

**Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu  
z bortezomibem i deksametazonem  
w leczeniu chorych z nawrotowym lub  
opornym szpiczakiem plazmocytowym  
wcześniej leczonych lenalidomidem**

**Analiza ekonomiczna**

Warszawa, 2021

#### **Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[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**

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

#### **Zamawiający**

Celgene Sp. z o.o.  
ul. Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa  
tel.: (22) 260 6 400

## Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	2
<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	4
<b>Streszczenie</b> .....	5
<b>Słowa kluczowe</b> .....	10
<b>1 Cel analizy</b> .....	11
<b>2 Uzasadnienie kliniczne</b> .....	14
<b>3 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności; wnioskowana cena</b> .....	16
<b>4 Zakres analizy - minimalne wymagania</b> .....	18
<b>5 Perspektywa</b> .....	20
<b>6 Horyzont czasowy</b> .....	21
<b>7 Strategia i technika analityczna</b> .....	22
<b>8 Metodyka</b> .....	23
8.1 Analizowane koszty .....	23
8.1.1 Koszty leków .....	23
8.1.1.1 Długość terapii .....	23
8.1.1.2 Dawkowanie i droga podania .....	24
8.1.1.3 Koszt substancji czynnych .....	26
8.1.1.3.1 Koszt pomalidomidu .....	26
8.1.1.3.2 Koszt daratumumabu .....	27
8.1.1.3.3 Koszt bortezomibu .....	28
8.1.1.3.4 Koszt deksametazonu .....	28
8.1.2 Koszty podania leków .....	29
8.2 Dyskontowanie .....	30
8.3 Analiza wrażliwości .....	30
8.4 Analiza progowa .....	31
8.5 Wyniki zdrowotne .....	31
8.6 Podsumowanie założeń i parametrów .....	33
8.7 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	34
<b>9 Wyniki analizy minimalizacji kosztów</b> .....	36
9.1 Analiza podstawowa .....	36
9.2 Analiza wrażliwości .....	44
9.3 Analiza progowa .....	45
9.4 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych .....	46
<b>10 Ograniczenia i dyskusja</b> .....	49
<b>11 Wyniki i wnioski końcowe</b> .....	54



## Wykaz skrótów i akronimów

<b>95%CI</b>	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AOTMT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna
<b>BC</b>	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i> )
<b>BOR</b>	bortezomib
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence intervals</i> )
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i> )
<b>DARA</b>	daratumumab
<b>D / DEX</b>	deksametazon
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>Dvd</b>	daratumumab/bortezomib/deksametazon
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>MM</b>	szpiczak plazmocytowy (ang. <i>multiple myeloma</i> )
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>P / POM</b>	pomalidomid
<b>Pd</b>	pomalidomid/deksametazon
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PICO</b>	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
<b>POZ</b>	Podstawowa Opieka Zdrowotna
<b>Pvd</b>	pomalidomid/bortezomib/deksametazon
<b>RSA</b>	instrumenty dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing agreements</i> )
<b>SA</b>	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
<b>Vd</b>	bortezomib/deksametazon

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania pomalidomidu (Imnovid®, Celgene Sp. z o.o.) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Zgodnie z wytycznymi PGSz z 2021 roku w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii: **PVd** (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon), zarejestrowanej na podstawie badania Optimism (w badaniu porównującym terapię PVd z terapią Vd u chorych leczonych wcześniej lenalidomidem mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11,2 miesiąca dla grupy badanej w porównaniu do 7,1 dla grupy kontrolnej (HR=0,61)) – należy zaznaczyć, że ponad 70% chorych biorących udział w tym badaniu było opornych na lenalidomid, stąd **rekomendacja dla PVd w tej właśnie populacji chorych jest bardzo silna; DVd** (daratumumab, bortezomib oraz deksametazon; terapia DVd jest finansowana w ramach programu lekowego NFZ u chorych leczonych wcześniej transplantacją autologiczną lub dwiema, bądź trzema liniami leczenia obejmującymi bortezomib i lenalidomid), którego skuteczność wykazano w badaniu Castor (mediana PFS w tym badaniu wyniosła 16,7 miesięcy dla terapii DVd, podczas gdy dla grupy kontrolnej [Vd] 7,1 miesiąca [HR=0,31]) – należy jednak podkreślić, że w tym badaniu tylko 24% chorych było opornych na lenalidomid, stąd **rekomendacja dla DVd jest nieco mniejsza; oraz Kd** (karfilzomib, deksametazon) i **PanoVd** (panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) nierefundowanych w Polsce (PGSz 2021).

W leczeniu chorych ze wznową lub progresją po co najmniej dwóch liniach leczenia wg wytycznych PGSz 2021 stosowane są: **PD optymalnie w skojarzeniu trójlekowym** (w związku z brakiem refundacji w Polsce schematów trójlekowych stosowany jest schemat suboptymalny jakim jest Pd); **DVd** (refundowany w tym wskazaniu w Polsce) lub **Vd** (również refundowany w leczeniu szpiczaka; należy jednak uwzględnić, że terapie trójlekowe, w tym DVd [co potwierdzają wyniki badania rejestracyjnego CASTOR, na podstawie którego DVd uzyskał refundację; Palumbo 2016], w wytycznych praktyki klinicznej są uważane za terapie skuteczniejsze [PTOK/PUO 2019, ASCO 2019] i zaleca się stosowanie terapii trójlekowych [jako terapii standardowych] zamiast dwulekowych, które są zalecane w szczególnych przypadkach [NOCN 2021]); schematy oparte na **bendamustynie** (pomimo braku zarejestrowanego wskazania dla nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego w 2-iej i kolejnych liniach; Bendamustin Accord ChPL; ponadto dostępny jest komunikat na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [URPL], zgodnie z którym w ostatnio prowadzonych badaniach klinicznych obejmujących stosowanie bendamustyny w niezatwierdzonych schematach w leczeniu skojarzonym lub poza zatwierdzonymi wskazaniami zaobserwowano zwiększoną śmiertelność pacjentów; URPL Bendamustyna); **Kd** (karfilzomib, deksametazon), **belantamab mafodotin**, **daratumumab** w monoterapii (nierefundowane w Polsce) oraz **DT-PACE** (deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) i przeszczepienie allgeniczne (w specyficznej grupie chorych; PGSz 2021).

Zgodnie z wytycznymi PTOK/PUO 2019 w ostatnich kilku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozowego, opartych na nowych inhibitorach proteasomu (karfilzomib, iksazomib), nowym leku immunomodulującym (**pomalidomid**), a także lekach z całkowicie nowych grup – przeciwciałami monoklonalnymi (daratumumab, elotuzumab) i inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat). Należy podkreślić, że wszystkie oceniane w dużych badaniach trzeciej fazy **trójlekowe skojarzenia tych preparatów, oparte na podstawie Rd lub Vd, wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Rd lub Vd**. Na podstawie tych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak **DVd** (daratumumab, bortezomib, deksametazon) **refundowany m.in. u chorych, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid** (Obwieszczenie MZ); **KRd** (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) refundowany w konkretnej populacji pacjentów, zawężonej w szczególności do pacjentów kwalifikujących się do leczenia chemioterapią wysokodawkową, ale również przeszczepienia komórek krwiotwórczych); **PVd** (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), **DRd** (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), **IRd** (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), **ERd** (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) obecnie nierefundowane w Polsce; powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozowego, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (PTOK/PUO 2019).

Autorzy międzynarodowych wytycznych wskazują na wiele możliwych opcji terapeutycznych i schematów leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego, przede wszystkim trójlekowych (preferowane w odniesieniu do schematów dwulekowych), w tym PVd, DVd i KRd oraz inne (nierefundowane w Polsce; EHA-ESMO 2021, NCCN 2021).

Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego w lutym 2021 r. wśród 4 ekspertów w dziedzinie hematologii **najczęściej stosowanym schematem w docelowej populacji jest schemat DVd** (patrz Analiza wpływu na budżet).

W związku ze wskazaniami refundacyjnymi, wytycznymi klinicznymi, praktyką kliniczną i dostępnymi dowodami naukowymi daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) stanowi główny komparator dla leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVd).

W związku z powyższym dodatkowe komparatory dla PVd w niniejszym wniosku refundacyjnym stanowią również Pd o paliatywnym charakterze leczenia oraz schematy oparte na leku starszym, jakim jest bendamustyna (szczegółowie uzasadnienie patrz Analiza problemu decyzyjnego). Biorąc pod uwagę:

- brak możliwości porównania efektów leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVd) z leczeniem pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) oraz bendamustyną w dowolnym schemacie ze względu na:
  - o heterogeniczność analizowanych populacji chorych w odnalezionych badaniach dla Pd, bendamustyny i PVd
  - o oraz brak wspólnych komparatorów w badaniach (patrz Analiza kliniczna)
- a także marginalne znaczenie Pd (w wytycznych praktyki klinicznej terapie trójlekowe, w tym daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, są uważane za terapie skuteczniejsze od dwulekowych [PTOK/PUO 2019, ASCO 2019],

w związku z czym spodziewane jest stosowanie Pd u chorych bardziej zaawansowanych, tj. w kolejnych liniach leczenia)

- i schematów bendamustyny (bendamustyna wskazana jest w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka plazmocytowego [Bendamustin Accord ChPL], odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa na temat zwiększonej śmiertelności pacjentów w przypadku stosowania bendamustyny w niezatwierdzonych schematach w leczeniu skojarzonym lub poza zatwierdzonymi wskazaniami [URPL Bendamustyna]; patrz Analiza problemu decyzyjnego)

nie analizowano ich w ramach niniejszej analizy ekonomicznej.

### **Strategia analityczna, struktura i parametry analizy**

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych (patrz Analiza kliniczna) wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii Pvd w porównaniu do Dvd, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i świadczeniobiorcy.

W analizie przyjęto horyzont czasowy równy 11,2 miesiąca, na podstawie mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla Pvd w całkowitej populacji badania OPTIMISM (tj. dla linii 2-4; Richardson 2019). W analizie wrażliwości uwzględniono odpowiednio dłuższy (20,7 miesiąca; mediana PFS w 2 linii po lenalidomidzie wg badania OPTIMISM - Richardson 2019) oraz krótszy horyzont czasowy (8,8 miesiąca; czas leczenia Pvd w badaniu OPTIMISM - Richardson 2019). Nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów ze względu na horyzont czasowy w analizie podstawowej nieprzekraczający roku. W analizie przyjęto, że horyzont czasowy odpowiada długości terapii Pvd i Dvd (w związku z założeniem braku różnic w skuteczności między tymi terapiami).

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów zakupu leków oraz kosztów podania leków. W obliczeniach założono, że przeciętna masa ciała człowieka wynosi 73,8 kg, a przeciętna powierzchnia ciała człowieka wynosi 1,71 m<sup>2</sup>. Przyjęto również upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy cena hurtowa brutto preparatu Imnovid® [redacted] w wariancie [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Koszty daratumumabu przyjęto w oparciu o ceny efektywne z przetargu publicznego (Przetarg), koszty bortezomibu w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikaty DGL), a koszty deksametazonu na podstawie danych sprzedażowych NFZ (Komunikaty DGL sprzedaż) i z obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ; przyjęto koszt niższy z tych dwóch źródeł w przypadku każdego preparatu DEX a następnie ważono go udziałem w sprzedaży wg danych NFZ).

Dawkowanie leków w schemacie Pvd przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Imnovid ChPL), a dawkowanie leków w schemacie Dvd - zgodnie z programem



lekowym B. 54. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0) stanowiącym załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ).

Koszty podań przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 29/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku POM i DARA oraz Zarządzenie nr 28/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku BOR (Zarządzenia Prezesa NFZ). Koszty DEX pominięto (założono, że jest przepisywany przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej).

## Wyniki

Wyniki analizy dla wariantu uwzględniającego RSA:

- w przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii Pvd wiązałoby się ze zmniejszeniem kosztów [REDAKTOWANE] (w tym ze zmniejszeniem kosztów zakupu leków oraz kosztów podania leków) w porównaniu do kosztu terapii Dvd;
- największy wpływ na różnicę pomiędzy analizowaną technologią (Pvd), a technologią opcjonalną (Dvd) ma koszt zakupu leków (różnica [REDAKTOWANE] na korzyść POM);
- zarówno w fazie inicjacyjnej, jak i w fazie po stabilizacji stosowanie Pvd związane jest ze zmniejszeniem kosztów terapii w porównaniu do terapii Dvd;
- we wszystkich rozpatrywanych scenariuszach analizy wrażliwości stosowanie Pvd związane jest z mniejszymi kosztami niż stosowanie Dvd.

## Wnioski

Podsumowując, **stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem związane jest z mniejszymi kosztami niż stosowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem** zarówno w przypadku analizy podstawowej, jak i w przypadku scenariuszy analizy wrażliwości (analiza z uwzględnieniem RSA). Ponadto, zgodnie z wytycznymi ESMO z 2020 roku dotyczącymi leczenia szpiczaka plazmocytoowego w dobie pandemii COVID-19 preferowane są leki stosowane doustnie (m.in. **pomalidomid**; ESMO COVID-19 2020).

