryc. 16. Ekstrapolacje OS zastosowane w analizie podstawowej dla subpopulacji TNE.



#### Populacja TNE z cenzorowaniem przeszczepu

Założenie proporcjonalnego hazardu zostało przetestowane dla OS w subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu. Na podstawie testu rezidualnego Schoenfelda i wykresów log-log założenie to nie zostało odrzucone. Dlatego parametryczne modele przeżycia dopasowano do danych OS z grupą leczoną jako zmienną towarzyszącą.

Pierwsze i drugie najlepiej pasujące rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC to rozkład Gompertza i rozkład wykładniczy (rozkład Gompertza - najlepsze dopasowanie zgodnie z kryterium AIC, rozkład wykładniczy - najlepsze dopasowanie zgodnie z kryterium BIC; patrz poniższa tabela).

Tab. 16. Kryterium informacyjne Akaike i Bayesowskie kryterium informacyjne dla OS w subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu.

Rozkład parametryczny	AIC	BIC
Weibulla	■	■
Wykładniczy	■	■
Gompertza	■	■
Log-logistyczny	■	■
Log-normalny	■	■
Uogólniony Gamma	■	■

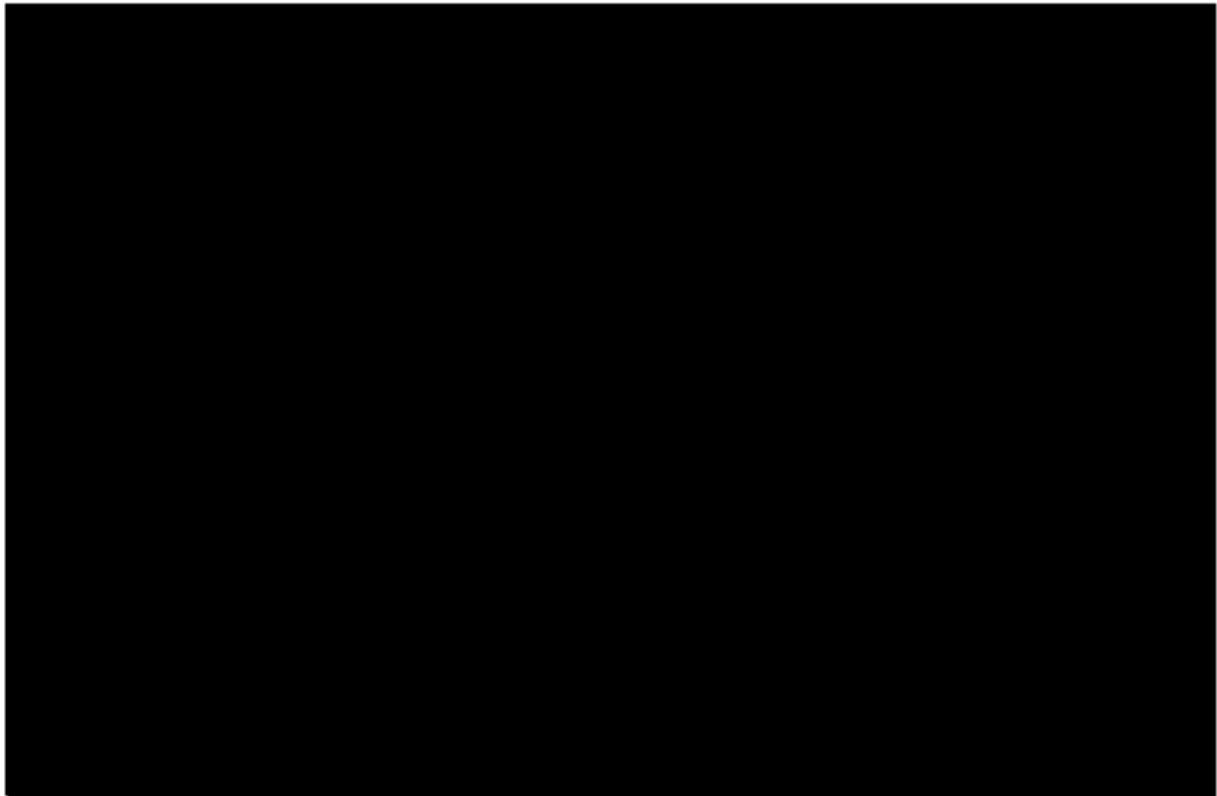
Na ciemnozielono i jasnozielono zaznaczono odpowiednio pierwsze i drugie najlepiej pasujące rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC.

Zgodnie z poniższym schematem rozkłady Gompertza i uogólniony gamma były najlepiej dopasowane do danych Kaplana-Meiera dla ramienia Rd. Wszystkie rozkłady związane były z niedoszacowaniem OS dla RVd około 200 tygodnia i przeszacowaniem OS w ogonach, z wyjątkiem rozkładów Gompertza i uogólnionego gamma. Ekstrapolacje różniły się dla okresu po zakończeniu badania w zależności od wybranego rozkładu ze względu na



niepewność danych i wysoki poziom cenzurowania w ogonach. Dodatkowo, wyniki dla chorych po przeszczepie były cenzorowane, co wprowadziło dodatkową niepewność danych.

**Ryc. 17. Wykresy Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia całkowitego w subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu badania SWOG S0777.**

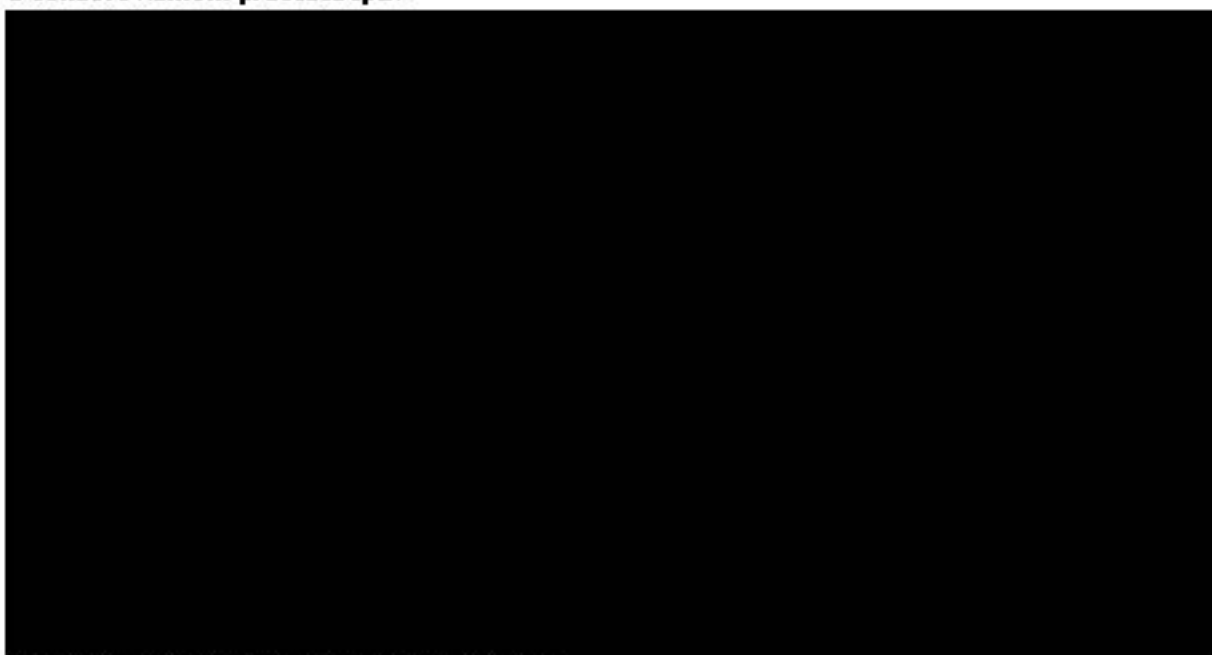


W analizie podstawowej wybrano rozkład Gompertza ze względu na dobre dopasowanie w okresie trwania badania i wiarygodność ekstrapolacji.

Podobnie jak w przypadku populacji ITT, parametr HR dla WMP vs Rd przyjęto na podstawie metaanalizy sieciowej w celu zapewnienia odpowiedniej krzywej przeżycia dla WMP.

Długoterminowe ekstrapolacje PFS zastosowane w analizie podstawowej dla subpopulacji TNE przedstawiono na poniższym schemacie.

Ryc. 18. Ekstrapolacje OS zastosowane w analizie podstawowej dla subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu.



### 6.3.2.3 Czas do niepowodzenia leczenia

Czas do niepowodzenia leczenia uwzględniono w celu modelowania kosztów związanych z leczeniem.

#### **Populacja ITT**

Założenie proporcjonalnego hazardu zostało odrzucone dla czasu do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF) w populacji ITT. Dlatego parametryczne modele przeżycia dopasowano do danych TTF dla każdego ramienia osobno.

Najlepiej pasującym i rozkładami zgodnie z kryteriami AIC i BIC dla ramienia RVd były rozkład uogólniony gamma i rozkład Weibulla, natomiast dla ramienia Rd - rozkład Weibulla i rozkład uogólniony gamma (zgodnie z kryteriami AIC) lub rozkład Gompertza (zgodnie z kryteriami BIC; patrz poniższa tabela).

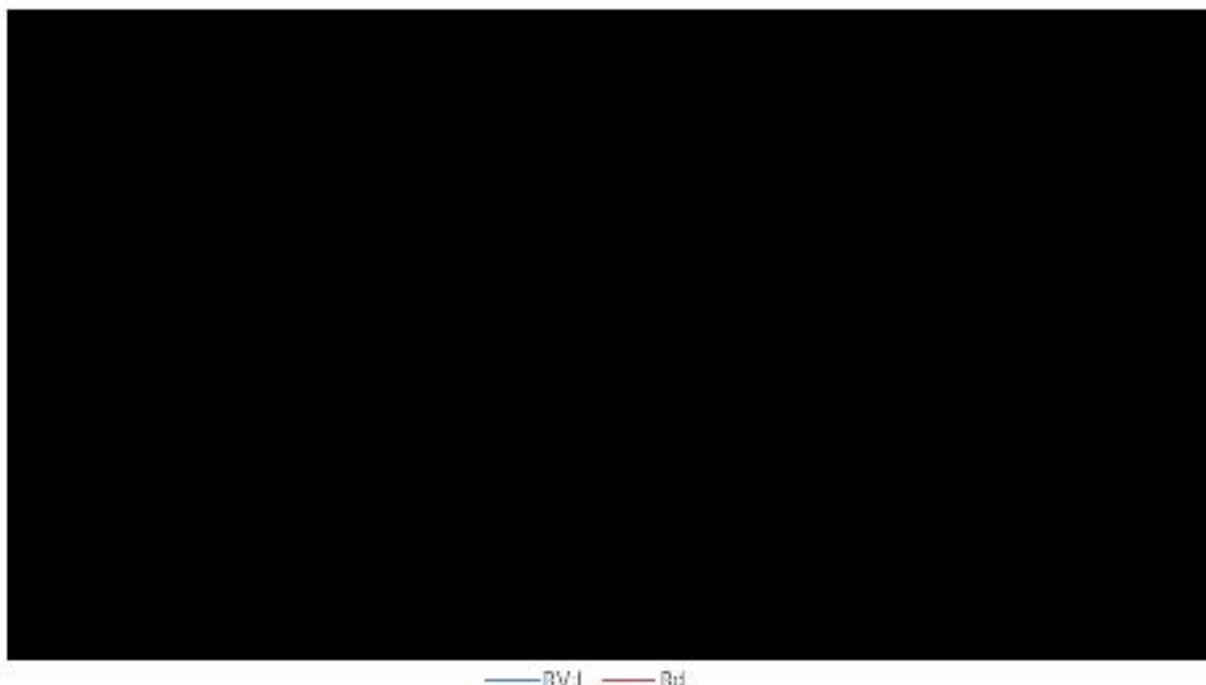
Tab. 17. Kryterium informacyjne Akaike i Bayesowskie kryterium informacyjne dla TTF w populacji ITT.

Rozkład parametryczny	RVd		Rd	
	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■
Wykładniczy	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■
Uogólniony Gamma	■	■	■	■

Na ciemnozielono i jasnozielono zaznaczono odpowiednio pierwsze i drugie najlepiej pasujące rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC.

Mimo że rozkłady były dopasowane niezależnie, rozważono wybór wspólnego rozkładu dla ramion Rvd i Rd w celu uzyskania spójności ich kształtu. Na tej podstawie w analizie podstawowej wybrano rozkład Weibulla (patrz poniższy rysunek).

**Ryc. 19. Ekstrapolacje TTF zastosowane w analizie podstawowej dla populacji ITT.**



### **Subpopulacja TNE**

Założenie proporcjonalnego hazardu zostało odrzucone dla czasu do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF) w subpopulacji TNE. Dlatego parametryczne modele przeżycia dopasowano do danych TTF dla każdego ramienia osobno.

Najlepiej pasującym i rozkładami zgodnie z kryteriami AIC i BIC dla ramienia Rvd były rozkład uogólniony gamma i rozkład Weibulla, natomiast dla ramienia Rd - rozkład wykładniczy i rozkład Weibulla (patrz poniższa tabela).

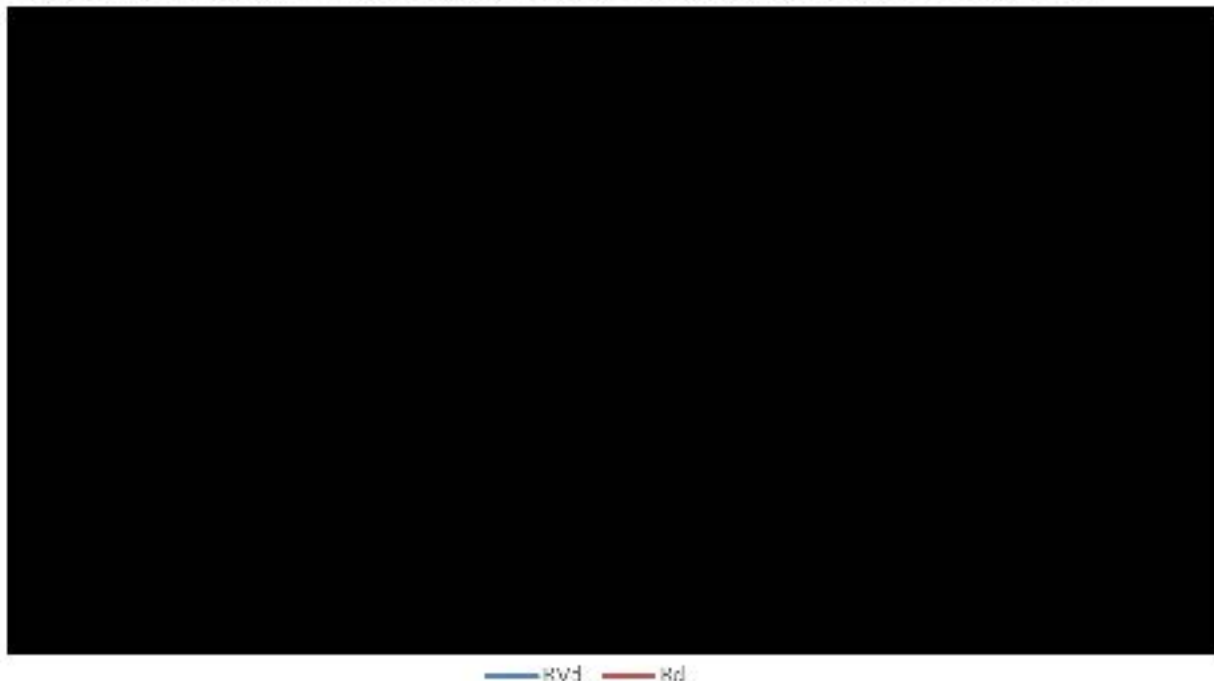
**Tab. 18. Kryterium informacyjne Akaike i Bayesowskie kryterium informacyjne dla TTF w subpopulacji TNE.**

Rozkład parametryczny	Rvd		Rd	
	■	■	■	■
Weibulla	■	■	■	■
Wykładniczy	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■
Uogólniony Gamma	■	■	■	■

Na ciemnozielono i jasnozielono zaznaczono odpowiednio pierwsze i drugie najlepiej pasujące rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC.

Mimo że rozkłady były dopasowane niezależnie, rozważono wybór wspólnego rozkładu dla ramion R<sub>Vd</sub> i R<sub>d</sub> w celu uzyskania spójności ich kształtu. Na tej podstawie w analizie podstawowej wybrano rozkład Weibulla, jako rozkład najbardziej dopasowany do danych dla ramienia R<sub>Vd</sub> (patrz poniższy rysunek).

**Ryc. 20. Ekstrapolacje TTF zastosowane w analizie podstawowej dla subpopulacji TNE.**



Takie same rozkłady zastosowano w przypadku subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu.

### 6.3.3 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 R<sub>Vd</sub> lub VMP (MPT). Przyjęto następujące założenia:

- dostępne wyniki zgrupowano niezależnie od stosowania deksametazonu i prednizonu (tj. bortezomib w monoterapii lub z deksametazonem [V/V<sub>d</sub>], melfalan w monoterapii lub z prednizonem [M/MP], bortezomib w monoterapii lub z prednizonem albo z deksametazonem [B/BP/B<sub>d</sub>] i talidomid w monoterapii lub z deksametazonem [T/T<sub>d</sub>]).
- 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, jak 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 badaniach SWOG S0777 i VISTA. W dostępnych danych dla badań SWOG S0777 i 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.

**Tab. 19. Przewidywane schematy stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po RVd w I linii.**

Lena domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezłozy m uprzednio szpikiem plazmocytowym (CD10 C 90.0), którzy nie kwalifikuj się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

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

**[REDACTED]**

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



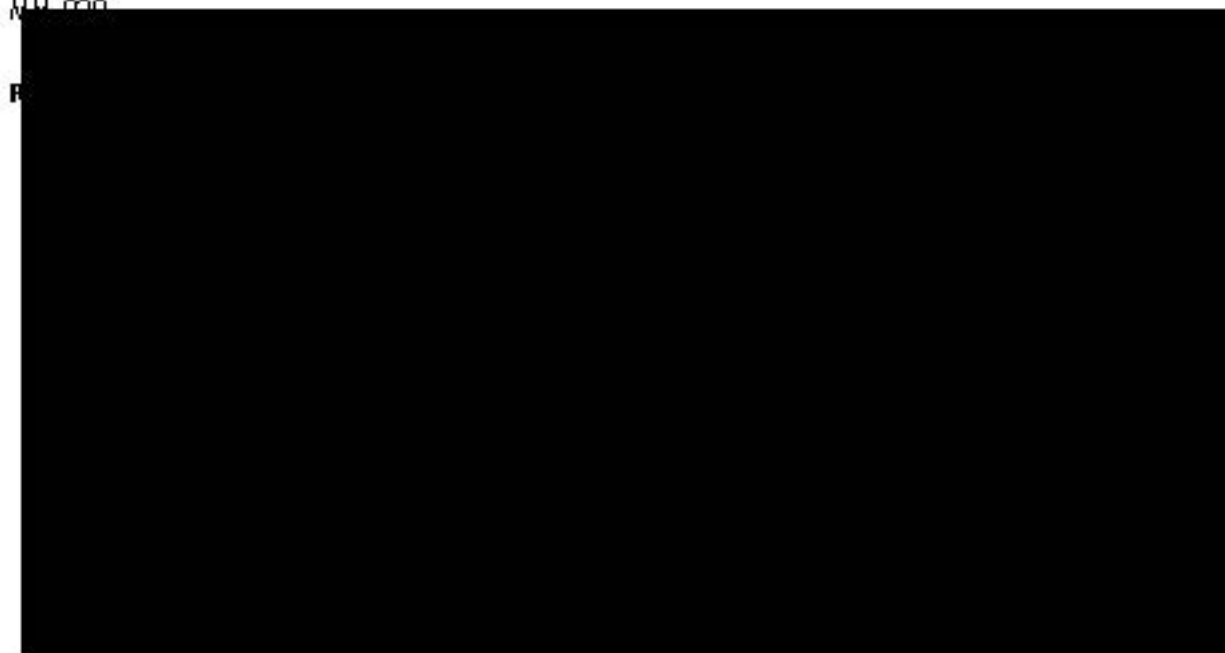
## 6.3.4 Użyteczności stanów zdrowia

### 6.3.4.1 Użyteczności podstawowe

Z uwagi na brak raportowania jakości życia w badaniu SWOG S0777 w analizie przyjęto dane dotyczące użyteczności na podstawie wyników badania FIRST (MM-020). Badanie to jest randomizowanym, otwartym, 3-ramiennym badaniem III fazy, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem podawanego do progresji choroby (Rd) lub przez 18 czterotygodniowych cykli (Rd18) w porównaniu do schematu MPT (melfalan, prednizon, talidomidu) u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. W analizie uwzględniono jedynie użyteczności dla ramion Rd i MPT.

Zgodnie z protokołem badania FIRST, dane na temat jakości życia zebrano przy użyciu trzech różnych instrumentów (EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-C30 i EQ-5D). Chorzy wypełniali kwestionariusze w pierwszym dniu każdego cyklu (w tym w cyklu 1 przed podaniem jakiegokolwiek badanego leku) oraz w momencie przerywania leczenia. Chorzy nie wypełniali kwestionariusza po zaprzestaniu badanego leczenia (Rd lub MPT), niezależnie od tego, czy nastąpiło to przed czy po progresji.

Na poniższym schemacie przedstawiono ograniczenie danych zgodnie z protokołem próbnym MM-020.



W celu uwzględnienia korelacji danych od tych samych pacjentów w analizie zastosowano model powtarzanych pomiarów do oszacowania użyteczności na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D uzyskanych w badaniu. Średnie wartości użyteczności obliczone na podstawie taryf kanadyjskich przedstawiono w poniższej tabeli. Średnie wartości użyteczności związane ze stanami zdrowia PFS i PPS oszacowano odpowiednio na 0,71 i 0,69.



**Tab. 22. Przyjęte w analizie podstawowej wartości podstawowe użyteczności stanów zdrowia.**



Biorąc pod uwagę ograniczenia danych, uznano, że oszacowana wartość użyteczności po progresji może nie odzwierciedlać użyteczności w kolejnych liniach leczenia. Z tego względu, a także z uwagi na zastosowanie taryf kanadyjskich, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności dla analizowanych stanów na podstawie publikacji Usmani 2016 odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 6.4.2.1).

**Tab. 23. Przyjęte w analizie wrażliwości wartości podstawowe użyteczności stanów zdrowia.**



Wyniki przeglądu alternatywnych źródeł danych dotyczących użyteczności przedstawiono w rozdz. 12.3.

#### 6.3.4.2 Utrata użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4, które obserwowano w badaniach klinicznych u co najmniej 5% pacjentów z którejkolwiek grupy. Przyjęte w modelu dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 24. Przyjęte w analizie dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.**

Zdarzenie niepożądane				
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej				
Niedokrwistość/anemia				
Astenia				
Ból pleców				
Zaćma				
Zmniejszony apetyt				

Zdarzenie niepożądane				
Odwodnienie				
Biegunka				
Duszność				
Zmęczenie				
Hiperglukemia				
Hipokalcemia				
Hipokalemia				
Hiponatremia				
Hipofosfatemia				
Niedociśnienie				
Leukopenia				
Infekcje płuc				
Limfopenia				
Stabość mięśni				
Neuralgia				
Neutropenia				
Neuropatia obwodowa ruchowa				
Neuropatia obwodowa czuciowa				
Zapalenie płuc				
Ostra niewydolność nerek				
Trombocytopenia				

EQ-5D - European Quality of Life-Five Dimensions; QALY - quality-adjusted life year.