Nawroty szpiczaka plazmocytoowego i oporność na chemioterapię (brak odpowiedzi lub odpowiedź krótsza niż 60 dni) występują podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych nowych leków i schematów chemioterapii (PTOK/PUO 2019), a nowotwór ten pozostaje nadal chorobą nieuleczalną (PGSz 2021). Optymalne planowanie leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu i jakości życia chorych. Wybór odpowiedniej strategii leczenia jest znacznie trudniejszy niż w okresie rozpoznania i ulega dalszej komplikacji wraz z kolejnymi i nawrotami ze względu na narastającą oporność nowotworu oraz pogarszający się stan pacjenta (Jamrozik 2011).

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują na większą skuteczności stosowania terapii trójlekowych (w tym również Pvd) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (PTOK/PUO 2019, ASCO 2019).

Stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytoowego zostało uwzględnione w najnowszych wytycznych polskich i zagranicznych (PGSz 2021, PTOK/PUO 2019, EHA-ESMO 2021, NCI 2021, NOCN 2021, IMWG 2021, MSAG 2019; patrz Analiza problemu decyzyjnego:

[REDAKTOWANE] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.).

Zgodnie z wytycznymi PGSz z 2021 roku w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego do terapii preferowanych należy Pvd **PVd** (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon), zarejestrowanej na podstawie badania Optimism (w badaniu porównującym terapię Pvd z terapią Vd u chorych leczonych wcześniej lenalidomidem mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11,2 miesiąca dla grupy badanej w porównaniu do 7,1 dla grupy kontrolnej (HR=0,61)) – należy zaznaczyć, że ponad 70% chorych biorących udział w tym badaniu było opornych na lenalidomid, stąd **rekomendacja dla PVd w tej właśnie populacji chorych jest bardzo silna** (w przypadku DVd rekomendacja jest słabsza, w związku z tym, że w badaniu Castor tylko 24% chorych było opornych na lenalidomid a z kolei pozostałe wymienione terapie, tj. **Kd i PanoVd** nie są refundowane w Polsce; PGSz 2021). W przypadku leczenia chorych ze wznową lub progresją po co najmniej dwóch liniach leczenia w wytycznych PGSz 2021 zwrócono uwagę na fakt, że obecnie trójlekowych stosowany jest schemat suboptymalny dla **pomalidomidu** jakim jest Pd zamiast **optymalnego schematu trójleckowego** (w związku z brakiem refundacji w Polsce schematów; PGSz 2021).

EHA-ESMO wskazuje, że **pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest terapią z najlepszymi wynikami zakresie PFS, zatwierdzoną jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów opornych na lenalidomid** (EHA-ESMO 2021).

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dla zapewnienia dostępu chorym do nowoczesnej chemioterapii wnioskowane jest finansowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVd) w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano co najmniej jedną do trzech schematów leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, w ramach programu lekowego (poprzez rozszerzenie istniejącego programu).

## Słowa kluczowe

pomalidomid, bortezomib, deksametazon, Pvd, szpiczak plazmocytowy, szpiczak plazmocytowy, analiza ekonomiczna



kliniczna). Bendamustyna wskazana jest w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka plazmocytozewego (Bendamustin Accord ChPL). Dodatkowo, zgodnie z komunikatem do fachowych pracowników ochrony zdrowia opublikowanym w 2017 r. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ostatnio prowadzonych badaniach klinicznych obejmujących stosowanie bendamustyny w niezatwierdzonych schematach w leczeniu skojarzonym lub poza zatwierdzonym i wskazaniami zaobserwowano zwiększoną śmiertelność pacjentów (URPL Bendamustyna).

W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy przyjęto Dvd jako komparator dla Pvd.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy (wiek 18 lat i powyżej) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu
Interwencja (I)	pomalidomid (Imnovid®, Celgene) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PvD)
Komparator (C)*	daratumumab (Darzalex®, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DvD),
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• płatnika publicznego, tj. Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ),</li> <li>• perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta; analiza wrażliwości)</li> </ul>
horyzont czasowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 11,2 miesiąca (analiza podstawowa),</li> <li>• 20,7 miesiąca (analiza wrażliwości),</li> <li>• 8,8 miesiąca (analiza wrażliwości)</li> </ul>
parametry	<ul style="list-style-type: none"> <li>• masa i powierzchnia ciała,</li> <li>• długość terapii (odpowiadająca horyzontowi czasowemu analizy),</li> <li>• dawkowanie, schematy dawkowania, droga podania leków,</li> <li>• koszty jednostkowe leków: pomalidomidu, daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu,</li> <li>• koszty jednostkowe podań leków,</li> <li>• efekty zdrowotne u pacjentów w pacjentów leczonych PvD i DvD, w postaci wartości użyteczności stanu zdrowia chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym.</li> </ul>
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• różnica kosztów stosowania PvD i DvD (w tym kosztów zakupu leków i kosztów podania leków),</li> <li>• cena zbytu netto dla pomalidomidu, przy której koszt stosowania PvD i DvD jest równy zero,</li> <li>• oszacowanie kosztów terapii PvD, współczynnika wyników zdrowotnych i kosztów dla terapii DvD i urzędowej ceny zbytu PvD, przy której koszty PvD nie są wyższe niż koszty DvD.</li> </ul>

\*nie uwzględniono Pd i schematów bendamustyny (patrz opis w tekście powyżej).

## 2 Uzasadnienie kliniczne

Do Analizy klinicznej (patrz: [REDAKTOWANE]) Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.) włączono randomizowane badania kliniczne, które dotyczyły następujących porównań:

- badanie OPTIMISMM (Richardson 2019) - pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem vs bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem;
- badanie CASTOR (abstrakty Usmani 2018, Mateos 2018 i Weisel 2019 zawierające dodatkowe wyniki dla subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem) - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem vs bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem.

Do podstawowych różnic cechujących powyższe badania, nie pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego PVD z DVD należą:

- populacje analizowane w badaniach: w badaniu OPTIMISMM włączono pacjentów, którzy stosowali uprzednio jedną do trzech linii leczenia, a w badaniu CASTOR pacjentów, u których stosowano co najmniej jedną linię (ok. 10% wszystkich chorych przed włączeniem do badania CASTOR leczonych było ponad 3 liniami i terapii),
- liczba cykli bortezomibu i deksametazonu w badaniach: w badaniu OPTIMISMM pacjenci przyjmowali bortezomib i deksametazon przez cały okres trwania badania (więcej niż 8 cykli), natomiast w badaniu CASTOR pacjenci otrzymali 8 cykli VD.

W związku z powyższym w ramach Analizy klinicznej nie przeprowadzono porównania pośredniego; przedstawiono jednak zestawienie tabelaryczne wyników obu badań wraz z wynikami analizy opisującymi różnice pomiędzy badanymi grupami (HR, OR i RD).

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie przewagę pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w odpowiednich badaniach w porównaniu do terapii bortezomibem i deksametazonem w zakresie zarówno przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), jak i odpowiedzi na leczenie. Odpowiednie wartości median przeżycia wolnego od progresji oraz odsetki pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 2. Porównanie wyników w poszczególnych punktach końcowych w zależności od analizowanej populacji badania OPTIMISM i CASTOR.**

Punkt końcowy	Badanie OPTIMISM		Badanie CASTOR	
	PVd (n=281)	Vd (n=278)	DVd (n=89)	Vd (n=120)
Pacjenci leczeni w 2 i kolejnych liniach				
Przeżycie wolne od progresji, mies., mediana	11,2	7,1	9,5	6,1
Odpowiedź na leczenie, n (%)	239 (82,2)	139 (50,0)	80/83 (96,4)	53/112 (47,3)
VGPR+, n (%)	148 (52,7)	51 (18,3)	51/83 (61,4)	21/112 (18,8)
Pacjenci leczeni w 2 linii	PVd (n=281)	Vd (n=278)	DVd (89)	Vd (120)
Przeżycie wolne od progresji, mies., mediana	20,7	11,6	21,2	7,0

VGPR+ - bardzo dobra częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie

Niewielkie różnice w przedstawionych wynikach mogą wynikać głównie z tych samych powodów, dla których nie przeprowadzono porównania pośredniego w niniejszej analizie. Różnice w liczbie cykli Vd mogą wpływać na wynik leczenia zarówno w grupie interwencji (odpowiednio PVd i DVd), jak i komparatora (Vd). Na podstawie przedstawionych wyników, z pewnym ograniczeniem można wnioskować o porównywalnej skuteczności pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

W ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego PVd vs DVd w analizowanej populacji chorych w oparciu o wyniki bezpieczeństwa z badań OPTIMISM i CASTOR nie było możliwe, ze względu na brak danych dla subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem w badaniu CASTOR.

W związku z powyższym założeniem o braku różnic w efektach leczenia schematami PVd i DVd wykonano analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*, CMA).



### 3 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności; wnioskowana cena

Pomalidomid jest obecnie refundowany w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby, **w ramach grupy limitowej 1182.0**, Pomalidomid, w programie lekowym B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)” (Obwieszczenie MZ), w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie lub włączenie analizowanego leku do którejś z istniejących grup limitowych nie będzie konieczne.

Wnioskowane jest **rozszerzenie wskazań dla pomalidomidu w ramach istniejącego programu lekowego** o wskazanie do stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

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 (Ustawa refundacyjna 2011).

**W związku z powyższym, pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tab. 3. Wnioskowana cena preparatu Innovid® – wariant bez RSA (dane Wnioskodawcy).

Parametr	Wartość	Komentarz
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie **umowy podziału ryzyka** (ang. *risk sharing agreement*, RSA). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna).

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 4. Wysokość refundacji preparatu Innovid® - z uwzględnieniem RSA (dane Wnioskodawcy).

Parametr	Wartość	Komentarz
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 4 Zakres analizy - minimalne wymagania

Odnalezione dowody kliniczne w Analizie Klinicznej (patrz: ██████████ ██████████ Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozytowym wcześniej leczonych leńalidomidem. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.) nie pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem z refundowanym obecnie w ramach programu lekowego daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Na podstawie odnalezionych w Analizie Klinicznej badań nie jest możliwe wykazanie przewag jednej technologii nad drugą.

**Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa schematu Pvd w porównaniu do DVd wykonano analizę minimalizacji kosztów.**

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ): „W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ; §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna).

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów związanych

ze stosowaniem technologii (analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

## 5 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” (Wytyczne AOTMiT). W związku z tym, że większość z analizowanych leków finansowana jest w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. Wyjątek stanowi koszt deksametazonu, jednakże koszt ten jest znikomy w porównaniu z pozostałymi kosztami uwzględnionymi w analizie. W związku z powyższym analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta rozpatrywana jest jedynie w ramach analizy wrażliwości.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia; KRN). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniu OPTIMISMM wyniosła 67 lat w grupie Pvd (OPTIMISMM).

## 6 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „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”.

W niniejszej analizie horyzont czasowy w analizie podstawowej przyjęto na 11,2 mies. (mediana PFS dla Pvd w całkowitej populacji badania OPTIMISMM , tj. dla linii 2-4 - Richardson 2019), a w analizie wrażliwości (SA) na 20,7 miesiąca (mediana PFS dla Pvd w 2 linii po lenalidomidzie wg badania OPTIMISMM - Richardson 2019) oraz na 8,8 mies. (mediana czasu leczenia Pvd w badaniu OPTIMISMM - Richardson 2019).



## 8 Metodyka

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skrócony kalkulatoryjny wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych (analizowanej i opcjonalnej) w przyjętym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (CMA) uwzględniono jedynie koszty różnicujące, tj. koszty nabycia leków i koszty związane z podaniem leków.

### 8.1 Analizowane koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. koszty leków oraz koszty podania leków. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ uznano, że różnice w tych kosztach są pomijalnie małe (brak możliwości porównania bezpieczeństwa w oparciu o badania kliniczne<sup>1</sup>, patrz Analiza kliniczna: ██████████ Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.). Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia; KRN). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniu OPTIMISMM wyniosła 67 lat w grupie PwD (OPTIMISMM).

Wszystkie koszty są podawane w PLN, uwzględniają obowiązujące od 18 lutego 2021 r. obwieszczenie Ministra Zdrowia określające warunki refundacji leków w Polsce (Obwieszczenie MZ) oraz najnowsze dane sprzedażowe NFZ (Komunikaty DGL, Komunikaty DGL sprzedaż) i dane przetargowe.

W obliczeniach przyjęto, że przeciętny rok trwa 365 dni.

#### 8.1.1 Koszty leków

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (pacjenci przyjmują 100% dawki przewidywanej w leczeniu).

##### 8.1.1.1 Długość terapii

Długość terapii przyjęto taką samą zarówno dla interwencji, jak i komparatora (w związku z założeniem braku różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy porównywalnymi terapiami). Przekłada się ona również na długość horyzontu czasowego (patrz rozdz. 6). W analizie podstawowej (BC) długość terapii przyjęto na 11,2 miesiąca (mediana PFS dla PwD

---

<sup>1</sup> Brak jest wyników dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem w badaniu CASTOR.



w całkowitej populacji badania OPTIMISMM, tj. dla linii 2-4 - Richardson 2019), a w analizie wrażliwości (SA) 20,7 miesiąca (mediana PFS dla PwD w 2 linii po lenalidomidzie wg badania OPTIMISMM - Richardson 2019) oraz 8,8 miesiąca (mediana czasu leczenia dla PwD wg badania OPTIMISMM - Richardson 2019). Terapię można podzielić na dwie fazy: faza inicjacyjna, trwająca pierwsze 24 tygodnie terapii (168 dni), oraz faza po stabilizacji, odpowiednio po 24 tygodniach terapii (liczba dni w zależności od długości całej terapii). Podział terapii wynika z istotnej zmiany dawkowania daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu w schemacie PwD po 24 tygodniach (8 cykli po 3 tygodnie), co wpływa na znaczącą zmianę kosztów leczenia.