### 6.3.5 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 (w badaniu klinicznym dla lenalidomidu 43% chorych miało więcej niż 75 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>15</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:
  - o lenalidomidu - dane Wnioskodawcy (patrz rozdz. 2);
  - o 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 IV kwartał 2019 r.<sup>6</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>7</sup> (dane za luty 2020 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>8</sup>; dopłata pacjenta oraz w przypadku braku danych z komunikatu - koszty NFZ, jeśli były niższe niż wynikające z danych sprzedażowych);
  - o leków nierefundowanych - indeks leków Medycyny Praktycznej;<sup>9</sup> ze względu na brak danych sprzedażowych dla leków nierefundowanych przyjęto średnią arytmetyczną dostępnych opakowań poszczególnych leków;
- koszty procedur medycznych:
  - o 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.;
  - o chemioterapia - Zarządzenie Nr 24/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r.;
  - o leczenie szpitalne - Zarządzenie nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r.;
  - o programy lekowe - Zarządzenie Nr 50/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2020 r.;
  - o świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie - Zarządzenia nr 167/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 listopada 2019 r.

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

### **6.3.5.1 Dawkowanie**

#### **Lenalidomid w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonem**

W analizie ekonomicznej zastosowano dawkowanie takie jak w badaniu SWOG S0777. Leczenie początkowe (do 8 cykli): lenalidomid w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego cyklu, bortezomib we wstrzyknięciu podskórnym (1,3

mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon w dawce 20 mg/dobę doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. powtarzanych 21-dniowych cykli, kontynuacja leczenia - schemat Rd (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem) do progresji choroby.

Odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne dawki leków przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy (patrz poniższa tabela).

**Tab. 25. Rozkład dawek lenalidomidu stosowanych w modelu.**



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

Lenalidomid w dawce 25 mg/d podawano w 28-dniowych cyklach przez pierwszych 21 dni z deksametazonem w dawce 40 mg/d przez 4 dni w cyklu.

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

W ocenie ekonomicznej zastosowano dawkowanie takie jak w badaniu VISTA.<sup>11</sup> 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.

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

Talidomid w dawce 200 mg/d podawano w 42-dniowych cyklach przez cały cykl z melfalanem 0,25 mg/kg i prednizonem 2,0 mg/kg przez 4 dni w cyklu.

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

W ocenie ekonomicznej zastosowano dawkowanie takie jak w badaniu UPFRONT:<sup>20</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 programów lekowych<sup>4</sup> (Rd, Pd, D/Vd), charakterystyk produktów leczniczych (dla schematu BP<sup>21</sup>), lub danych literaturowych: dla Vd z badania Richardson 2005<sup>22</sup>, dla MP z prezentacji dotyczącej leczenia szpiczaka plazmocytozowego Dmoszyńska 2009<sup>23</sup>, dla Td z badania Kropff 2009<sup>24</sup>, dla Bd z prezentacji Dmoszyńska 2009<sup>25</sup>, natomiast BTd z wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018 roku.<sup>26</sup> W grupach łączonych (T/Td, V/Vd, M/MP i B/BP/Bd) dla leków stosowanych w monoterapii przyjmowano dawki takie

samo 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.

#### **Względna intensywność dawkowania (RDI)**

Względna intensywność dawkowania (ang. *relative dose intensity*; RDI) to proporcja początkowo planowanej dawki, którą podano pacjentom. Uwzględnienie RDI w modelu zapewnia spójność z uwzględnionymi danymi dotyczącymi skuteczności. Ponadto model uwzględnia intensywność dawkowania w obliczeniach kosztu leku. Względną intensywność dawkowania uzyskano z kluczowych badań klinicznych (SWOG S0777 dla Rvd i Rd, VISTA dla VMP; dane Wnioskodawcy). W przypadku braku danych dotyczących RDI, zakładano 100%.



Lenalidomid (Revlimi®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezłozywym uprzednio szpikiem plazmocytowym (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza efektywności

Tab. 26. Dawkowanie leków przyjęte w modelu.

Schemat	Substancja czynna	Okres	Długość cyklu, tyg.	Liczba podań w tygodniu						W1	W2	W3
				W1	W2	W3	W4	W5	W6			
DVD	Dara tumumab	Tygodnie 1 do 9	3	1	1	1						
	Bortezomib			2	2							
	Deksametazon			4	4							
	Dara tumumab	Tygodnie 10 do 24	3	1								
	Bortezomib			2	2							
	Deksametazon			4	4							
	Dara tumumab	Od 25 tygodnia	4	1								
MP	Melfalan	Od 1 tygodnia	4	4								
	Prednizon			4								
MPT	Melfalan	Od 1 tygodnia	6	4								
	Prednizon			4								
	Talidomid			7	7	7	7	7	7			
Pd	Pomalidomid	Od 1 tygodnia	4	7	7	7						
	Deksametazon			1	1	1	1					
Rd (RRWW)	Lenalidomid	Tygodnie 1 do 16	4	7	7	7						
	Deksametazon			4	4	4						
	Lenalidomid	Od 17 tygodnia	4	7	7	7						
	Deksametazon			4								
RVD	Lenalidomid	Tygodnie 1 do 24	3	7	7							
	Bortezomib			2	2							

Lenalidomid (Revlimid®) wskoja reze niu z bortezomibem i deksametazonem w lezeniu doroslych chorych z niezleczonym uprzednio szpikiem plazmoocytowym (ICD10 C90.0), ktorzy nie kwalifikuja sie do przeszczepu - analiza efektywnosci

Schemat	Substancja czynna	Okres	Długość cyklu, tyg.	Liczba podań w tygodniu						W1	W2	W3
				W1	W2	W3	W4	W5	W6			
	Deksametazon			4	4							
	Lenalidomid	Od 25 tygodnia	4	7	7	7						
	Deksametazon			1	1	1	1					
Td	Talidomid	Od 1 tygodnia	4	4	4	4						
	Deksametazon			4	4							
Vd	Bortezomib	Od 1 tygodnia	3	2	2							
	Deksametazon			4	4							
WMP	Bortezomib	Tygodnie 1 do 24	6	2	2		2	2				
	Melfalan			4								
	Prednizon			4								
	Bortezomib	Od 25 tygodnia	6	1	1		1	1				
	Melfalan			4								
	Prednizon			4								
VTD	Bortezomib	Tygodnie 1 do 12	3	2	2							
	Talidomid			7	7	7						
	Deksametazon			4	4							
	Bortezomib	Tygodnie 13 do 24	3	2	2							
	Talidomid			7	7	7						
	Deksametazon			4								
	Bortezomib	Od 25 tygodnia	5	1	1	1	1					
Talidomid	7			7	7	7	7					



Leżał domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezłozyłym uprzednio szpikiem plazmocytozym (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza efektywności

Schemat	Substancja czynna	Okres	Długość cyklu, tyg.	Liczba podań w tygodniu						R1	R2	R3
				W1	W2	W3	W4	W5	W6			
BTd	Bendamustyna	Od 1 tygodnia	4	1	1							
	Talidomid			7	7	7	7					
	Deksametazon			1	1	1	1					
Bd	Bendamustyna	Od 1 tygodnia	4	4								
	Deksametazon			2								
BP	Bendamustyna	Od 1 tygodnia	4	2								
	Prechizon			4								

RDI - względna intensywność dawkowania (ang. *relative dose intensity*); \* ze względu na brak danych przyjęto średnią z pozostałych RDI. Do obliczeń przyjęto powierzchnię ciała na poziomie 1,94 m<sup>2</sup> oraz masę ciała na poziomie 82,9 kg.

### 6.3.5.2 Koszty zakupu leków

The table content is completely redacted with black bars.

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. 6.3.5.1).

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niedziobym uprzednio szpikiem plazmocytowym (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

Tab. 27 Koszty leków uwzględnione w modelu.

Schemat	Substancja czynna	Okres	Długość cyklu, tyg.	Liczba podań w cyklu	Leczenie			Kontrola		
					Wzrost	Ciężar ciała	Waga	Wzrost	Ciężar ciała	Waga
Dvd	Daratumumab	Tygodnie 1 do 9	3	3	■		■	■		■
	Bortezomib			4	■	■	■	■	■	■
	Deksametazon			8	■		■			
	Daratumumab	Tygodnie 10 do 24	3	1	■		■	■		■
	Bortezomib			4	■	■	■	■	■	
	Deksametazon			8	■		■			
	Daratumumab	Od 25 tygodnia	4	1	■	■	■	■	■	■
M/MP	Melfalan	Od 1 tygodnia	4	4	■		■	■		■
	Prednizon			4	■	■	■	■	■	
MPT	Melfalan	Od 1 tygodnia	6	4	■		■	■		■
	Prednizon			4	■	■	■	■	■	
	Talidomid			42	■		■			
Pd	Pomalidomid	Od 1 tygodnia	4	21	■		■	■		■
	Deksametazon			4	■		■			
Rd (RRMM)	Lenalidomid	Tygodnie 1 do 16	4	21	■		■	■		■
	Deksametazon			12	■		■			
	Lenalidomid	Od 17 tygodnia	4	21	■	■	■	■	■	■
	Deksametazon			4	■		■			
Rvd	Lenalidomid		3	14	■	■	■	■	■	■

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezłośliwym przerzutem szpikowym plazmocytozy (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza efektywności

Schemat	Substancja czynna	Okres	Długość cyklu, tyg.	Liczba podań w cyklu	Leczenie			Kontrola		
					1	2	3	1	2	3
	Bortezomib	Tygodnie 1 do 24	4	4	■		■	■		■
	Deksametazon			8	■		■		■	
	Lenalidomid	Od 25 tygodnia		21	■	■	■	■	■	■
	Deksametazon			4	■		■	■	■	
T/Td	Talidomid	Od 1 tygodnia	4	12	■	■	■	■	■	
	Deksametazon			8	■		■	■	■	
V/Vd	Bortezomib	Od 1 tygodnia	3	4	■	■	■	■	■	
	Deksametazon			8	■		■	■	■	
VMP	Bortezomib	Tygodnie 1 do 24	6	8	■		■	■	■	
	Melfalan			4	■	■	■	■	■	
	Prechizon			4	■		■	■	■	
	Bortezomib	Od 25 tygodnia		4	■		■	■	■	
	Melfalan			4	■	■	■	■	■	
	Prechizon			4	■		■	■	■	
VTD	Bortezomib	Tygodnie 1 do 12	3	4	■		■	■	■	
	Talidomid			21	■	■	■	■	■	
	Deksametazon			8	■		■	■	■	
	Bortezomib	Tygodnie 13 do 24		4	■		■	■	■	
	Talidomid			21	■	■	■	■	■	
	Deksametazon			4	■		■	■	■	
	Bortezomib	5		4	■	■	■	■	■	

Leżał domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepowym pierwotnym szpikiem plazmocytozy (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza efektywności

Schemat	Substancja czynna	Okres	Długość cyklu, tyg.	Liczba podań w cyklu	[Redacted]			[Redacted]		
					[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Talidomid	Od 25 tygodnia		35	[Redacted]			[Redacted]		
BTd	Bendamustyna	Od 1 tygodnia	4	2	[Redacted]			[Redacted]		
	Talidomid			28	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	Deksametazon			4	[Redacted]			[Redacted]		
B/Bd	Bendamustyna	Od 1 tygodnia	4	4	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Deksametazon			2	[Redacted]			[Redacted]		
BP	Bendamustyna	Od 1 tygodnia	4	2	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Prednizon			4	[Redacted]			[Redacted]		

\* po uwzględnieniu profilaktyki (patrz tabela poniżej).

Lensa idomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym pierwotnym plazmocytozom (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

Tab. 28 Koszty profilaktyki uwzględnione w modelu.