**Tab. 5. Długość terapii PwD i DpD przyjęta w analizie.\***

Wariant analizy	Liczba miesięcy terapii	Liczba dni terapii	Źródło
Analiza podstawowa (BC)	11,2	341	mediana PFS dla PwD w całkowitej populacji badania OPTIMISMM, tj. dla linii 2-4 - badanie OPTIMISMM (Richardson 2019)
Analiza wrażliwości (SA)	20,7	630	mediana PFS dla PwD w 2 linii po lenalidomidzie - badanie OPTIMISMM (Richardson 2019)
Analiza wrażliwości (SA)	8,8	268	mediana czasu leczenia dla PwD - badanie OPTIMISMM (Richardson 2019)

Miesiąc = ok. 30,44 dni; \* długość terapii przyjęto taką samą zarówno dla interwencji, jak i komparatora (w związku z założeniem braku różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy porównywalnymi terapiami).

### 8.1.1.2 Dawkowanie i droga podania

Dawkowanie PwD przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dostępną na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA; Imnovid ChPL) w cyklach trwających 3 tygodnie (21 dni):

- zalecana dawka pomalidomidu wynosi 4 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez pierwsze 14 dni cyklu, tj. dni 1-14;
- zalecana dawka bortezomibu to 1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana dożylnie lub podskórnie:
  - w pierwszym i czwartym dniu pierwszego i drugiego tygodnia cyklu w cyklach 1-8, tj. dni 1, 4, 8 i 11,
  - w pierwszym dniu pierwszego i drugiego tygodnia cyklu w cyklu 9 i kolejnych, tj. dni 1 i 8;
- zalecana dawka deksametazonu to 20 mg doustnie raz na dobę, przyjmowana doustnie:
  - w pierwszym, drugim, czwartym i piątym dniu pierwszego i drugiego tygodnia cyklu w cyklach 1-8, tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12;

- o w pierwszym i drugim dniu pierwszego i drugiego tygodnia cyklu w cyklu 9 i kolejnych, tj. dni 1, 2, 8 i 9.

Dawkowanie przyjęto Dvd zgodnie z programem lekowym B.54. „Leczenie chorych na opomego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD 10 C90.0)” stanowiącym załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) w cyklach trwających odpowiednio 3 tygodnie (cykle 1-8) i 4 tygodnie (cykle 9+):

- zalecana dawka daratumumabu to 16 mg/kg masy ciała, podawana we wlewie dożylnym raz na tydzień w cyklach 1-3, raz na 3 tygodnie w cyklach 4-8 oraz raz na 4 tygodnie w cyklu 9 i kolejnych;
- zalecana dawka bortezomibu to 1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana dożylnie lub podskórnym w pierwszym i czwartym dniu pierwszego i drugiego tygodnia cyklu w cyklach 1-8, tj. dni 1, 4, 8 i 11;
- zalecana dawka deksametazonu to 20 mg doustnie raz na dobę, przyjmowana doustnie w pierwszym, drugim, czwartym i piątym dniu pierwszego i drugiego tygodnia cyklu w cyklach 1-8, tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12.

**Tab. 6. Schematy dawkowania Pvd i Dvd.**

Pvd (Imnovid ChPL)		Dvd (program lekowy B.54*)	
cykle 1-8 (po 3 tyg.)		cykle 1-3 (po 3. tyg.)	
pomalidomid	codziennie przez pierwsze 14 dni cyklu (tj. dni 1-14)	daratumumab	1x/tydz.
bortezomib	1. i 4. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 4, 8, 11)	bortezomib	1. i 4. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 4, 8, 11)
deksametazon	1., 2., 4. i 5. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12)	deksametazon	1., 2., 4. i 5. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12)
		cykle 4-8 (po 3. tyg.)	
		daratumumab	1x/3 tyg.
		bortezomib	1. i 4. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 4, 8, 11)
		deksametazon	1., 2., 4. i 5. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12)
cykle 9+ (po 3 tyg.)		cykle 9+ (po 4 tyg.)	
pomalidomid	codziennie przez pierwsze 14 dni cyklu (tj. dni 1-14)	daratumumab	1x/4 tyg.
bortezomib	1. dzień w 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 8)	bortezomib	BRAK
deksametazon	1. i 2. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 2, 8, 9)	deksametazon	BRAK

\*B.54. „Leczenie chorych na opomego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD 10 C90.0)” - załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ); BRAK - bortezomib i deksametazon w schemacie Dvd podawany jest tylko przez 8 cykli.

W obliczeniach dawek przyjęto, że:

- przeciętna masa ciała (m.c.) człowieka wynosi 73,8 kg (AE Imnovid, AWA Imnovid),
- przeciętna powierzchnia ciała (p.c.) człowieka wynosi 1,71 m<sup>2</sup> (AE Darzalex, AWA Darzalex).

**Tab. 7. Dawkowanie i droga podania substancji czynnych.**

Substancja czynna	Dawka	Droga podania	Źródło
pomalidomid	4 mg	Doustnie	Imnovid ChPL
daratumumab	16 mg/kg, tj. 1180,8 mg	wlew dożylny	Program lekowy B.54 (Obwieszczenie MZ)
bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> , tj. 2,22 mg	infuzja dożylna lub podanie podskórne	Imnovid ChPL oraz program lekowy B.54 (Obwieszczenie MZ)
deksametazon	20 mg	Doustnie	Imnovid ChPL oraz program lekowy B.54 (Obwieszczenie MZ)

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2021) w przypadku leczenia indukującego preferencyjną drogą podania bortezomibu jest forma podskórna ograniczająca znacznie występowanie polineuropatii (dożylnie bortezomib może być stosowany jedynie w wyjątkowych sytuacjach). Natomiast w leczeniu podtrzymującym zaleca się podawanie bortezomibu podskórnie. Z kolei w schematach lekowych stosowanych w leczeniu chorych opomym lub nawrotowych również podaje się dwie możliwe drogi podania bortezomibu, jednak bez wskazania która z nich jest częściej stosowana. W związku z powyższym w analizie podstawowej (BC) niniejszej analizy przyjęto, że bortezomib podawany jest tylko podskórnie, a w analizie wrażliwości (SA) przyjęto równy udział podania podskórnego i dożylnego (założenie arbitralne, patrz tabela poniżej).

**Tab. 8. Opcje podania bortezomibu.**

Droga podania	Analiza podstawowa (BC)*		Analiza wrażliwości (SA)**	
	PVd	DVd	PVd	DVd
Infuzja dożylna	0%	0%	50%	50%
Podanie podskórne	100%	100%	50%	50%

\* założenie przyjęte w oparciu o zapisy w wytycznych PGSz (opis w tekście powyżej); \*\* założenie arbitralne w związku z brakiem wskazania konkretnych wartości w przypadku szpiczaka opomym lub nawrotowego dla schematów trójlekowych.

### 8.1.1.3 Koszt substancji czynnych

#### 8.1.1.3.1 Koszt pomalidomidu

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy cena hurtowa brutto preparatu Imnovid® w wariantcie [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]



Dawka 4 mg odpowiada dawce początkowej leku a dawki 3, 2 i 1 mg kolejnym poziomom zmniejszania dawki pomalidomidu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych (ChPL POM). Pomalidomid w schemacie Pvd stosowany jest raz na dobę w dniach od 1 do 14, w powtarzanych 21-dniowych cyklach (ChPL POM)

– koszt taki sam z perspektywy NFZ i z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta (brak kosztów ponoszonych przez pacjenta; patrz rozdz. 3). Koszt 1 dawki dobowej patrz tabel a poniżej.

Liczba przyjętych dawek leku zależy od liczby podań danego leku w zależności od przyjętej długości terapii (horyzontu czasowego analizy).

**Tab. 9. Koszt pomalidomidu w schemacie Pvd (Imnovid®, 14 kaps.) w zależności od wariantu analizy (dane Whioskodawcy).**



#### 8.1.1.3.2 Koszt daratumumabu

Koszt daratumumabu przyjęto z przetargu publicznego ze względu na brak danych sprzedażowych Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) dla daratumumabu pozwalających na oszacowanie rzeczywistego kosztu leku (tj. przyjęto cenę hurtową brutto daratumumabu niższą o 36% w porównaniu do Obwieszczenia MZ). Koszty daratumumabu przedstawiono w poniższej tabeli.

W związku z refundacją leku w ramach programu lekowego i brakiem dopłaty pacjenta koszt nabycia DARA jest taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

**Tab. 10. Koszt preparatu Darzalex® (daratumumab) (Przetarg).**

Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto*, PLN/opak.
koncentrat do sporządzania roztworów, 20 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	5 100,00
koncentrat do sporządzania roztworów, 20 mg/ml (1 fiol. 5 ml)	1 275,00

\*koszt pokrywa NFZ (brak kosztu pacjenta).

Bez względu na zawartość opakowania preparatu Darzalex® cena hurtowa brutto za 1 mg daratumumabu wynosi 12,75 PLN, a cena hurtowa brutto za jedną dawkę daratumumabu wynosi 15 055,20 PLN (patrz tabela poniżej).

**Tab. 11. Koszt preparatu Darzalex® (daratumumab) cd.**

Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto, PLN/opak.	Dawka w opakowaniu, mg	Cena hurtowa brutto, PLN/mg	Cena hurtowa brutto, PLN/dawka*
koncentrat do sporządzania roztworów, 20 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	5 100,00	400	12,75	15 055,20
koncentrat do sporządzania roztworów, 20 mg/ml (1 fiol. 5 ml)	1 275,00	100	12,75	15 055,20

\*180,8 mg (16 mg/kg mc. razy 73,8 kg; patrz rozdz. 8.1.1.2)

### 8.1.1.3.3 Koszt bortezomibu

W Polsce refundowanych jest kilka preparatów zawierających bortezomib w różnych dawkach. Wszystkie te preparaty refundowane są w ramach katalogu chemioterapii (katalog C) i brak jest dopłat pacjenta do kosztów ich zakupu, w związku z czym koszt nabycia BOR jest taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Koszt bortezomibu przyjęto w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2020 r., przyjmując koszt najbardziej aktualny (tj. z grudnia 2020 r.; Komunikaty DGL).

Do oszacowania kosztów nabycia BOR w ramach 1 podania wykorzystano koszt za mg i dawkę leku wymaganą na jedno podanie (patrz rozdz. 8.1.1.2). Koszt BOR za mg wyniósł 58,78 PLN, a za dawkę 130,66 PLN (patrz tabela poniżej).

**Tab. 12. Koszt bortezomibu w zależności od wariantu analizy.\***

Koszt za 1 mg bortezomibu, PLN/mg**	Koszt za dawkę bortezomibu, PLN/dawka***
58,78	130,66

\* koszt pokrywa NFZ (brak kosztu pacjenta); \*\* w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2020 r., przyjmując koszt najbardziej aktualny (tj. z grudnia 2020 r.; Komunikaty DGL); \*\*\* 2,22 mg (1,3 mg/m<sup>2</sup> pc. razy 1,71 m<sup>2</sup>; patrz rozdz. 8.1.1.2)

### 8.1.1.3.4 Koszt deksametazonu

W Polsce refundowanych jest kilka preparatów zawierających deksametazon w różnych dawkach. Wszystkie preparaty doustne deksametazonu refundowane są w ramach katalogu A1 za odpłatnością ryczałtową, w związku z czym koszt nabycia DEX różni się z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono średni ważony (udziałem sprzedanych mg dla refundowanych preparatów DEX w oparciu o dane sprzedażowe NFZ za grudzień 2020 r.; Komunikaty DGL sprzedaż) koszt DEX za 1 mg uzyskany przy uwzględnieniu minimalnego kosztu opak. poszczególnych preparatów dla NFZ spośród kosztu opartego na Obwieszczeniu MZ i danych sprzedażowych NFZ za grudzień 2020 r. (Obwieszczenie MZ, Komunikaty DGL sprzedaż). Do oszacowania kosztów nabycia DEX w ramach 1 podania wykorzystano oszacowany koszt za mg i dawkę leku wymaganą na jedno podanie (patrz rozdz. 8.1.1.2).



Średni koszt DEX za mg wyniósł z perspektywy NFZ 0,65 PLN a z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta 0,82 PLN, a za dawkę odpowiednio 13,05 PLN i 16,40 PLN (patrz tabela poniżej).

**Tab. 13. Koszt deksametazonu w zależności od wariantu analizy.**

Wariant analizy	Koszt za 1 mg deksametazonu, PLN/mg	Koszt za dawkę deksametazonu, PLN/dawka*
Analiza podstawowa (BC) - koszty aktualne	0,65 w BC (perspektywa NFZ)/ 0,82 w SA (perspektywa NFZ i pacjenta)	13,05 w BC (perspektywa NFZ)/ 16,40 w SA (perspektywa NFZ i pacjenta)

\* w obliczenia przyjęto, że dawka deksametazonu wynosi 20 mg (patrz rozdz. 8.1.1.2).

## 8.1.2 Koszty podania leków

Koszty podania leków w programie lekowym przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 29/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ). Koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu wynosi 108,16 PLN (przyjęto, że dotyczy on wydania leku na 6 mies.; NFZ rozliczanie), a koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lub hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu wynosi 486,72 PLN.

**Tab. 14. Koszty podania leków w programie lekowym (Zarządzenia Prezesa NFZ)**

Rodzaj podania	Koszt 1 podania
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN
Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lub hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu	486,72 PLN

Koszty podania leków z katalogu chemioterapii przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 28/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ). Koszt kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii wynosi 167,11 PLN, koszt podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii wynosi 111,40 PLN, a koszt hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu leków wynosi 389,92 PLN.

**Tab. 15. Koszty podania leków z katalogu chemioterapii (Zarządzenia Prezesa NFZ).**

Rodzaj podania	Koszt 1 podania
Kompleksowa porada ambulatoryjnej dotycząca chemioterapii	167,11 PLN
Podstawowa porada ambulatoryjnej dotycząca chemioterapii	111,40 PLN
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92 PLN

Koszty podania odpowiednio pomalidomidu, daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu podano w poniższej tabeli. Koszty podania są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - koszty w całości ponoszone są przez NFZ.

**Tab. 16. Koszty podania pomalidomidu, daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu.**

Lek	Koszt 1 podania*	Komentarz
Pomalidomid	108,16	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związany z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 29/2021/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ) - wydanie leku na 6 mies. (NFZ rozliczanie)
Daratumumab	486,72	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu lub hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 29/2021/DGL)
Bortezomib	139,26 (264,59 w SA**)	Średnia wg odsetków infuzji dożylnych i podania podskórnego (patrz Tab. 8) w oparciu o: dla infuzji dożylnych - koszt hospitalizacji jednego dnia związany z podaniem leku z części A katalogu leków, dla podania podskórnego średnia arytmetyczna kosztu kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii i kosztu podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii (wg Zarządzenia nr 28/2021/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ)
Deksametazon	0,00	Lek przepisany przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ); w Analizie ekonomicznej dla preparatu Darzalex® również przyjęto 0,00 PLN jako koszt podania deksametazonu (AE Darzalex, AWA Darzalex).

\* koszty podania są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - koszty w całości ponoszone są przez NFZ; \*\* dotyczy scenariusza analizy wrażliwości (SA), w którym uwzględniono podanie bortezomibu zarówno podskórnym, jak i w infuzji dożylnych (po 50%).

W zależności od długości terapii całkowita liczba podań pomalidomidu, daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu, a więc również liczba wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji związanych z podaniem leków jest różna w danym horyzoncie czasowym.

## 8.2 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „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” (Rozporządzenie MZ 2021).

Przyjęty w niniejszej analizie horyzont czasowy (11,2 mies.) nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

## 8.3 Analiza wrażliwości

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

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

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 9.2.



Tab. 17 Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	5
SA 2	horizont czasowy/ długość terapii	wg mediany PFS dla Pvd w całkowitej populacji, tj. dla linii 2-4 badania OPTIMISMM	wg mediany PFS dla Pvd w 2 linii po lenalidomidzie wg badania OPTIMISMM	8.1.1.1
SA 3	horizont czasowy/ długość terapii	wg mediany PFS dla Pvd w całkowitej populacji, tj. dla linii 2-4 badania OPTIMISMM	wg mediany czasu leczenia Pvd w badaniu OPTIMISMM	8.1.1.1
SA 4	droga podania bortezomibu	bortezomib podawany podskórnym za równo w schemacie Pvd, jak i Dvd*	równy udział podania podskórnego i dożylnego (założenie arbitralne)**	8.1.1.2

\* założenie przyjęte w oparciu o zapisy w wytycznych PGSz (opis patrz rozdz. 8.1.1.2); \*\* założenie arbitralne w związku z brakiem wskazania konkretnych wartości w przypadku szpiczaka odczynowego lub nawrotowego dla schematów trójkrotnych.

## 8.4 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 (Rozporządzenie MZ 2021) wyniki analizy progowej w przypadku analizy minimalizacji kosztów (dla analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) należy przedstawić:

- w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero;
- w postaci urzędowej ceny zbytu (UCZ) technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych 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, do kosztów ich uzyskania, czyli UCZ POM, przy której koszt stosowania Pvd nie jest wyższy niż koszt Dvd.

Wyniki analizy progowej przedstawiono w rozdz. 9.3.

## 8.5 Wyniki zdrowotne

W myśl minimalnych wymagań (jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia



żywnościowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić (Rozporządzenie MZ 2021):

- oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;
- oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych 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, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.

W ramach niniejszej analizy PwD porównywano jedynie z Dwd, stąd wartość oszacowanego współczynnika, o którym mowa w pkt 2, nie ma żadnego wpływu na analizę, jednakże przedstawiono to oszacowanie ze względów formalnych.

W lipcu ubiegłego roku opublikowany został przegląd systematyczny użyteczności w nowotworach hematologicznych, w tym w MM (Golicki 2020). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.” (Wytyczne AOTMiT), szczególnie iż użyteczność w przypadku niniejszej analizy minimalizacji kosztów nie wpływa na wyniki.

Zgodnie ze spisem badań włączonych do przeglądu Golicki 2020 (patrz tabela 2 w publikacji) dla szpiczaka plazmocytozy włączono 18 badań, z czego 2 zaznaczono, że dotyczą konkretnie szpiczaka plazmocytozy nawrotowego lub opornego – Song 2015 i Weisel 2015. Podsumowanie tych dwóch badań w oparciu o publikację Golicki 2020 zebrano w rozdz. 12.3. W związku z tym, że w badaniu Weisel 2015 brak danych odnośnie liczebności populacji, w której oceniono użyteczności w momencie innym niż początek badania, nie uwzględniono jego wyników w niniejszej analizie minimalizacji kosztów. W badaniu Song 2015 wyniki dotyczą zmiany użyteczności w podziale na cykle wraz z podaniem liczebności populacji w kolejnych cyklach, stąd do analizy przyjęto wartość średnią zmiany użyteczności w ramieniu pomalidomidu (jako leku o zbliżonej skuteczności do durwalumabu) we wszystkich cyklach (czyli wartości nieskorygowane, dla których były pełniejsze dane) ważoną liczbą chorych w kolejnych cyklach, tj. 0,02.

**Tab. 18. Wyniki zdrowotne przyjęte w analizie ilorażu kosztów i efektów.**

Użyteczność	Źródło
0,02	Song 2015 (średnia ważona ze wszystkich cykli z wartości zmiany użyteczności w ramieniu pomalidomidu)

## 8.6 Podsumowanie zalożeń i parametrów

Zalożenia na podstawie ktorzych dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- na podstawie wniosków z przeprowadzonej Analizy klinicznej przyjęto zalozenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiedzy pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;
- analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólna NFZ i pacjenta;
- w analizie podstawowej przyjęto horyzont czasowy równy 11,2 miesiąca (mediana PFS dla Pvd w całkowitej populacji badania OPTIMISMM, tj. dla linii 2-4), a w analizie wrażliwości - 20,7 miesiąca (mediana PFS dla Pvd w 2 linii po lenalidomidzie w badaniu OPTIMISMM) i 8,8 miesiąca (mediana czasu trwania leczenia Pvd w badaniu OPTIMISMM); przyjęto, że długość terapii jest równa horyzontowi czasowemu analizy;
- analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych oraz kosztów podania leków;
- przyjęto dawkowanie leków w schemacie Pvd na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Imnovid ChPL) oraz dawkowanie leków w schemacie Dvd zgodnie z programem lekowym B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10 C90.0)” stanowiącym załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ);
- w obliczeniach założono, że przeciętna masa ciała człowieka wynosi 73,8 kg, a przeciętna powierzchnia ciała człowieka wynosi 1,71 m<sup>2</sup>;
- wnioskowana cenę preparatów Innovid® [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- koszty daratumumabu przyjęto w oparciu o ceny efektywne z przetargu publicznego (Przetarg), koszty bortezomibu w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikaty DGL), a koszty deksametazonu na podstawie danych sprzedażowych NFZ (Komunikaty DGL sprzedaż) i z obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ; przyjęto koszt niższy z tych dwóch źródeł w przypadku każdego preparatu DEX a następnie ważono go udziałem w sprzedaży wg danych NFZ);
- koszty podania przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 29/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Zarządzenie nr 28/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Zestawienie wartości na podstawie ktorzych dokonano oszacowań i kalkulacji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 19. Zestawienie wartosci, na podstawie ktorych dokonano oszacowan oraz kalkulacji.**

Parametr	Wartosc	Zrodlo danych/Komentarz
Horizont czasowy/dlugosc terapii	11,2 miesiaca (BC) 20,7 miesiaca (SA) 8,8 miesiaca (SA)	badanie OPTIMISM - Richardson 2019
Liczba dni w roku/liczba dni w miesiacu	365,/30,4	zalozenie
Masa ciata	73,8 kg	AE Imnovid, AWA Imnovid
Powierzchnia ciata	1,71 m <sup>2</sup>	AE Darzalex, AWA Darzalex
Daratumumab - koszt 1 mg (NFZ)	12,75 PLN/mg	Przetarg
Bortezomib - sredni koszt 1 mg (NFZ)	58,78 PLN/mg	Komunikaty DGL
Deksametazon - sredni koszt 1 mg (NFZ)	0,65 PLN/mg	Komunikaty DGL sprzedaz i Obwieszczenie MZ
Deksametazon - sredni koszt 1 mg (NFZ + pacjent)	0,82 PLN/mg	Komunikaty DGL sprzedaz i Obwieszczenie MZ
Koszt podania pomalidomidu	108,16 PLN	Zarzadzenie Prezesa NFZ nr 29/2021/DGL (szczegoly patrz rozdz. 8.1.2)
Koszt podania daratumumabu	139,26 PLN	Zarzadzenie Prezesa NFZ nr 29/2021/DGL (szczegoly patrz rozdz. 8.1.2)
Koszt podania bortezomibu	486,72 PLN	Zarzadzenie Prezesa NFZ nr 28/2021/DGL (szczegoly patrz rozdz. 8.1.2)
Koszt podania deksametazonu	0,00 PLN	Lek przepisywany przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ)
Wyniki zdrowotne	0,77	Moreau 2019 (uzytecznosc stanu zdrowia chorych z nawrotowym lub opornym MM)

## 8.7 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 12.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/ kosztów-użyteczności/ kosztów-konsekwencji dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego w porównaniu z Dvd,
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wyłączenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak przedstawienia kosztów i efektów stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego w porównaniu ze zdefiniowanym i komparatorami,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

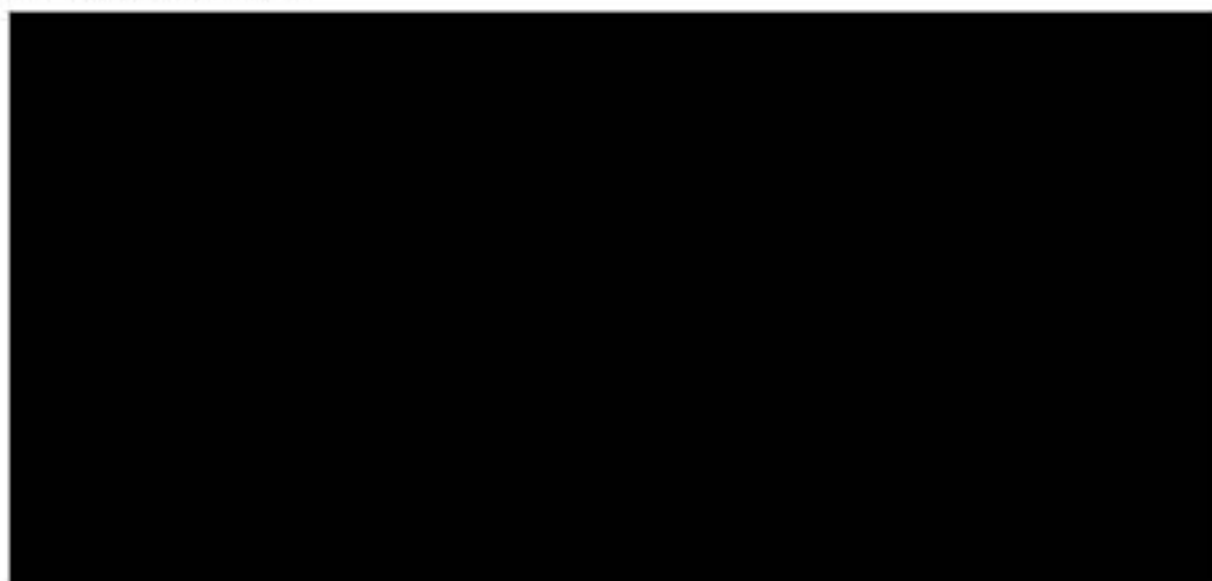
Do dnia 03 marca 2021 r. nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz raportów HTA dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.