Lek	Dawka	Odsetek pacjentów rozpoczynających dawkę (%)*	Długość cyklu	Liczba dawek/cykli	1	2	3	4	5	6	7
[Redacted]											
Kwas acetylosalicylowy	75 mg	46%	7	7	■	■	■	■	■	■	■
Heparyna drobnocząsteczkowa (enoksaparyna)	30 mg	52%	7	7	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]											
Acyklowir	400 mg	96%	7	7	■	■	■	■	■	■	■

RDI - względna intensywność dawkowania (ang. *relative dose intensity*). ; \* dane uzyskane na podstawie badania ankietowego.





### **6.3.5.3 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.





Lena domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpiczakiem plazmocytozy (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

<b>Linia leczenia, schemat</b>		
II i dalsze linie, wszystkie schematy		

### 6.3.5.5 Opieka końca życia

Koszt opieki paliatywnej przyjęto jako średnia kosztu oszacowanego w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy z lat 2018-2019 (CEA Kyprolis z 2019 roku,<sup>34</sup> CEA Ninlaro 2019,<sup>35</sup> AWA Darzalex 2018,<sup>36</sup> AWA Kyprolis 2018,<sup>37</sup> AWA Imnovid 2018<sup>38</sup>) na 10 129,82 PLN z obu perspektyw (patrz poniższa tabela).

**Tab. 32. Koszt opieki paliatywnej.**

Kategoria	NFZ, PLN	NFZ + pacjent, PLN	Źródło
Koszt opieki paliatywnej	10 129,82	10 129,82	Średnia na podstawie innych analiz ekonomicznych

### 6.3.5.6 Przeszczep komórek macierzystych

Koszt przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. na 55 702 PLN.

**Tab. 33. Koszt przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych.**

JGP	NFZ, PLN	NFZ + pacjent, PLN
S21 - Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych		55 702,00

W analizie uznano, iż koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych opierają się jedynie na koszcie świadczenia. Nie uwzględniono dodatkowo kosztów diagnostyki i kosztów terapii immunosupresyjnej uznając, że są one wliczone w koszt świadczenia. Przyjęte podejście jest spójne z zastosowanym w analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Kyprolis z 2018 roku.<sup>39</sup>

### 6.3.5.7 Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3-4, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych w którymkolwiek badaniach klinicznych dla interwencji lub komparatora (badanie SWOG S077 dla VRd i badanie VISTA). Przyjęte w analizie częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 34. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.**

Zdarzenie niepożądane		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej		

Lera i domid (Revi mid®) w skojarzeniu z bortezomi bami i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym przewlekłym zespołem płazmoocytowym (CD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

Zdarzenie niepożądane		
Niedokrwistość /anemia		
Astenia		
Ból pleców		
Zaćma		
Zmniejszony apetyt		
Odwodnienie		
Biegunka		
Duszność		
Zmęczenie		
Hiperglukemia		
Hipokalcemia		
Hipokalemia		
Hiponatremia		
Hipofosfatemia		
Niedociśnienie		
Leukopenia		
Infekcje płuc		
Limfopenia		
Stabość mięśni		
Neuralgia		
Neutropenia		
Neuropatia obwodowa ruchowa		
Neuropatia obwodowa czuciowa		
Zapalenie płuc		
Ostra niewydolność nerek		
Trombocytopenia		
Zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna		

Poniżej przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 oszacowane na podstawie opinii ekspertów klinicznych lub na podstawie innych źródeł.

**Tab. 35. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, które obserwowano w badaniach u co najmniej 5% pacjentów (PLN/zdarzenie).**

Zdarzenie niepożądane			
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej			

Zdarzenie niepożądane			
Nie do kwistość /anemia			
Astenia			
Ból pleców			
Zaćma			
Zmniejszony apetyt			
Odwodnienie			
Biegunka			
Duszność			
Zmęczenie			
Hiperglukemia			
Hipokalcemia			
Hipokalemia			
Hiponatremia			
Hipofosfatemia			
Niedociśnienie			
Leukopenia			
Infekcje płuc			
Limfopenia			
Słabość mięśni			
Neuralgia			
Neutropenia			
Neuropatia obwodowa ruchowa			
Neuropatia obwodowa czuciowa			
Zapalenie płuc			
Ostra niewydolność nerek			
Trombocytopenia			
Zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna			

### 6.3.6 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.

### 6.3.7 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

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

**Tab. 36. Podsumowanie parametrów klinicznych.**

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Populacja	ITT	Równy rozkład czynników prognostycznych	6.3.1
Horizont czasowy	25 lat	Dożywności	4
Model PFS	rozkład Weibulla	Dobre dopasowanie, kliniczna wiarygodność	6.3.2.1
Model OS	rozkład Gompertza	Najlepsze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	6.3.2.2
Model TTF	rozkład Weibulla	Dobre dopasowanie, kliniczna wiarygodność	6.3.2.3
Masa ciała pacjentów	82,9 kg	Założenia testowane w ramach analizy wrażliwości	6.3.5
Powierzchnia ciała pacjentów	1,94 m <sup>2</sup>		
			6.3.4.1
			6.3.4.1
Rozkłady leczenia po progresji choroby	Tab. 19, [redacted], [redacted]	Opinia ekspertów	6.3.3
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia 3-4 stopnia, które wystąpiły u więcej niż 5% pacjentów w którejkolwiek grupie	Badania MM-020 i VISTA	6.3.4.2
Redukcja użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Tab. 22	Założenie	6.3.4.2
Dawkowanie	Tab. 25, Tab. 26	Na podstawie badań klinicznych (SWOG S07779 dla schematu Rvd, VISTA dla schematu WWP, FIRST dla schematu MPT, U PFRONT dla schematu VTD), programów lekowych (Rd, Pd, DVd), charakterystyk produktów leczniczych (dla schematu BP) lub danych literaturowych: dla Vd z badania Richardson 2005, dla MP z prezentacji dotyczącej leczenia szpiczaka plazmocytozowego Dmoszyńska	6.3.5.1

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
		200, dla Td z badania Kropff 2009, dla Bd z prezentacji Dmoszyńska 2009, natomiast BTd z wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018 roku	
Względne intensywności dawek leków	Tab. 26	Dane Whio skodawcy	6.3.5.1
Stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	Wytyczne AOTMiT <sup>1</sup>	6.3.6



Tab. 37. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry		
Koszt zakupu leków , PLN/mg		
Lenalidomid 25 mg z RSS		
Lenalidomid 20 mg z RSS		
Lenalidomid 10 mg z RSS		
Lenalidomid 15 mg z RSS		
Lenalidomid 5 mg z RSS		
Lenalidomid 25 mg bez RSS		
Lenalidomid 20 mg bez RSS		
Lenalidomid 10 mg bez RSS		
Lenalidomid 15 mg bez RSS		
Lenalidomid 5 mg bez RSS		
Bortezomib		
Deksametazon		
Melfalan		
Prednizon		
Talidomid		
Bendamustyna		
Pomalidomid		
Daratumumab		
Koszt profilaktyki , PLN/mg		
Kwas acetylosalicylowy		
Heparyna drobno cząsteczkowa (enoksaparyna)		
Acyklowir		
Koszt podania schematów leczenia , PLN/tydz.		
Rvd do 24 tyg.		
Rvd po 24 tyg.		
Rd		
V/vd		
VMP (cykle 1-4)		
VMP (od 5 cyklu)		
MPT		
BTd		
Dvd (cykle 1-3)		
Dvd (cykle 4-8)		
Dvd (cykle od 9)		

Lerafamid (Revi mid®) w skojarzeniu z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym uprzednio szpikiem plazmocytowym (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

Parametry		
Pd		
T/Td		
B/BP/Bd		
M/MP		
VTD (cykle 1-8)		
VTD (po 8 cyklu)		
I linia, Rvd		
I linia, VMP		
I linia, MPT		
II i dalsze linie, wszystkie schematy		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej		
Niedokrwistość/anemia		
Astenia		
Ból pleców		
Zaćma		
Zmniejszony apetyt		
Odwodnienie		
Biegunka		
Duszność		
Zmęczenie		
Hiperglikemia		
Hipokalcemia		
Hipokalemia		
Hiponatremia		
Hipofosfatemia		
Niedociśnienie		
Leukopenia		
Infekcje płuc		
Limfopenia		
Słabość mięśni		
Neuralgia		
Neutropenia		
Neuropatia obwodowa ruchowa		
Neuropatia obwodowa czuciowa		
Zapalenie płuc		

Parametry		
Ostrza niewydolność nerek		
Trombocytopenia		
Zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna		
Koszt opieki końca życia, PLN		
Opieka końca życia		
Koszt przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych, PLN		
Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych		

## 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. 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 w momencie tworzenia modelu.

### 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>43</sup>/PRISMA<sup>44</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 bortezomibem i 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 bortezomibem i 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 27.05.2020 r. zidentyfikowano 4 publikacje, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami i kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. **Finalnie nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteriów włączenia** (patrz. 12.2).

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

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM<sup>40</sup>/PRISMA<sup>41</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 przypadków 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 27 maja 2020 r. zidentyfikowano 9 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami i 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 wartość 0,53 wzrasta do 0,67 w trakcie leczenia (Usmani 2016<sup>42</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-020 na podstawie 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 modyfikacje wartości należy uwzględniać mając uwagę specyfikę modelu.

Najbardziej zbliżona metodyka (wzrost użyteczności w trakcie leczenia) badania Usmani 2016 daje podstawy do wykorzystania alternatywnego zestawu wartości użyteczności wykorzystanego w tej analizie (w ramach analizy wrażliwości). Bezpośrednie wykorzystanie wartości użyteczności z badania Picot 2011<sup>43</sup> nie jest możliwe, ze względu na różnice w zdefiniowaniu poszczególnych stanów.

**Tab. 38. Użyteczności stanów zdrowia w szpiczaku plazmocytozym oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Metoda pomiaru	Populacja	Stan zdrowotny	Użyteczność	Komentarze
Usmani 2016	EQ-5D, EORTC QLQ-C30	chorzy z niezleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	[redacted]	[redacted]	analiza ekonomiczna dla schematu Rd
Picot 2011	EQ-5D, EORTC QLQ-C30	chorzy z niezleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	[redacted]	[redacted]	raport weryfikacyjny na potrzeby procesu decyzyjnego NICE, przyjęto dane z Gulbrandsen 2004 <sup>44</sup> przy wykorzystaniu algorytmu konwertującego McKenzie and van der Pol <sup>45</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: populację, wybór i koszt komparatora, rozkład PFS, rozkład OS, rozkład TTF, 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. 6.3.5), 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. 39. 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 danych
1A	populacja	ITT	Równy rozkład czynników prognostycznych	TNE	Populacje bardziej zbliżone do wnioskowanego wskazania	1, 6.3.1, 6.3.2
1B				TNE z cenzorowaniem przeszczepu		
2A	komparator	VMP	najczęściej stosowany schemat	MPT	Kolejne co do częstości stosowane schematy leczenia	1
2B				VTD		
3	rozkład PFS	rozkład Weibulla (dla R <sub>vd</sub> )	dobre dopasowanie, kliniczna wiarygodność	rozkład wykładniczy (dla R <sub>vd</sub> )	dobre dopasowanie	6.3.2.1
4	rozkład OS	rozkład Gompertza (dla R <sub>vd</sub> )	najlepsze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	rozkład Weibulla (dla R <sub>vd</sub> )	dobre dopasowanie	6.3.2.2
5	rozkład TTF	rozkład Weibulla (dla R <sub>vd</sub> )	dobre dopasowanie, kliniczna wiarygodność	rozkład uogólniony gamma (dla R <sub>vd</sub> )	dobre dopasowanie	6.3.2.3
6A	masa ciała pacjenta	82,9 kg	założenie	80 kg	założenie	6.3.5
6B				85 kg		6.3.5
7A	powierzchnia ciała pacjenta	1,94 m <sup>2</sup>	założenie	1,8 m <sup>2</sup>	założenie	6.3.5
7B				2,0 m <sup>2</sup>		6.3.5
8	użyteczności	██████████ ██████████	██████████	██████████ ██████████	Usmani 2016	6.4.1
9A	koszty na podstawie opinii ekspertów (zdarzenia niepożądane)	w zależności od kategorii	opinia ekspertów	-20%	założenie	6.3.5.3, 6.3.5.5
9B				+20%		

Lensa idomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leżeniu do rasy/ahorych z niezczony mu przednio szpiczakiem plazmoctowym (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikuj się do przeszczepu - analiza ekonoiczna

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
	monitorowanie, profilaktyka)					
10	intensywność dawkowania	zgodnie z danymi Wnioskodawcy	dane Wnioskodawcy	100%	założenie konserwatywne	6.3.5.1
11	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	6.3.2.1
12	stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	wytyczne AOTMiT <sup>1</sup>	0% koszty i efekty	wytyczne AOTMiT	6.3

## 6.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne ilosowe 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.