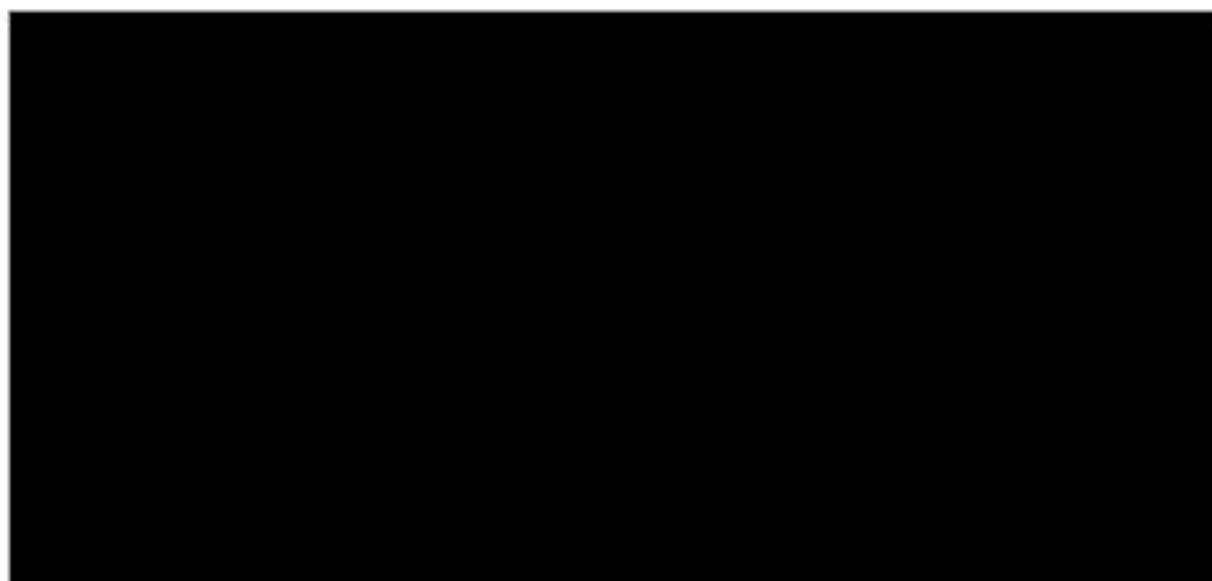


\* koszty zakupu oraz podania bortezomibu i deksametazonu są mniejsze w przypadku schematu DVd w porównaniu do PVd w związku z podawaniem bortezomibu i deksametazonu w schemacie DVd jedynie przez pierwsze 8 cykli (czyli przez pierwsze 24 tygodnie leczenia).

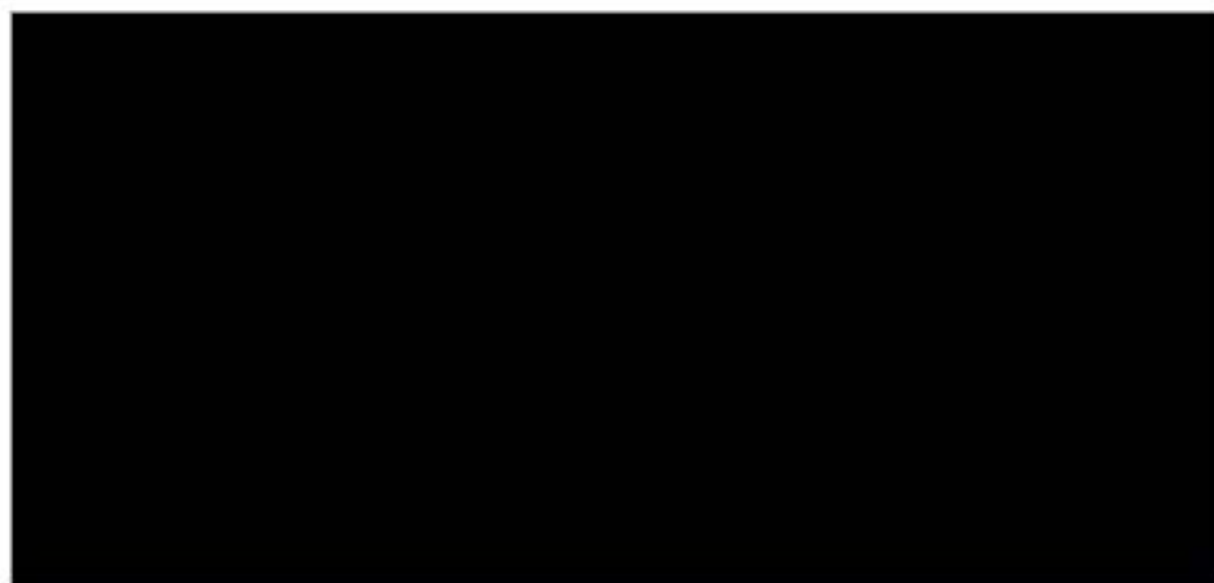
**Rys. 1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów łącznych stosowania analizowanych terapii (zakupu leków i podania) w schematach PVd i DVd. Wariant z uwzględnieniem RSA.**



**Rys. 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów zakupu leków w schematach PVd i DVd. Wariant z uwzględnieniem RSA.**



**Rys. 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów podania leków w schematach Pvd i Dvd. Wariant z uwzględnieniem RSA.**



Faza inicjacyjna i stabilizacji

W przypadku analizy z uwzględnieniem RSA stosowanie Pvd związane jest z mniejszymi kosztami niż stosowanie Dvd zarówno w fazie inicjacyjnej, jak i w fazie po stabilizacji, jednakże dużo większa korzyść dla Pvd obserwowana jest w fazie inicjacyjnej. Znacząca różnica w kosztach pomiędzy dwiema fazami leczenia wynika ze zmniejszenie częstości podawania daratumumabu i nie podawania bortezomibu i deksametazonu w schemacie Dvd po 24 tygodniach leczenia (patrz rozdz. 8.1.1.2).

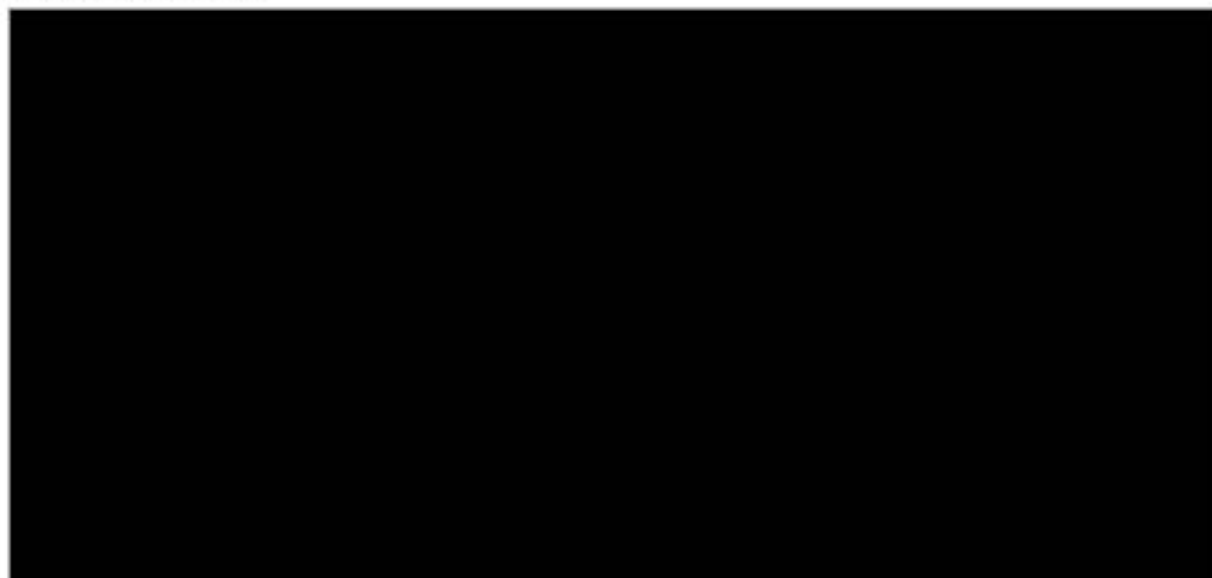
Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej) w postaci różnicy kosztów łącznych ponoszone przez NFZ w fazie inicjacyjnej (pierwsze 24 tygodnie leczenia) oraz w fazie po stabilizacji (po 24 tygodniach leczenia) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 21. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów łącznych w schematach PwD i DpD w podziale na koszty ponoszone w fazie inicjacyjnej i w fazie po stabilizacji. Analiza z uwzględnieniem RSA.**

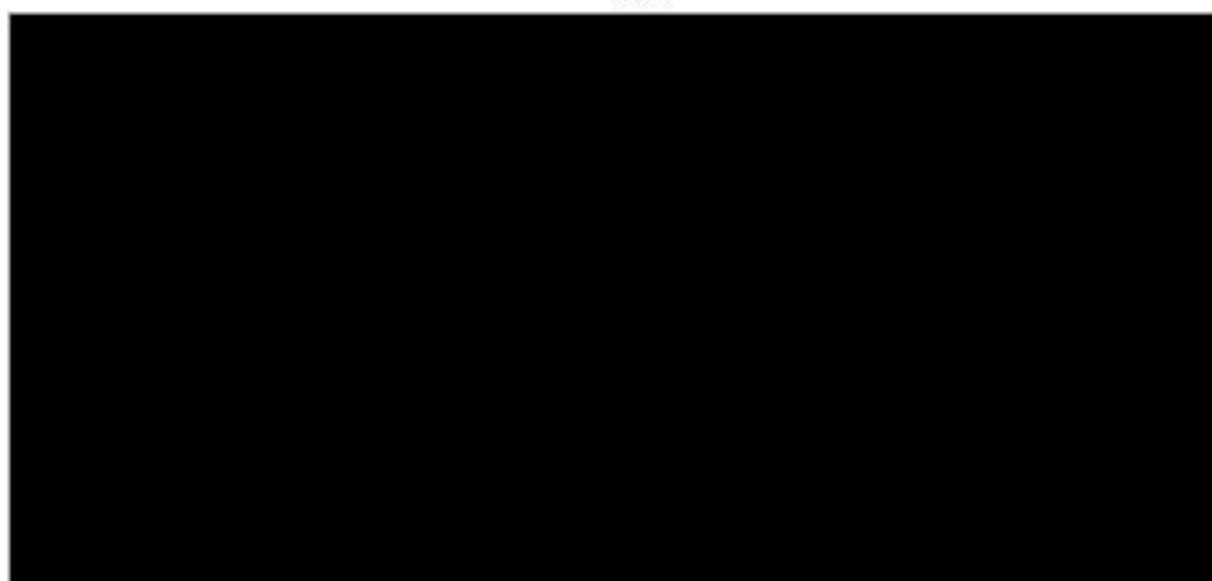




**Rys. 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów łącznych stosowania analizowanych terapii (zakupu leków i podania) w schematach PVD i DVd. Wariant bez uwzględnienia RSA.**



**Rys. 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów zakupu leków w schematach PVD i DVd. Wariant bez uwzględnienia RSA.**



**Rys. 6. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów podania leków w schematach Pvd i Dvd. Wariant bez uwzględnienia RSA.**



#### Faza inicjacyjna i stabilizacji

W przypadku analizy bez uwzględnienia RSA stosowanie Pvd w porównaniu do Dvd jest związane z mniejszymi kosztami w fazie inicjacyjnej (pierwsze 24 tygodnie leczenia), a z większymi kosztami w fazie po stabilizacji (po 24 tygodniach leczenia). Znacząca różnica w kosztach pomiędzy dwiema fazami leczenia wynika ze zmniejszenia częstości podawania daratumumabu i nie podawania bortezomibu i deksametazonu w schemacie Dvd po 24 tygodniach leczenia (patrz rozdz. 8.1.1.2).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej) w postaci różnicy kosztów łącznych ponoszone przez NFZ w fazie inicjacyjnej (pierwsze 24 tygodnie leczenia) oraz w fazie po stabilizacji (po 24 tygodniach leczenia) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 23. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów łącznych w schematach PwD i DwD w podziale na koszty ponoszone w fazie inicjacyjnej i w fazie po stabilizacji. Analiza bez uwzględnienia RSA.**















## 10 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i u których nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, w ramach programu lekowego.

Zgodnie z wytycznymi PTOK/PUO 2019 w ostatnich kilku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy, opartych na nowych inhibitorach proteasomu (karfilzomib, iksazomib), nowym leku immunomodulującym (**pomalidomid**), a także lekach z całkowicie nowych grup – przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab) i inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat). Należy podkreślić, że wszystkie oceniane w dużych badaniach trzeciej fazy **trójlekowe skojarzenia tych preparatów, oparte na podstawie Rd lub Vd, wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Rd lub Vd**. Na podstawie tych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak:

- **DVd** (daratumumab, bortezomib, deksametazon) **refundowany m.in. u chorych, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid** (Obwieszczenie MZ) i najczęściej stosowany zgodnie z wynikami badania ankietowego;
- **KRd** (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) refundowany w konkretnej populacji pacjentów, zawężonej w szczególności do pacjentów kwalifikujących się do leczenia chemioterapią wysokodawkową, ale również przeszczepienia komórek krwiotwórczych);
- **PVd** (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), **DRd** (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), **IRd** (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), **ERd** (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) obecnie nierefundowane w Polsce;

powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (PTOK/PUO 2019).