## 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 z podstawową ceną lenalidomidu oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, 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>46</sup>. Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

## 7 Wyniki analizy z RSS

Poniżej zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka - szczegółowy opis RSS znajduje się w rozdziale 2.

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 Rvd w porównaniu do stosowania VMP (i MPT/VTD w analizie wrażliwości).

### 7.1 Perspektywa NFZ

#### 7.1.1 Analiza podstawowa

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

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

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

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

Lena i domid (Revimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytowym (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

[Redacted text block]

Lp.	Nazwa	Leczenie standardowe			Leczenie badane		
		Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
14	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
15	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
16	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
17	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
18	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
19	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
20	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
21	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
22	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
23	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
24	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
25	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
26	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
27	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
28	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
29	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
30	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
31	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
32	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
33	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
34	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
35	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
36	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
37	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
38	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
39	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
40	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
41	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
42	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
43	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
44	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
45	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
46	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
47	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
48	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
49	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
50	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym urazem szpikowym plazmacytowym (CD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Leneidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym uprzednio szpikiem plazmocytowym (CD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna


[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

Lensa domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym uprzednio szpikiem plazmocytozy (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza efektywności

'	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	'
'	D	D	D	D	D	D	D	D	L	D	L	D	D	L	'
'	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	'
'	D	D	D	D	D	D	D								'
'	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	'
'	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	'
'	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	'
'	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	'
'	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	'

Lensa domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dośrodkowych z nieleczonym uprzednio szpikiem plazmocytowym (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza efektywności

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytozy (CD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

### 7.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu RVd w porównaniu ze schematem leczenia VMP wyniosła 274 146 PLN, natomiast średnia różnica QALY - 1,55. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł 176 568 PLN/QALY.

Lena i domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomi bami i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytozy (CD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

Tab. 58.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lensa domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym uogólnionym szpiczakiem plazmocytozy (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza efektywności

[Redacted]															
[Redacted]	[Redacted]							[Redacted]							[Redacted]
'	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	'
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	■
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	■
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	■
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	■
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	■
'	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	'
'	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	'
'	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	'
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	■

Lensa domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym urazem szpikowym (KD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza efektywności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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



Lena i domid (Revimid®) w skojarzeniu z bortezomi bami i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpikiem plazmocytowym (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

[Redacted text block]

Lp.	Nazwa	Koszt			Wartość		
		Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
32							
33							
34							
35							
36							
37							
38							
39							
40							
41							
42							
43							
44							
45							
46							
47							
48							
49							
50							
51							
52							
53							
54							
55							
56							
57							
58							
59							
60							
61							
62							
63							
64							
65							
66							
67							
68							
69							
70							
71							
72							
73							
74							
75							
76							
77							
78							
79							
80							
81							
82							
83							
84							
85							
86							
87							
88							
89							
90							
91							
92							
93							
94							
95							
96							
97							
98							
99							
100							

[Redacted text block]

Lena i domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym przedmózgowym plazmocytozom (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

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

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Leneidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytowym (CD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna


[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]



Lensa idomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym mielzomą wielkociekłą (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza efektywności

		Leczenie							Kontrola								
		Leczenie							Kontrola								
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczymi porfiriдами plazmatycznym (CD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lp.	Nazwa	Kwartał I			Kwartał II		
		1	2	3	1	2	3
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Lena i domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytowym (CD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Lena i domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomi bami i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytozy (CD138+), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lensa domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym urazem szpikowym (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza efektywności

[Redacted]															
[Redacted]								[Redacted]							
'	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	'
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
'	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
'	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
'	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym urazem szpikowym (KD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

	[Redacted]							[Redacted]							
1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G	1H	1I	1J	1K	1L	1M	1N	1O	1P
1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G	1H	1I	1J	1K	1L	1M	1N	1O	1P
1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G	1H	1I	1J	1K	1L	1M	1N	1O	1P
1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G	1H	1I	1J	1K	1L	1M	1N	1O	1P
1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G	1H	1I	1J	1K	1L	1M	1N	1O	1P
1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G	1H	1I	1J	1K	1L	1M	1N	1O	1P
1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G	1H	1I	1J	1K	1L	1M	1N	1O	1P
1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G	1H	1I	1J	1K	1L	1M	1N	1O	1P
1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G	1H	1I	1J	1K	1L	1M	1N	1O	1P

\* 1A - przyjęcie kosztu MPT zamiast VMP, 1B - przyjęcie kosztu VTD zamiast VMP, w pozostałych przypadkach po równaniu z VMP (analiza podstawowa); ^dopłata za zakup lenalidomidu nie jest możliwa, w związku z czym nie odnaleziono takich cen zbytu netto za opakowania lenalidomidu, przy których współczynnik kosztów użyteczności jest równy wysokości progu opłacalności, tj. 147 024 PLN/QALY.

## 9 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania lenalidomidu (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem 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).

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego, czas do niepowodzenia leczenia) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia) z badania SWOG S0777 porównującego lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVd) z terapią lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim bez zamiaru natychmiastowego autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. Wnioskowana populacja obejmuje chorych którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE), a zatem populację węższą niż populacja badania SWOG S0777.

Ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze schematami VMP (komparator główny), MPT i VTD (komparatory dodatkowe). W celu uwzględnienia skuteczności schematu VMP wykorzystano wyniki opublikowanej metaanalizy sieciowej Ramasamy 2019.<sup>13</sup> Bezpieczeństwo schematu VMP przyjęto na podstawie badania VISTA.<sup>11</sup>

Badanie dla analizowanego głównego komparatora uwzględnionego w modelu (badanie VISTA) obejmuje populację chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE). Pomimo dostępnych danych badania SWOG S0777 w zakresie skuteczności dla subpopulacji chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (TNE) oraz subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu, analizę podstawową przeprowadzono dla populacji ITT badania SWOG S0777. Tym samym wyniki kliniczne mają zachowany losowy rozkład czynników zakłócających i dają możliwość jednoznacznego wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia lenalidomidem. W analizie wrażliwości uwzględniono subpopulację TNE z cenzorowaniem przeszczepu z badania SWOG S0777, z uwagi na lepsze dopasowania do populacji uwzględnionej w badaniu dla komparatora. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono także subpopulację TNE.

W analizie klinicznej<sup>6</sup> wykazano zbliżoną przewagę RVd nad schematami VMP i MPT w zakresie zarówno przeżycia wolnego od progresji choroby (VMP: HR=0,48 [95%CI: 0,31; 0,77],  $p<0,05$ , MPT: HR=0,51 [95%CI: 0,39; 0,67],  $p<0,05$ ), jak i przeżycia całkowitego (VMP: HR=0,49 [95%CI: 0,30; 0,82],  $p<0,05$ , MPT: HR=0,55 [95%CI: 0,41; 0,75],  $p<0,05$ ). Z tego względu w przypadku porównania RVd vs MPT przyjęto wyniki skuteczności dla MPT jak dla VMP, natomiast koszty - jak dla schematu MPT.



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 uwzględnienie wiarygodnych wyników dotyczących skuteczności Rvd 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 Sekine 2019<sup>47</sup> zbliżone wyniki dla porównań Rvd vs VMP i Rvd vs VTD dla tych punktów końcowych, 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 SWOG S0777) 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. Testowano wiele modeli parametrycznych i dopasowywano do obserwowanych PFS, OS i TTF. Odpowiednie rozkłady zostały wybrane po uwzględnieniu kryteriów informacyjnych AIC i BIC oraz oceny dopasowanych krzywych do danych rzeczywistych. Alternatywne rozkłady testowano w ramach analizy wrażliwości.

Z uwagi na brak raportowania jakości życia w badaniu SWOG S0777 w analizie przyjęto dane dotyczące użyteczności na podstawie wyników badania FIRST (MM-020). Średnie wartości użyteczności związane ze stanami zdrowia przed progresją i po progresji oszacowano na podstawie taryf kanadyjskich odpowiednio na 0,71 i 0,69. Biorąc pod uwagę ograniczenia danych (brak oceny jakości życia po zaprzestaniu badanego leczenia), uznano, że oszacowana wartość użyteczności po progresji może nie odzwierciedlać użyteczności w kolejnych liniach leczenia. Z tego względu, a także z uwagi na zastosowanie taryf kanadyjskich, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności dla analizowanych stanów na podstawie publikacji Usmani 2016 odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego.

Uwzględnione koszty związane z leczeniem chorych z szpiczakiem plazmocytowym 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>48</sup> i cenach leków wraz z poziomem finansowania - Uchwała Rady NFZ<sup>16</sup>, Obwieszczenie MZ (dopłata pacjenta)<sup>4</sup> i indeks leków Medycyny Praktycznej<sup>19</sup>. Przypisanie kosztów tą metodą daje obraz rzeczywistego zużycia zasobów medycznych i uwiarygodnia przyjęte wartości.



W analizie zastosowano względną intensywność dawkowania leków, która wprost odpowiada za otrzymane w badaniu wyniki zdrowotne i która wpływa na koszty leczenia. W analizie wrażliwości testowano założenie stosowania pełnych dawek (względna intensywność dawkowania 100%).

Niniejsza analiza odpowiada stanowi na maj 2020 r. W przypadku leków stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, dla których średni koszt nie był możliwy do określenia na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, udział poszczególnych opakowań w kosztach leków przyjęto w oparciu o dane sprzedażowe NFZ za ostatni rok, w którym możliwe było oszacowanie kosztów na podstawie komunikatów DGL, tj. kwiecień 2018 r. - marzec 2019 r. Należy zauważyć, że zmiana udziałów poszczególnych preparatów leków uwzględnionych w modelu będzie miała pomijalnie mały wpływ na wyniki analizy. Ze względu na to, iż w wyniku możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz publikacji przez MZ obowiązującego wykazu leków refundowanych co 2 miesiące, koszty i wyceny technologii oraz procedur mogą ulegać niewielkim zmianom.

Analizę przeprowadzono w 4 wariantach, w których oprócz perspektywy (NFZ albo wspólnej) uwzględniono proponowany przez Wnioskodawcę RSS.



Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, w porównaniu ze schematami 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, a zatem nie jest możliwe omówienie potencjalnych różnic w zakresie wyników i założeń analiz.



Lena domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomi bami i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytowym (CD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

---

Testowana zmiana kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów nie miała istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynnika ICUR.

## 10 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki otrzymane w analizowanych wariantach analizy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytozy (CD138+), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

---

[Redacted text block]

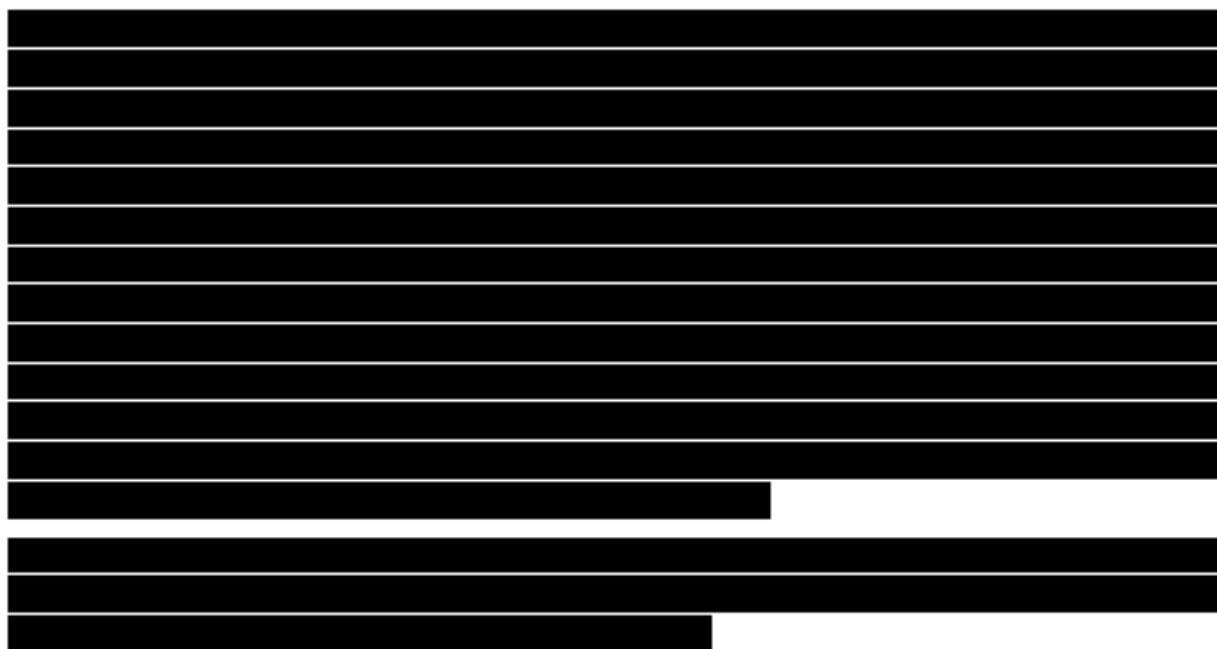
## 11 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania Rvd 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.

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę Celgene. Model jest skróconym kalkulem wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego Amaris. 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, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych i koszty opieki końca życia.

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 62,5 roku, zakres 28-87).



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>49</sup> Biorąc pod uwagę fakt, że dla terapii stosowanych w nowotworach współczynniki kosztowej efektywności są przeważnie wysokie, terapia może być uznana za kosztowo-efektywną przy nieznacznie wyższej skłonności do zapłaty za oferowane korzyści kliniczne.

## 12 Aneks

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym  
uprzednio szpikiem plazmocytozy (CD138+), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym przednio szpikowym plazmocytozom (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]		
[Redacted]	[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]

Lena i domid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym  
uprzednio szpikiem plazmocytowym (CD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Lena domid (Revimid®) w skojarzeniu z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym urazem szpikowym plazmocytozy (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]



Lena i domid (Revimid®) w skojarzeniu z bortezomi bami i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym  
uprzednio szpikiem plazmocytowym (CD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytowym (CD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

Lena i domid (Revimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytowym (CD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

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

Lena i domid (Revimid®) w skojarzeniu z bortezomiem i deksametazolem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym uprzednio szpikiem plazmocytozy (CD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



Lena domid (Revimid®) w skojarzeniu z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym  
uprzednio szpikiem plazmocytozy (CD138+), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

[Redacted content]

Leza lidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w lewazeniu do roslych chorych z niezczony mupzednio szpiazkiem plazmoctowym (ICD10 C90.0), ktorzy nie kwalifikuja sie do przeszczepu - analiza efektywnosci

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

Lensa idomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dośrodkowych chłoniaków nieleukocytozy w przednio szpikowym plazmocytozom (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza efektywności

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



Leza lidomid (Revlimid®) wskojo rzeciu z bortezomi bem i deksa metazorem w lezeu do roslych ahorych z nielezony mupzednio szpica kie m plaz mooytowym (ICD10 C90.0), ktorzy nie kwalifikuja sie do przesazepu - analiza efektywnosci

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

Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dośrodkowych chłoniaków nieleukocytozy w przednio szpikowym plazmocytozom (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza efektywności

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■

Leza lidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leceniu do rosłych chorych z niezakrzepniczym pierwotnym szpikiem plazmocytozy (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza efektywności

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

[REDACTED]

## 12.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, w porównaniu do schematu leczenia VMP, VTD i MPT.

W procesie wyszukiwania 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 oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.<sup>50</sup>

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

W zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym Aguiar 2016<sup>51</sup> (przegląd systematyczny analiz ekonomicznych z datą odcięcia czerwiec 2015) autorzy nie zidentyfikowali analiz ekonomicznych dotyczących stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych w porównaniu ze wskazanymi komparatorami.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 27.05.2020 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (D.M., W.W.). **W toku prac nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteriów włączenia.**

**Tab. 91. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.05.2020 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	23 808
#2	Cost allocation [mh]	2 006
#3	Cost-benefit analysis [mh]	81 926
#4	Cost control [mh]	33 245
#5	Cost savings [mh]	11 942
#6	Cost of illness [mh]	27 560
#7	Cost sharing [mh]	4 498
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	238 808
#9	lenalidomide [tm]	2 682
#10	lenalidomide [tw]	4 590
#11	revlimid [tw]	129

lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezłozy m uprzednio szpikiem plazmocytowym (CD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#12	#9 OR #10 OR #11	4 600
#13	bortezomib [nm]	5 726
#14	bortezomib [tw]	8 944
#15	#13 OR #14	8 944
#16	"multiple myeloma"[mh]	41 421
#17	#8 AND #12 AND #15 AND #16	39

Tab. 92. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 27.05.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	8 3 422
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	149 226
#3	'Cost of illness'/exp	18 897
#4	'Cost control'/exp	67 595
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 464
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	292 200
#7	'lenalidomide'/exp	18 680
#8	revlimid	1 451
#9	#7 OR #8	18 701
#10	'bortezomib'/exp	29 905
#11	'multiple myeloma'/exp	79 574
#12	#6 AND #9 AND #10 AND #11	161

Tab. 93. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 27.05.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [costs and cost analysis] explode all trees	10 401
#2	MeSH descriptor [cost-benefit analysis] explode all trees	6 895
#3	MeSH descriptor [cost control] explode all trees	577
#4	MeSH descriptor [cost savings] explode all trees	423
#5	MeSH descriptor [cost of illness] explode all trees	808
#6	MeSH descriptor [cost sharing] explode all trees	36
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	10 401
#8	MeSH descriptor [lenalidomide] explode all trees	380
#9	lenalidomide	1 882

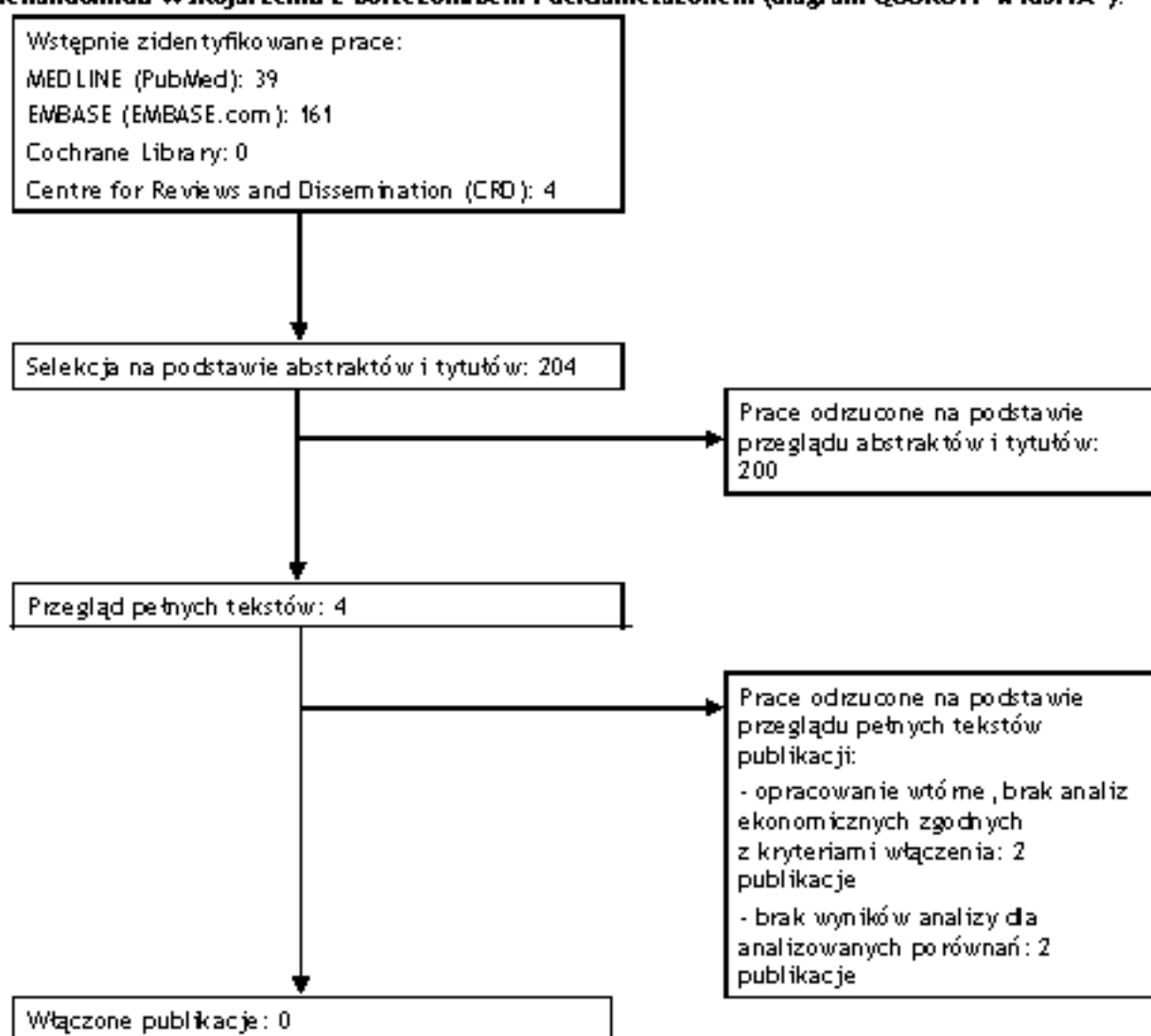
lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepniczym pierwotnym plazmocytozysem (ICD10 C90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza ekonomiczna

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#10	revlimid	201
#11	#8 OR #9 OR #10	1 895
#12	MeSH descriptor [bortezomib] explode all trees	434
#13	bortezomib	1 894
#14	#12 OR #13	1 894
#15	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1 575
#16	#7 AND #11 AND #14 AND #15	0

Tab. 94. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 27.05.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(lenalidomide) OR (revlimid)	39
#2	bortezomib	57
#3	cost*	24 376
#4	MeSH DESCRIPTOR Multiple Myeloma EXPLODE ALL TREES	180
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	4

Ryc. 30. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (diagram QUOROM<sup>®</sup> PRISMA<sup>®</sup>).