W związku ze wskazaniami refundacyjnymi, wytycznymi klinicznymi, praktyką kliniczną i dostępnymi dowodami naukowymi daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) stanowi główny komparator dla leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVd).

Ponadto w leczeniu chorych z wznową lub progresją po co najmniej dwóch liniach leczenia wg wytycznych PGSz 2021 stosowane są:

- **PD optymalnie w skojarzeniu trójlekowym** – w związku z brakiem refundacji w Polsce schematów trójlekowych stosowany jest schemat suboptymalny jakim jest Pd;
- **DVd** refundowany w tym wskazaniu lub Vd (również refundowany w leczeniu szpiczaka) – należy jednak uwzględnić, że terapie trójlekowe, w tym DVd [co potwierdzają wyniki badania rejestracyjnego CASTOR, na podstawie którego DVd uzyskał refundację; Palumbo 2016], w wytycznych praktyki klinicznej są uważane za

terapię skuteczniejszą [PTOK/PUO 2019, ASCO 2019] i zaleca się stosowanie terapii trójlekowych (jako terapii standardowych) zamiast dwulekowych, które są zalecane w szczególnych przypadkach [NCCN 2021]);

- schematy oparte na **bendamustynie**;
- Kd (karfilzomib, deksametazon), belantamab mafodotin, daratumumab w monoterapii nierefundowane w Polsce
- oraz DT-PACE (deksametazon, talidomid, cisplatyna, dokсорubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) i przeszczepienie allogeniczne w specyficznej grupie chorych.

W związku z powyższym dodatkowe komparatory dla Pvd w niniejszym wniosku refundacyjnym stanowią również Pd o paliatywnym charakterze leczenia oraz schematy oparte na leku starszym, jakim jest bendamustyna. Biorąc pod uwagę:

- brak możliwości porównania efektów leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) z leczeniem pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) oraz bendamustyną w dowolnym schemacie ze względu na:
  - o heterogeniczność analizowanych populacji chorych w odnalezionych badaniach dla Pd, bendamustyny i Pvd
  - o oraz brak wspólnych komparatorów w badaniach (patrz Analiza kliniczna)
- a także marginalne znaczenie Pd (w wytycznych praktyki klinicznej terapii trójlekowej, w tym daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, są uważane za terapię skuteczniejszą od dwulekowych [PTOK/PUO 2019, ASCO 2019], w związku z czym spodziewane jest stosowanie Pd u chorych bardziej zaawansowanych, tj. w kolejnych liniach leczenia)
- i schematów bendamustyny (bendamustyna wskazana jest w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka plazmocytozy [Bendamustin Accord ChPL], odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa na temat zwiększonej śmiertelności pacjentów w przypadku stosowania bendamustyny w niezatwierdzonych schematach w leczeniu skojarzonym lub poza zatwierdzonymi wskazaniami [URPL Bendamustyna]; patrz Analiza problemu decyzyjnego)

nie analizowano ich w ramach niniejszej analizy ekonomicznej.

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych (patrz: ██████████ ██████████ Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.) wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii Pvd w porównaniu do terapii Dvd, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i świadczeniobiorcy.

W analizie przyjęto horyzont czasowy równy 11,2 miesiąca, na podstawie mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla Pvd w całkowitej populacji badania OPTIMISMM (tj. dla linii 2-4; Richardson 2019). W analizie wrażliwości uwzględniono odpowiednio dłuższy (20,7

miesiąca; mediana PFS w 2 linii po lenalidomidzie wg badania OPTIMISMM - Richardson 2019) oraz krótszy horyzont czasowy (8,8 miesiąca; czas leczenia Pvd w badaniu OPTIMISMM - Richardson 2019). Nie dyskutowano ani efektów, ani kosztów ze względu na horyzont czasowy w analizie podstawowej nieprzekraczający roku. W analizie przyjęto, że horyzont czasowy odpowiada długości terapii Pvd i Dvd (w związku z założeniem braku różnic w skuteczności między tymi terapiami).

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów zakupu leków oraz kosztów podania leków. W obliczeniach założono, że przeciętna masa ciała człowieka wynosi 73,8 kg, a przeciętna powierzchnia ciała człowieka wynosi 1,71 m<sup>2</sup>. Przyjęto również upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy cena hurtowa brutto preparatu Innovid® [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

Koszty daratumumabu przyjęto w oparciu o ceny efektywne z przetargu publicznego (Przetarg), koszty bortezomibu w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikaty DGL), a koszty deksametazonu na podstawie danych sprzedażowych NFZ (Komunikaty DGL sprzedaż) i z obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ; przyjęto koszt niższy z tych dwóch źródeł w przypadku każdego preparatu DEX a następnie ważono go udziałem w sprzedaży wg danych NFZ).

Dawkowanie leków w schemacie Pvd przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Imnovid ChPL), a dawkowanie leków w schemacie Dvd - zgodnie z programem lekowym B.54. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10 C90.0) stanowiącym załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ).

Koszty podań przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 29/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku POM i DARA oraz Zarządzenie nr 28/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku BOR (Zarządzenia Prezesa NFZ). Koszty DEX pominięto (założono, że jest przepisywany przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej).

W celu oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (dotyczy technologii opcjonalnej, tj. Dvd) przyjęto efekt zdrowotny równy 0,77, tj. wartość użyteczności stanu zdrowia chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym leczonych wcześniej lenalidomidem, bortezomibem i/lub talidomidem z badania Moreau 2019 ze względu na brak badań oceniających użyteczność stanu zdrowia chorych leczonych Pvd czy Dvd. W związku z tym, że w ramach niniejszej analizy Pvd porównywano jedynie z Dvd, wartość oszacowanego współczynnika nie ma żadnego wpływu na analizę.

Stosowanie zarówno Pvd, jak i Dvd związane jest z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Jednakże porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych schematach na podstawie badań zidentyfikowanych w ramach Analizy Klinicznej (patrz: [REDAKTOWANE] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub

opornym szpiczakiem plazmocytozym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Pvd oraz Dvd było niemożliwe ze względu na brak wyników dotyczących bezpieczeństwa w badaniu dla Dvd w subpopulacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym leczonych wcześniej lenalidomidem. W związku z powyższym nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ uznano, że różnice w tych kosztach są pomijalnie małe, a ich wiarygodne porównanie pomiędzy terapiami jest niemożliwe.

W przypadku analizy z uwzględnieniem RSA stosowanie Pvd związane jest z mniejszymi kosztami zakupu leków, kosztami podania leków oraz kosztami łącznymi niż stosowanie Dvd w przypadku analizy podstawowej. W przypadku analizy bez RSA stosowanie Pvd związane jest z większymi kosztami łącznymi (z powodu większych kosztów zakupu POM vs DARA) niż Dvd. Należy jednak zauważyć, że w przypadku uwzględnienia ceny bez RSA dla POM porównujemy cenę oficjalną POM z ceną rzeczywistą DARA, a nie oficjalną, co wpływa naturalnie na niekorzystny wynik tej analizy.

Największy wpływ na wynik analizy ma koszt zakupu leków, ale również faza terapii. W przypadku analizy z uwzględnieniem RSA stosowanie Pvd związane jest z mniejszymi kosztami niż stosowanie Dvd zarówno w fazie inicjacyjnej, jak i w fazie po stabilizacji, jednakże duża większą korzyść dla Pvd obserwowana jest w fazie inicjacyjnej. W przypadku analizy bez uwzględnienia RSA stosowanie Pvd w porównaniu do Dvd jest związane z mniejszymi kosztami w fazie inicjacyjnej (pierwsze 24 tygodnie leczenia), a z większymi kosztami w fazie po stabilizacji (po 24 tygodniach leczenia). Znacząca różnica w kosztach pomiędzy dwiema fazami leczenia wynika ze zmniejszenia częstości podawania daratumumabu i nie podawania bortezomibu i deksametazonu w schemacie Dvd po 24 tygodniach leczenia.

Przeprowadzona analiza wrażliwości nie zmienia wniosków z analizy (wyniki łączne stosowania Pvd są mniejsze niż Dvd w przypadku analizy z RSA i większe niż Dvd w przypadku analizy bez RSA). Największy wpływ na wyniki analizy wrażliwości ma zmiana długości terapii, w szczególności wydłużenie jej z 11,2 mies. do 20,7 mies. (SA 2), a w mniejszym stopniu skrócenie z 11,2 mies. do 8,8 mies. (SA 3). Niewielki wpływ na wyniki ma również zmiana sposobu podawania bortezomibu (SA 4). Przyjęcie perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (SA 1) ma znikomy wpływ na wyniki analizy.

W związku z pandemią COVID-19 wiele towarzystw naukowych opracowało wytyczne postępowania z chorymi dotyczące obecnej sytuacji epidemicznej. Wytyczne te obejmują m.in. ograniczenie wizyt w placówkach oraz zmianę terapii na stosowaną z mniejszą częstością lub zmianę terapii podawanej podskórnie/dożylnie na podawaną doustnie.

Zgodnie z wytycznymi ESMO z 2020 roku dotyczącym leczenia szpiczaka plazmocytozowego w dobie pandemii COVID-19, u chorych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozym, którzy kontynuują leczenie, i którzy odpowiedzieli na leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, należy rozważyć modyfikację schematu leczenia w celu minimalizacji potrzeby wizyt w przychodni/szpitalu, np. przez stosowanie leków podawanych raz w tygodniu zamiast dwa razy w tygodniu (np. karfilzomib, bortezomib). **Preferowane są leki stosowane doustnie** (tj. pomalidomid, iksazomib, lenalidomid; ESMO COVID-19 2020).

Doustny schemat dawkowania u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym jest zalecany jako preferowany takze w wytycznych *European Myeloma Network* (Terpos 2020), *International Myeloma Society* (IMS COVID-19), *American Society of Hematology* (ASH 2021) oraz *National Health Service UK* (NHS COVID-19).

## 11 Wyniki i wnioski końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla wariantu:

- uwzględniającego RSA:
  - o w przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii Pvd wiązałoby się ze zmniejszeniem kosztów [REDACTED] (w tym ze zmniejszeniem kosztów zakupu leków oraz kosztów podania leków) w porównaniu do kosztu terapii Dvd;
  - o największy wpływ na różnicę pomiędzy analizowaną technologią (Pvd), a technologią opcjonalną (Dvd) ma koszt zakupu pomalidomidu i daratumumabu (różnica [REDACTED] na korzyść POM);
  - o zarówno w fazie inicjacyjnej, jak i w fazie po stabilizacji stosowanie Pvd związane jest ze zmniejszeniem kosztów terapii w porównaniu do terapii Dvd;
  - o we wszystkich rozpatrywanych scenariuszach analizy wrażliwości stosowanie Pvd związane jest z mniejszymi kosztami niż stosowanie Dvd (w zakresie od [REDACTED]);
- nieuwzględniającego RSA:
  - o w przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii Pvd wiązałoby się ze zwiększeniem kosztów o [REDACTED] (w tym ze zwiększeniem kosztów zakupu leków oraz zmniejszeniem kosztów podania leków) w porównaniu do kosztu terapii Dvd;
  - o największy wpływ na różnicę pomiędzy dwiema technologiami (Pvd vs Dvd) ma koszt zakupu pomalidomidu i daratumumabu (różnica [REDACTED] na korzyść DARA); należy jednak zauważyć, że w przypadku uwzględnienia ceny bez RSA dla POM porównujemy cenę oficjalną POM z ceną rzeczywistą DARA, a nie oficjalną, co wpływa naturalnie na niekorzystny wynik tej analizy;
  - o stosowanie Pvd w porównaniu do Dvd jest związane z mniejszymi kosztami w fazie inicjacyjnej (pierwsze 24 tygodnie leczenia) a z większymi kosztami w fazie po stabilizacji (po 24 tygodniach leczenia), co wynika ze zmniejszenie częstości podawania daratumumabu i nie podawania bortezomibu i deksametazonu w schemacie Dvd po 24 tygodniach leczenia;
  - o stosowanie Pvd związane jest z większymi kosztami niż stosowanie Pvd w przypadku wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości w zakresie od [REDACTED] (skrócenie długości terapii z 11,2 mies. do 8,8 mies.) do [REDACTED] (wydłużenie długości terapii z 11,2 mies. do 20,7 mies.).

Podsumowując, **stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem związane jest z mniejszymi kosztami niż stosowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem** zarówno w przypadku analizy podstawowej, jak i w przypadku scenariuszy analizy wrażliwości (analiza z uwzględnieniem RSA).

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem nie jest refundowany w Polsce. Obecnie pomalidomid jest refundowany jedynie w skojarzeniu z deksametazonem w ramach programu lekowego w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby (Obwieszczenie MZ).