**Tab. 95. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	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
2	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 analizy dla analizowanych porównań
3	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 Dec;37(12):1421-1449.	Opracowanie wtórne, brak analiz ekonomicznych zgodnych z kryteriami włączenia
4	Kumar SK, Ma E, Engebretson AE, Buadi FK, Lacy MQ, Dispenzieri A, Duh MS, Lafeuille MH, Lefebvre P, Cheng WY, Dea K, Rembert D, Patt D, Niculescu L, Quick M, Rajkumar SV. Treatment outcomes, health-care resource utilization and costs of bortezomib and dexamethasone, with cyclophosphamide or lenalidomide, in newly diagnosed multiple myeloma. <i>Leukemia.</i> 2016 Apr;30(4):995-8.	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 zaprojektowaną strategię dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed). Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

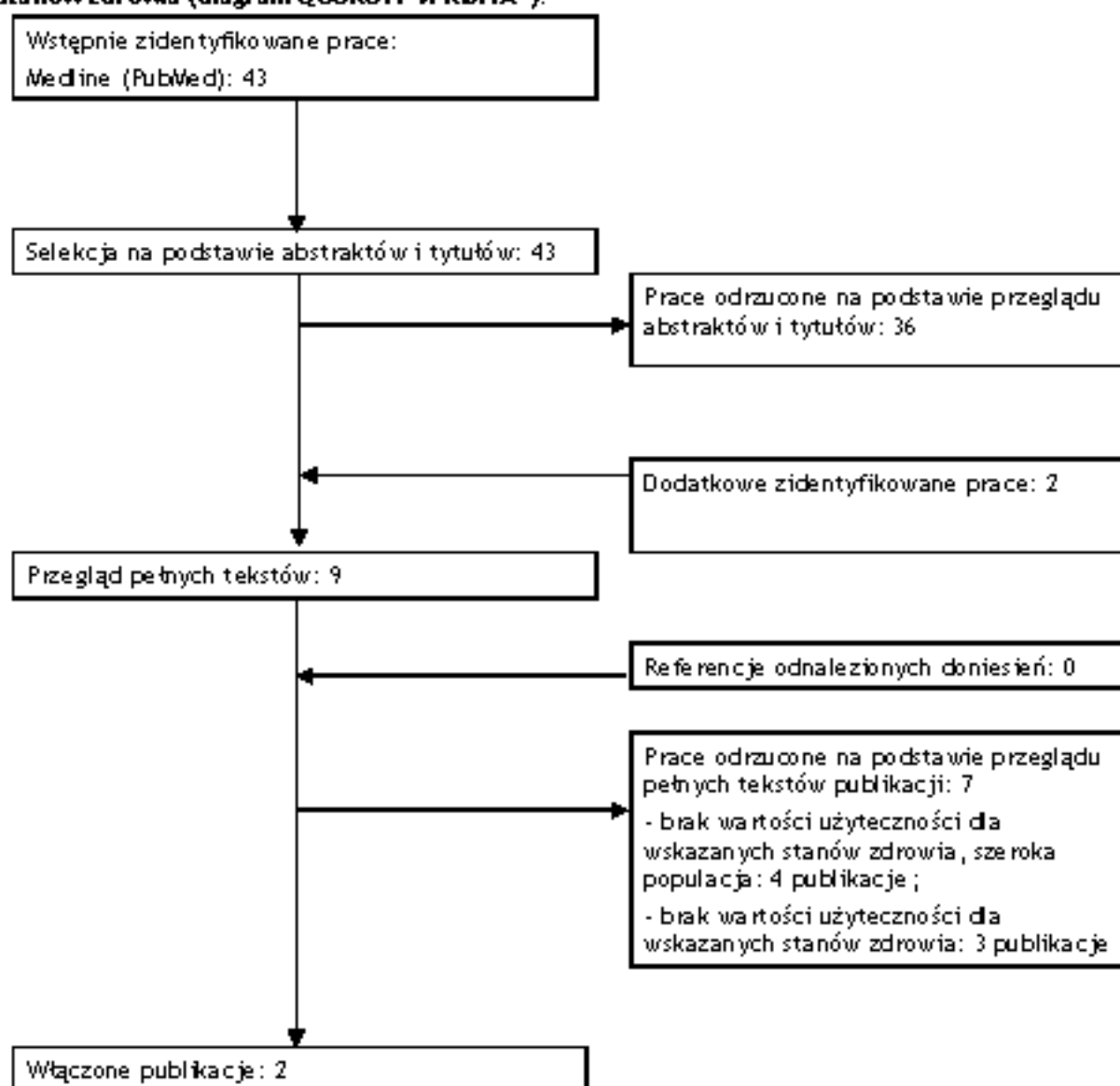
W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 27.05.2020 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (D.M., W.W.).

**Tab. 96. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 27.05.2020 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* [tw] OR dsutilit* [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]	5 31 877
#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]	10 5 019
#3	multiple myeloma [mh]	41 421
#4	#1 AND #2 AND #3	43

Ryc. 31. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM<sup>®</sup>/PRISMA<sup>1</sup>).



**Tab. 97. 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. 98. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Acaster S., Gaugris S., Velikova G., Yong K., Lloyd A. J., Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. <i>Support Care Cancer.</i> 2013 Feb;21(2):599-607.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia, szeroka populacja
2	Hatswell A. J., Burns D., Baio G., Wadelin F., Frequentist and Bayesian meta-regression of health state utilities for multiple myeloma incorporating systematic review and analysis of individual patient data. <i>Health Econ.</i> 2019 May;28(5):653-665	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
3	Kharroubi S. A., Edlin R., Meads D., McCabe C., Bayesian statistical models to estimate EQ-5D utility scores from EORTC QLQ data in myeloma. <i>Pharmaceutical Statistics.</i> 2018; 1-14.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
4	Kharroubi S. A., Edlin R., Meads D., Browne C., Brown J., McCabe C., Use of Bayesian Markov chain Monte Carlo methods to estimate EQ-5D utility scores from EORTC QLQ data in myeloma for use in cost-effectiveness analysis. <i>Med Decis Making.</i> 2015 Apr;35(3):351-60.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
5	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
6	Rowen D., Young T., Brazier J., Gaugris S., Comparison of generic, condition-specific, and mapped health state utility values for multiple myeloma cancer. <i>Value Health.</i> 2012 Dec;15(8):1059-68.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia, szeroka populacja
7	Sztankay M., Nepl L., Wintner Li. M., et al., Complementing clinical cancer registry data with patient reported outcomes: A feasibility study on routine electronic patient-reported outcome assessment for the Austrian Myeloma Registry. <i>Eur J Cancer Care.</i> 2019;00:e13154.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia, 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	tak
	b) analizę wrażliwości,	6.5, 7.1.2, 7.1.3, 7.2.2, 7.2.3,	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 porównanych 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 progu,	7.1.4, 7.2.4, 8.1.4, 8.2.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.3.7	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3, 4, 6, 6.3.7	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi	-	dołączony



	<b>Analiza ekonomiczna</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
	wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?		
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 warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	7	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	8	tak
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
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?	6.3.6, 7, 8	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania

	<b>Analiza ekonomiczna</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
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 wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	7.1.2, 7.1.3, 7.2.2, 7.2.3, 8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3	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 wspólnego 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, zawiera ją 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 szczególności, umożliwiające jednoznaczną 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.....	12
Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Revlimid®.....	14
Tab. 3. Wysokość refundacji preparatu Revlimid® - wariant z RSS.....	15
Tab. 4. Analiza skuteczności w badaniu SWOG S0777: Rvd vs Rd. Porównanie wyników dla różnych okresów obserwacji.....	20
Tab. 5. Kluczowe cechy analizy ekonomicznej.....	22
Tab. 6. Charakterystyka populacji w badaniach SWOG S0777 i FIRST - grupy interwencji i komparatora łącznie.....	24
Tab. 7. Charakterystyka populacji w badaniach SWOG S0777 i FIRST - grupy Rd.....	25
Tab. 8. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS w populacji ITT.....	29
Tab. 9. Parametry HR dla PFS uzyskane w metaanalizie sieciowej.....	31
Tab. 10. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS w populacji TNE.....	32
Tab. 11. Chorzy, którzy otrzymali przeszczep komórek macierzystych w badaniu SWOG S0777.....	34
Tab. 12. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS w subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu.....	35
Tab. 13. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla OS w populacji ITT.....	36
Tab. 14. Parametry HR dla OS uzyskane w metaanalizie sieciowej.....	37
Tab. 15. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla OS w populacji TNE.....	38
Tab. 16. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla OS w subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu.....	40
Tab. 17. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla TTF w populacji ITT.....	42
Tab. 18. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla TTF w subpopulacji TNE.....	43
Tab. 19. Przewidywane schematy stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po Rvd w I linii.....	45
Tab. 20. Przewidywane schematy stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po VMP w I linii.....	45
Tab. 21. Przewidywane schematy stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po MPT w I linii (analiza wrażliwości).....	46
Tab. 22. Przyjęte w analizie podstawowej wartości podstawowe użyteczności stanów zdrowia.....	48
Tab. 23. Przyjęte w analizie wrażliwości wartości podstawowe użyteczności stanów zdrowia.....	48
Tab. 24. Przyjęte w analizie dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.....	48
Tab. 25. Rozkład dawek lenalidomidu stosowanych w modelu.....	51
Tab. 26. Dawkowanie leków przyjęte w modelu.....	53
Tab. 27. Koszty leków uwzględnione w modelu.....	57
Tab. 28. Koszty profilaktyki uwzględnione w modelu.....	60

Tab. 29. Czasy trwania leczenia po progresji.....	61
Tab. 30. Koszty podania leków I, II i III linii (PLN/tydz.).....	63
Tab. 31. Koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją.....	63
Tab. 32. Koszt opieki paliatywnej.....	64
Tab. 33. Koszt przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych.....	64
Tab. 34. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.....	64
Tab. 35. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, które obserwowano w badaniach u co najmniej 5% pacjentów (PLN/zdarzenie).....	65
Tab. 36. Podsumowanie parametrów klinicznych.....	67
Tab. 37. Podsumowanie parametrów kosztowych.....	69
Tab. 38. Użyteczności stanów zdrowia w szpiczaku plazmocytozym oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu system atycznego.....	74
Tab. 39. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	76
Tab. 40. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.....	79
Tab. 41. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ.....	79
Tab. 42. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ.....	79
Tab. 43. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS.....	80
Tab. 44. Wyniki kliniczne - Rvd vs MPT.....	81
Tab. 45. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - Rvd vs MPT.....	81
Tab. 46. Wyniki kliniczne - Rvd vs VTD.....	81
Tab. 47. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - Rvd vs VTD.....	81
Tab. 48. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS.....	81
Tab. 49. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS.....	84
Tab. 50. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.....	86
Tab. 51. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.....	86
Tab. 52. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.....	86
Tab. 53. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z uwzględnieniem RSS.....	87
Tab. 54. Wyniki kliniczne - Rvd vs MPT.....	87
Tab. 55. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - Rvd vs MPT.....	88
Tab. 56. Wyniki kliniczne - Rvd vs VTD.....	88
Tab. 57. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - Rvd vs VTD.....	88
Tab. 58. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ i chorego z uwzględnieniem RSS.....	89
Tab. 59. Wyniki analizy progowej z uwzględnieniem RSS z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.....	91
Tab. 60. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.....	93
Tab. 61. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ.....	93

---



Tab. 62. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ. ....	93
Tab. 63. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS. ....	94
Tab. 64. Wyniki kliniczne - Rvd vs MPT. ....	95
Tab. 65. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - Rvd vs MPT. ....	95
Tab. 66. Wyniki kliniczne - Rvd vs VTD. ....	95
Tab. 67. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - Rvd vs VTD. ....	95
Tab. 68. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS. ....	95
Tab. 69. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS. ....	98
Tab. 70. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa. ....	100
Tab. 71. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. ....	100
Tab. 72. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. ....	100
Tab. 73. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez uwzględnienia RSS. ....	101
Tab. 74. Wyniki kliniczne - Rvd vs MPT. ....	101
Tab. 75. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - Rvd vs MPT. ....	102
Tab. 76. Wyniki kliniczne - Rvd vs VTD. ....	102
Tab. 77. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - Rvd vs VTD. ....	102
Tab. 78. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ i chorego bez uwzględnienia RSS. ....	103
Tab. 79. Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez uwzględnienia RSS. ....	105
Tab. 80. Aktualna praktyka kliniczna - struktura rynku. ....	117
Tab. 81 Oszacowanie POTENCJA LNEJ populacji dla lenalidomidu stosowanego w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia kom órek macierzystych szpiku ze standardowym ryzykiem cytogenetycznym bez ciężkiej niewydolności nerek. ....	118
Tab. 82 Struktura stosowanego aktywnego leczenia I linii u chorych ze szpiczakiem mnogim - przejm owanie proporcjonal ne. ....	119
Tab. 83 Struktura stosowanego aktywnego leczenia I linii u chorych ze szpiczakiem mnogim - nowa struktura rynku w przypadku nieproporcjonalnego przejm owania rynku przez lenalidomid. ....	119
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. ....	121
Tab. 85. Badania wykonywane u chorego w okresie po progresji choroby (w trakcie leczenia kolejnych linii; niezależnie od stosowanego schem atu) w okresie 12 miesięcy. ..	122
Tab. 86. Przewidywane schematy stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po LEN+DEX (Rd) w I linii. ....	123
Tab. 87. Schematy stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po VMP w I linii. ....	124
Tab. 88. Schematy stosowane w ramach kolejnych linii leczenia po MPT w I linii. ....	125
Tab. 89. Dawkowanie i procedury związane z podaniem leków. ....	126
Tab. 90. Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych. ....	128