Nawroty szpiczaka plazmocytoowego i oporność na chemioterapię (brak odpowiedzi lub odpowiedź krótsza niż 60 dni) występują podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych nowych leków i schematów chemioterapii (PTOK/PUO 2019), a nowotwór ten pozostaje nadal chorobą nieuleczalną (PGSz 2021). Optymalne planowanie leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu i jakości życia chorych. Wybór odpowiedniej strategii leczenia jest znacznie trudniejszy niż w okresie rozpoznania i ulega dalszej komplikacji wraz z kolejnymi i nawrotami ze względu na narastającą oporność nowotworu oraz pogarszający się stan pacjenta (Jamroziak 2011).

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują na większą skuteczności stosowania terapii trójlekowych (w tym również Pvd) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (PTOK/PUO 2019, ASCO 2019).

Stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytoowego zostało uwzględnione w najnowszych wytycznych polskich i zagranicznych (PGSz 2021, PTOK/PUO 2019, EHA-ESMO 2021, NCI 2021, NOCN 2021, IMWG 2021, MSAG 2019; patrz Analiza problemu decyzyjnego: **Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza problemu decyzyjnego.** Warszawa, 2021.).

Zgodnie z wytycznymi PGSz z 2021 roku w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego do terapii preferowanych należy **Pvd** **Pvd** (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon), zarejestrowanej na podstawie badania Optimism (w badaniu porównującym terapię Pvd z terapią Vd u chorych leczonych wcześniej lenalidomidem mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11,2 miesiąca dla grupy badanej w porównaniu do 7,1 dla grupy kontrolnej (HR=0,61)) – należy zaznaczyć, że ponad 70% chorych biorących udział w tym badaniu było opornych na lenalidomid, stąd **rekomendacja dla Pvd w tej właśnie populacji chorych jest bardzo silna** (w przypadku **Dvd** rekomendacja jest słabsza, w związku z tym, że w badaniu Castor tylko 24% chorych było opornych na lenalidomid a z kolei pozostałe wymienione terapie, tj. **Kd** i **PanoVd** nie są refundowane w Polsce; PGSz 2021). W przypadku leczenia chorych ze wznową lub progresją po co najmniej dwóch liniach leczenia w wytycznych PGSz 2021 zwrócono uwagę na fakt, że obecnie trójlekowych stosowany jest schemat suboptymalny dla **pomalidomidu** jakim jest Pd zamiast **optymalnego schematu trójlekowego** (w związku z brakiem refundacji w Polsce schematów; PGSz 2021).

EHA-ESMO wskazuje, że **pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest terapią z najlepszymi wynikami w zakresie PFS, zatwierdzoną jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów opornych na lenalidomid** (EHA-ESMO 2021).



[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dla zapewnienia dostępu chorym do nowoczesnej chemioterapii wnioskowane jest finansowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano co najmniej jedną do trzech schematów leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, w ramach programu lekowego (poprzez rozszerzenie istniejącego programu).

## 12 Aneks

### 12.1 Koszty jednostkowe deksametazonu

Tab. 30. Koszty jednostkowe doustnych preparatów zawierających deksametazon (Obwieszczenie MZ, Komunikaty DGL)

EAN	Obwieszczenie MZ (katalog A1)				Komunikaty DGL			Uwzględnione w analizie		
	CD, PLN/opak.	WLF, PLN/opak.	Dopłata pacjenta, PLN/opak.	Koszt dla NFZ, PLN/opak.	Liczba opakowań	Wielkość refundacji, PLN	Koszt dla NFZ, PLN/opak.	Koszt dla NFZ, PLN/opak.	Koszt dla NFZ, PLN/mg	Koszt dla pacjenta, PLN/mg
05909991389178	30,86	29,99	4,07	26,79	522	14001,25	26,82232	26,79	0,67	0,10
05909991389208	58,57	58,57	5,69	52,88	772	40840,43	52,90211	52,88	0,66	0,07
05909991397524	265,21	265,21	28,44	236,77	83	19680,35	237,1127	236,77	0,59	0,07
05909991397258	273,15	273,15	28,44	244,71	9	2202,39	244,71	244,71	0,61	0,07
05909991297763	284,49	284,49	28,44	256,05	1006	257728,5	256,1914	256,05	0,64	0,07
05909991393984	59,14	59,14	5,69	53,45	90	4816,19	53,51322	53,45	0,67	0,07
05909991397319	60,61	59,97	6,33	54,28	117	6350,76	54,28	54,28	0,68	0,08
05909991297480	62,88	59,97	8,60	54,28	14398	782254	54,33074	54,28	0,68	0,11
05909991297879	553,08	553,08	56,89	496,19	94	46698,75	496,7952	496,19	0,62	0,07
05909991297633	119,95	119,95	11,38	108,57	2465	267682	108,5931	108,57	0,68	0,07
05904374007854	21,96	14,99	10,17	11,79	0	0	-	11,79	0,59	0,51
05909990170517	22,05	14,99	10,26	11,79	22612	267452	11,82788	11,79	0,59	0,51
05904374007861	11,39	7,50	7,09	4,3	0	0	-	4,3	0,43	0,71
05909990170418	11,44	7,50	7,14	4,3	1740	7511,54	4,316977	4,3	0,43	0,71

CD - cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania.

## 12.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano analiz ekonomicznych opłacalności leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu do komparatora głównego (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem).

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE, *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*.

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ani do jednostki chorobowej ze względu na małą liczbę zapytań. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 03 marca 2021 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (K.B., E.W./W.W.).

Kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdziale 8.7.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 03 marca 2021 r. zidentyfikowano 5 publikacji, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Rys. 7 (QUOROM/PRISMA).

**Tab. 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 03.03.2021 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	242 909
#2	Cost allocation [MH]	2 008
#3	Cost-benefit analysis [MH]	83 547
#4	Cost control [MH]	33 462
#5	Cost savings [MH]	12 130
#6	Cost of illness [MH]	28 301
#7	Cost sharing [MH]	4 552
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	242 909
#9	pomalidomide [NM]	434
#10	pomalidomide [tw]	838
#11	#9 OR #10	838
#11	#8 AND #11	13

**Tab. 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 03.03.2021 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis' /exp	86 181
#2	'Cost effectiveness analysis' /exp	157 230
#3	'Cost of illness' /exp	19 606
#4	'Cost control' /exp	69 988
#5	'Cost minimization analysis' /exp	3 593
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	305 135
#7	pomalidomide /exp	3 718
#8	pomalidomide	3 886
#9	#7 OR #8	3 886
#10	#6 AND #9	57
#11	#6 AND #9 AND [embase] /im	40/57

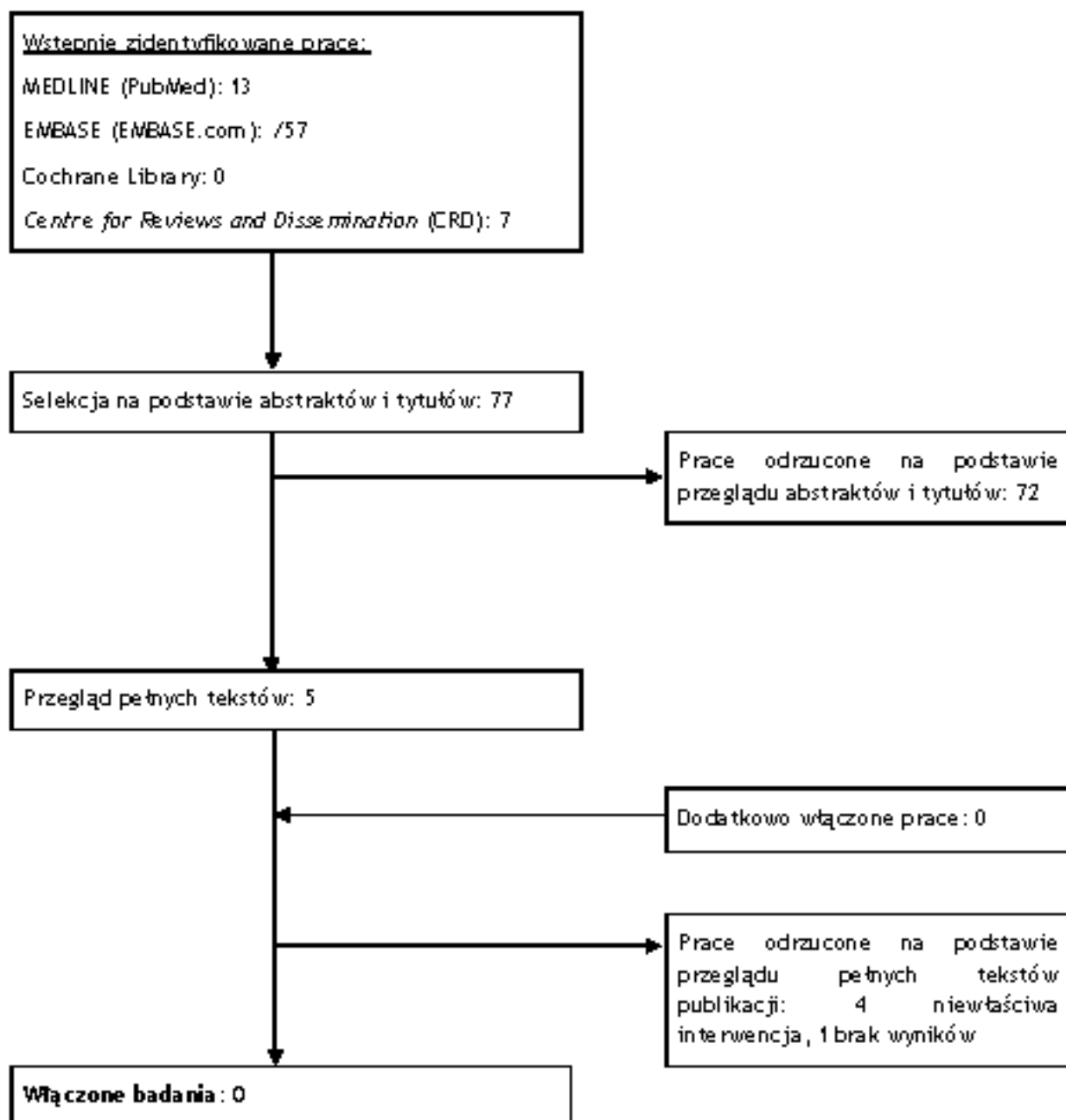
**Tab. 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy the Cochrane Library z datą odcięcia 03.03.2021 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	10 699
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	3
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	7 115
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	591
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	437
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	825
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	38
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	10 699
#9	pomalidomide	335
#13	#8 AND #9	0

**Tab. 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy the Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 03.03.2021 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	pomalidomide	7

**Rys. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (diagram QUOROM/PRISMA).**





Tab. 35. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	-	-

Tab. 36. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Gong C. L., Studdert A. L., Liedtke M., Daratumumab vs. pomalidomide for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: a cost-effectiveness analysis, <i>American Journal of Hematology</i> , 2019, 94(3).	Niewłaściwa interwencja (pomalidomid w monoterapii)
2	Gonzalez-McQuire S., Yong K., Leleu H., Mennini F. S., 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, <i>Journal of medical economics</i> , 2018, 21(5), 450-467.	Niewłaściwa interwencja (przedstawienie wyników dla schematów opartych na pomalidomidzie, bez wyszczególnienia Pvd)
3	Alcobia A., Soares A. New cancer drug approvals in Portugal. <i>European Journal of Hospital Pharmacy</i> (2020) 27:SUPPL 1 (A3-A4). Date of Publication: 1 Mar 2020.	Brak wyników dla Pvd w RRMM (abstrakt konferencyjny)
4	Fu S., Wu C.-F., Wang M., Lairson D.R. Cost Effectiveness of Transplant, Conventional Chemotherapy, and Novel Agents in Multiple Myeloma: A Systematic Review. <i>Pharmacoeconomics</i> (2019) 37:12 (1421-1449). Date of Publication: 1 Dec 2019	Niewłaściwa interwencja (Pd)
5	Perry S., McCulloch S. Cost effectiveness of novel agents in the treatment of multiple myeloma: A systematic review. <i>Blood</i> (2019) 134 Supplement 1. Date of Publication: 1 Nov 2019.	Niewłaściwa interwencja (Pd; abstrakt konferencyjny)

## 12.3 Przegląd systematyczny użyteczności

W lipcu ubiegłego roku opublikowany został przegląd systematyczny użyteczności w nowotworach hematologicznych, w tym w MM (Golicki 2020). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.” (Wytyczne AOTMiT), szczególnie iż użyteczność w przypadku niniejszej analizy minimalizacji kosztów nie wpływa na wyniki (patrz rozdz. 8.5).

W opracowaniu wtórnym Golicki 2020 przeprowadzono przegląd systematyczny wartości użyteczności stanu zdrowia (ang. *health state utility values*, HSUV) uzyskanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla pacjentów z nowotworami hematologicznymi. We wrześniu 2018 r. (dokładnie 18 września) przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz bazę danych publikacji EQ-5D na stronie EuroQol. Dodatkowe odniesienia pochodzą z recenzowanych artykułów. Włączono tylko badania przedstawiające wyniki dla wskaźnika EQ (ang. *EQ-Index*). Ze względu na niejednorodność zawartych publikacji, ograniczono się do opisowej syntezy znalezionych oryginalnych HSUV. Opracowania wtórne (tj. analizy ekonomiczne lub badania mapujące) były uwzględniane

tylko wtedy, gdy cytowano w nich niepublikowane wyniki badań pierwotnych. Gdy w wielu badaniach przedstawiono dane z tej samej populacji pacjentów, uwzględniono tylko pierwszy artykuł (chyba że zgłoszone HSUV były różne, w którym to przypadku podawano wszystkie HSUV). Uwzględniono tylko opublikowane artykuły pełnotekstowe. Nie nałożono żadnych ograniczeń językowych (szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia patrz tabela 1 w publikacji). Pięćdziesiąt dziewięć badań (opisanych w 63 artykułach) spełniło kryteria włączenia. Dane od 21 635 respondentów dostarczyły 796 szacunków HSUV dla pacjentów z nowotworami i hematologicznymi.