---

Tab. 91. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.05.2020 r. ....	133
Tab. 92. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 27.05.2020 r. ....	134
Tab. 93. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 27.05.2020 r. ....	134
Tab. 94. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 27.05.2020 r. ....	135
Tab. 95. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....	137
Tab. 96. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 27.05.2020 r. ....	138
Tab. 97. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. ....	140
Tab. 98. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. ....	140

## Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu. ....	22
Ryc. 2. Krzywe Kaplana-Meiera PFS dla subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu w badaniu SWOG S0777 i populacji ITT w badaniu FIRST.....	26
Ryc. 3. Krzywe Kaplana-Meiera PFS dla populacji ITT w badaniach SWOG S0777 i FIRST. ....	27
Ryc. 4. Krzywe Kaplana-Meiera OS dla subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu w badaniu SWOG S0777 i populacji ITT w badaniu FIRST.....	27
Ryc. 5. Krzywe Kaplana-Meiera OS dla populacji ITT w badaniach SWOG S0777 i FIRST. ...	28
Ryc. 6. Wykresy Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji w populacji ITT badania SWOG S0777. ....	30
Ryc. 7. Wykresy Kaplana-Meiera dla PFS w badaniu FIRST (dane Wnioskodawcy, data odcięcia 21.01.2016 r.). ....	31
Ryc. 8. Ekstrapolacje PFS zastosowane w analizie podstawowej dla populacji ITT. ....	32
Ryc. 9. Wykresy Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji w subpopulacji TNE badania SWOG S0777. ....	33
Ryc. 10. Ekstrapolacje PFS zastosowane w analizie podstawowej dla subpopulacji TNE. ....	34
Ryc. 11. Wykresy Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji w subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu badania SWOG S0777. ....	35
Ryc. 12. Ekstrapolacje PFS zastosowane w analizie podstawowej dla subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu. ....	36
Ryc. 13. Wykresy Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia całkowitego w populacji ITT badania SWOG S0777. ....	37
Ryc. 14. Ekstrapolacje OS zastosowane w analizie podstawowej dla populacji ITT. ....	38
Ryc. 15. Wykresy Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia całkowitego w subpopulacji TNE badania SWOG S0777. ....	39
Ryc. 16. Ekstrapolacje OS zastosowane w analizie podstawowej dla subpopulacji TNE. ....	40
Ryc. 17. Wykresy Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia całkowitego w subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu badania SWOG S0777. ....	41
Ryc. 18. Ekstrapolacje OS zastosowane w analizie podstawowej dla subpopulacji TNE z cenzorowaniem przeszczepu. ....	42
Ryc. 19. Ekstrapolacje TTF zastosowane w analizie podstawowej dla populacji ITT.....	43
Ryc. 20. Ekstrapolacje TTF zastosowane w analizie podstawowej dla subpopulacji TNE. ....	44
Ryc. 21. Ograniczenie danych dotyczących użyteczności z badania FIRST. ....	47
Ryc. 22. Wykres <i>scatter plot</i> : Rvd vs VMP. Analiza z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ.....	82
Ryc. 23. Krzywa akceptowalności: Rvd vs VMP. Analiza z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ.....	83
Ryc. 24. Wykres <i>scatter plot</i> : Rvd vs VMP. Analiza z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ i chorego.....	89
Ryc. 25. Krzywa akceptowalności: Rvd vs VMP. Analiza z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ i chorego.....	90
Ryc. 26. Wykres <i>scatter plot</i> : Rvd vs VMP. Analiza bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ.....	96

Ryc. 27. Krzywa akceptowalności: Rvd vs VMP. Analiza bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ.....	97
Ryc. 28. Wykres <i>scatter plot</i> : Rvd vs VMP. Analiza bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ i chorego.....	103
Ryc. 29. Krzywa akceptowalności: Rvd vs VMP. Analiza bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ i chorego.....	104
Ryc. 30. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (diagram QUOROM <sup>40</sup> /PRISMA <sup>41</sup> ). ....	136
Ryc. 31. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM <sup>40</sup> /PRISMA <sup>41</sup> ). ....	139

## 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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<sup>3</sup> ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (ICD10 C 90.0). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.

<sup>4</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych 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-zywnieniowego-o-raz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> [dostęp 15.05.2020 r.]

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

<sup>6</sup> ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu (ICD10 C 90.0). Analiza kliniczna. Warszawa, 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, Homberger 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> Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Sexton R, Orłowski RZ, Barlogie B, Dispenzieri A. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068): 519-527.

<sup>10</sup> Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Orłowski RZ, Barlogie B. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer Journal* (2020) 10(5):53.

<sup>11</sup> San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; MISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906-17.

<sup>12</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, Femand 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>15</sup> Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D'Souza VK, Weisel K. Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2019 Nov 11:1-12.

<sup>16</sup> NICE. Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA510]. Published date: 14 March 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta510> [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>17</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90) <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych-c90/> [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>18</sup> Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-6-2020iii,6527.html> [dostęp 27.05.2020 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 lutego 2020 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7713.html> [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>20</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>21</sup> Indeks leków Medycyny Praktycznej. <http://indeks.mp.pl/> [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>22</sup> Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Chau V, Clowney B, Essell J, Gaffar Y, Warr T, Neuwrith R, Zhu Y, Elliott J, Esseltine DL, Niculescu L, Reeves J. Community-Based Phase IIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33(33):3921-9.

<sup>23</sup> ChPL Bendamustyna medac.

<https://www.google.com/uil?sa=t&ict=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjJtIK%64DnAhUDwcQBHeI2DBAQFjAAegQIBBAC&url=https%3A%2F%2Fpub.iejestnymedyczne.csioz.gov.pl%2F Pobieranie.a.shx%3Ftype%3D34486-c&usq=AOvVaw2dvCZecvq4-zy6KZwn tmcT> [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>24</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>25</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 27.05.2020 r.]

<sup>26</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>27</sup> Dmoszyńska 2009. Realistyczny algorytm diagnostyki. [https://hematoonkologia.pl/upload/realistyczny\\_algorytm\\_diagnostyki.pdf](https://hematoonkologia.pl/upload/realistyczny_algorytm_diagnostyki.pdf) [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>28</sup> Giannopoulos K., Jamrozik K., Usnarska-Zubkiewicz L., Dytfeld D., Jurczyszyn A., Walewski J., Lech-Marańda E., Walter-Croneck A., Pierkowska-Grela B., Wróbel T., Chałiński G., Jędrzejczak W. W., Małkowski B., Druzd-Sitek A., Robak T., Mańko J., Giebel S., Czepko R., Meder J., Dmoszyńska A., Zlecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskracji plazmocytozy na rok 2018/2019, *Acat Haematologica Polonica*, 2018, 49 (4), 157-206.

- <sup>27</sup> Gonzalez-McQuire S, Yong K, Leleu H, Mennini FS, Flinois A, Gazzola C, Schoen P, Campioni M, DeCosta L, Fink L. Healthcare resource utilization among patients with relapsed multiple myeloma in the UK, France, and Italy. *J Med Econ*. 2018 May;21(5):450-467.
- <sup>28</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>29</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: 13-19.
- <sup>30</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>31</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>32</sup> Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, Cavo M, Delforge M, Di Raimondo F, Weisel KC, Oriol A, Hansson M, Vacca A, Blanchard MJ, Goldschmidt H, Doyen C, Kaiser M, Petrini M, Anttila P, Cafo AM, Raymakers R, San-Miguel J, de Arriba F, Knop S, Röhlig C, Ocio EM, Morgan G, Miller N, Simcock M, Peluso T, Herring J, Stemas L, Zaki MH, Moreau P. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016 Jul 28;128(4):497-503.
- <sup>33</sup> Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, Masszi T, Lauri B, Levin MD, Bosi A, Hungria V, Cavo M, Lee JJ, Nooka AK, Quach H, Lee C, Barreto W, Corradini P, Min CK, Scott EC, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Beksac M, Ovilla R, Jo JC, Shin HJ, Sonneveld P, Soong D, Casneuf T, Chiu C, Amin H, Qi M, Thiagarajah P, Sasser AK, Schechter JM, Mateos MV. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018 Dec ;103(12):2079-2087.
- <sup>34</sup> CEA Kyprolis 2019.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia\\_mz/2019/166/AW/166\\_aw\\_ot.4331.41.2019\\_kyprolis\\_ae.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia_mz/2019/166/AW/166_aw_ot.4331.41.2019_kyprolis_ae.pdf) [dostęp 27.05.2020 r.]
- <sup>35</sup> CEA Ninlaro 2019.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia\\_mz/2019/126/AW/126\\_AW\\_OT.4331.33.2019\\_Ninlaro\\_AE.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia_mz/2019/126/AW/126_AW_OT.4331.33.2019_Ninlaro_AE.pdf) [dostęp 27.05.2020 r.]
- <sup>36</sup> AWA Darzalex 2018.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia\\_mz/2018/080/AWA/080\\_AWA\\_4331\\_12\\_2018\\_Darzalex.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia_mz/2018/080/AWA/080_AWA_4331_12_2018_Darzalex.pdf) [dostęp 27.05.2020 r.]
- <sup>37</sup> AWA Kyprolis 2018.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia\\_mz/2018/020/AWA/020\\_AWA\\_OT.4331.4.2018\\_KYPROLIS\\_karfilzomib\\_szcizak\\_mnogi\\_C90\\_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szcizak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf) [dostęp 27.05.2020 r.]
- <sup>38</sup> AWA Imnovid 2018.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia\\_mz/2017/038/AWA/038\\_AWA%20\\_OT\\_4351\\_8\\_Imnovid\\_2017.05.17.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia_mz/2017/038/AWA/038_AWA%20_OT_4351_8_Imnovid_2017.05.17.pdf) [dostęp 27.05.2020 r.]
- <sup>39</sup> CEA Kyprolis 2018. Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dośrodkowych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia - analiza ekonomiczna.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia\\_mz/2018/020/AW/020\\_AW\\_3\\_OT.4331.4.2018\\_KYPROLIS\\_\[karfilzomib\]\\_szpiczak\\_mnogi\\_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zdecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf) [dostęp 27.05.2020 r.]
- <sup>40</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>41</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>42</sup> Usmani SZ, Cavenagh JD, Belch AR, Hulin C, Basu S, White D, Nooka A, Ervin-Haynes A, Yiu W, Nagarwala Y, Berger A, Pellagra 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>43</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>44</sup> Gulbrandsen N, Hjemstad 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>45</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>46</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 27.05.2020 r.]
- <sup>47</sup> Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan CDF, Sosnoski M, Morais VO, 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>48</sup> Zarządzenia Prezesa NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [dostęp 27.05.2020 r.]
- <sup>49</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WOU20180000469/O/D20180469.pdf> [dostęp 27.05.2020 r.]
- <sup>50</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/> [dostęp 27.05.2020 r.]
- <sup>51</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.