Zgodnie ze spisem badań włączonych do przeglądu Golicki 2020 (patrz tabela 2 w publikacji) dla szpiczaka plazmocytozy włączono 18 badań, z czego 2 zaznaczono, że dotyczą konkretnie szpiczaka plazmocytozy nawrotowego lub opornego (co stanowi kryterium włączenia do niniejszej analizy) – Song 2015 i Weisel 2015. Podsumowanie tych dwóch badań w oparciu o publikację Golicki 2020 zebrano w poniższej tabeli. W związku z tym, że w badaniu Weisel 2015 brak danych odnośnie liczebności populacji, w której oceniono użyteczności w momencie innym niż początek badania, nie uwzględniono jego wyników w niniejszej analizie minimalizacji kosztów. W badaniu Song 2015 wyniki dotyczą zmiany użyteczności w podziale na cykle wraz z podaniem liczebności populacji w kolejnych cyklach, stąd do analizy przyjęto wartość średnią zmiany użyteczności w ramieniu pomalidomidu (jako leku o zbliżonej skuteczności do durwalumabu) we wszystkich cyklach (czyli wartości nieskorygowane, dla których były pełniejsze dane) ważoną liczbą chorych w kolejnych cyklach, tj. 0,02.

Diagram PRISMA i przyczyny wykluczenia badań dostępne są w publikacji Golicki 2020 (odpowiednio rycina 1 i tabela S5). Strategie wyszukiwania w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library przedstawiono w tabelach S1, S2 i S3 w publikacji Golicki 2020.

**Tab. 37. Podsumowanie badań dotyczących użyteczności w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym w oparciu o przegląd Golicki 2020.**

Parametr	Song 2015	Weisel 2015
Kraj/region	Australia, Kanada, Europa, Rosja, USA	Australia, Kanada, Europa, Rosja, USA
Typ badania	RCT	RCT
Długość obserwacji, miesiące	8	brak danych
Populacja	z RRMM	z RRMM
Liczebność populacji, n	433	433
Wiek, lata	Mediana 64	Średnia 63,6 (SD 9,34)
Odsetek mężczyzn	59%	59%
Terapia	POM+LoDEX, HiDEX	POM+LoDEX, HiDEX
Metoda oceny użyteczności	UK TTO (3L)	UK TTO (3L)
Wyniki, średnia (SD)	Zmiana użyteczności HiDEX cykl 2 -0,021, n=89	Wartość użyteczności HiDEX wartość początkowa 0,568, n=128



Parametr	Song 2015	Weisel 2015
	HiDEX cykl 2, średnia skorygowana - 0,041, n=89	HiDEX wartość najlepsza przed progresją choroby 0,61, n=bd
	HiDEX cykl 3 -0,06, n=52	HiDEX progresja choroby 0,5, n=bd
	HiDEX cykl 3, średnia skorygowana - 0,081, n=52	POM+LoDEX wartość początkowa 0,742, n=263
	HiDEX cykl 4 -0,072, n=33	POM+LoDEX wartość najlepsza przed progresją choroby 0,5, n=bd
	HiDEX cykl 4, średnia skorygowana - 0,081, n=33	POM+LoDEX progresja choroby 0,519 (0,36), n=bd
	HiDEX cykl 5 -0,043, n=25	
	HiDEX cykl 5, średnia skorygowana - 0,052, n=25	
	HiDEX cykl 6 -0,125, n=18	
	HiDEX cykl 6, średnia skorygowana - 0,087, n=18	
	HiDEX cykl 7 -0,026, n=13	
	HiDEX cykl 8 -0,176, n=7	
	HiDEX cykl 9 -0,158, n=7	
	HiDEX cykl 10 -0,119, n=6	
	POM+LoDEX cykl 2 -0,031, n=198	
	POM+LoDEX cykl 2, średnia skorygowana -0,035, n=198	
	POM+LoDEX cykl 3 0,008, n=167	
	POM+LoDEX cykl 3, średnia skorygowana 0,003, n=167	
	POM+LoDEX cykl 4 0,038, n=146	
	POM+LoDEX cykl 4, średnia skorygowana 0,021, n=146	
	POM+LoDEX cykl 5 0,007, n=125	
	POM+LoDEX cykl 5, średnia skorygowana -0,01, n=125	
	POM+LoDEX cykl 6 0,025, n=108	
	POM+LoDEX cykl 6, średnia skorygowana 0,007, n=108	
	POM+LoDEX cykl 7 0,085, n=93	
	POM+LoDEX cykl 8 0,094, n=80	
	POM+LoDEX cykl 9 0,062, n=62	
	POM+LoDEX cykl 10 0,042, n=49	

HiDEX - deksametazon w wysokich dawkach; LoDEX - deksametazon w niskich dawkach; n - liczebność populacji; RRMM - nawrotowy lub oporny szpiczak plazmocytowy (ang. *relapsed or refractory multiple myeloma*); UK TTO (3L) - użyteczności wg taryf dla Wielkiej Brytanii dla EQ-5D-3L uzyskane z wykorzystaniem metody handlowania czasem (ang. *time trade-off*).

Dodatkowo zaktualizowano wyszukiwanie z publikacji Golicki 2020 w bazie PubMed (z datą odcięcia 03.03.2021 r.) pod kątem MM z modyfikacją strategii o zawężenie odnośnie odpornej lub nawrotowej postaci choroby – strategię przedstawiono w Tab. 39. W wyniku przeprowadzonej aktualizacji otrzymano 3 trafienia po dacie odcięcia przeglądu Golicki 2020. Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Włączono tylko badania dedykowane RRMM przedstawiające wyniki dla wskaźnika EQ (ang. *EQ-Index*). Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (K.B., W.W.). Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na Rys. 8.



Poza badaniami włączonymi na podstawie przeglądu Golicki 2020, czyli Song 2015 i Weisel 2015 opisanymi powyżej, włączono 2 badania opublikowane po dacie odcięcia Golicki 2020 – Moreau 2019 i Kamal 2020. W związku z tym, że nie pokazują one zmiany użyteczności w wyniku leczenia (tj. efektu leczniczego) nie zostały wykorzystane w niniejszej analizie.

**38. Podsumowanie badań dotyczących użyteczności w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym w oparciu o przegląd Golicki 2020.**

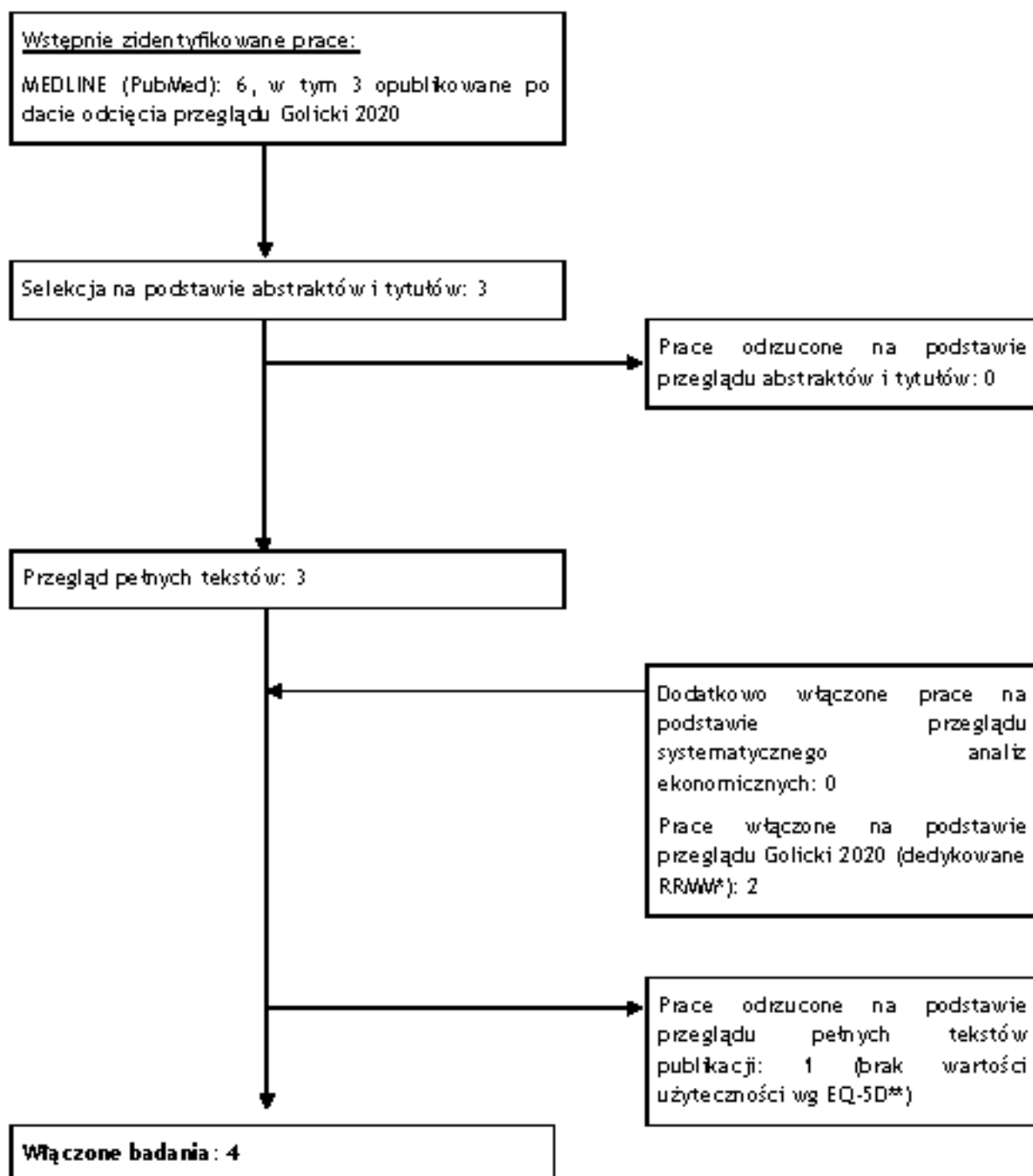
Parametr	Moreau 2019	Kamal 2020
Kraj/region	Australia i Nowa Zelandia, Kanada, Europa, Azja, USA	USA (1 ośrodek)
Typ badania	RCT	badanie przekrojowe
Długość obserwacji, miesiące	brak danych	do 3
Populacja	z RRMM*	z RRMM
Liczebność populacji, n	469	141**
Wiek, lata	Mediana 66	brak danych
Odsetek mężczyzn	55%	65%
Terapia	Kd raz w tygodniu 70 mg/m <sup>2</sup> , Kd dwa razy w tygodniu 27 mg/m <sup>2</sup>	różne
Metoda oceny użyteczności	EQ-5D-5L	EQ-5D-5L
Wyniki, średnia (SD)	Kd raz w tygodniu 0,768 (0,196), N=235 Kd dwa razy w tygodniu 0,769 (0,213), N=235	0,81 (0,15), N=140

EQ-5D-5L - kwestionariusz *EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels*; Kd - karfilizomib + deksametazon; \* u których stosowano uprzednio dwa lub trzy schematy leczenia, w tym inhibitorem proteasomu i lekiem immunomodulującym. Wśród pacjentów włączonych do badania 9% pacjentów leczonych było wcześniej bortezomibem, 84% lenalidomidem i 50% talidomidem. Opomych na leczenie bortezomibem było w badaniu 42%, a na leczenie lenalidomidem - 74%; \*\* do tego chorzy z MM jako kontrola (N=43).

**Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 03.03.2021 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	('eq5d' OR 'eq 5d' OR 'eq-5d' OR 'eq5d3l' OR 'eq 5d 3l' OR 'eq-5d-3l' OR 'eq5d5l' OR 'eq 5d 5l' OR 'eq-5d-5l' OR 'eq5dy' OR 'eq 5d y' OR 'eq-5d-y' OR 'euroqol' OR 'euroqol' OR 'eq-vas' OR 'eq vas' OR 'eqvas')	12 502
#2	'Multiple Myeloma' [Mesh]	42 116
#3	relapsed or refractory	752 972
#4	#1 AND #2 AND #3	6
#5	#4 Filters: from 2018/9/18 - 3000/12/12	3

Rys. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z e szpiczakiem plazmocytowym (diagram QUORUM/PRISMA).



\* nie analizowano badań niededykowanych RRMW; \*\* przedstawiono jedynie wyniki porównania pomiędzy terapiami w postaci hazardu względnego.

Tab. 40. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
<b>Spośród publikacji włączonych do Golicki 2020</b>		
1	Song 2015	Song KW, Dimopoulos MA, Weisel KC, et al. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. <i>Haematologica</i> . 2015;100:e63-e67.
2	Weisel 2015	Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, et al. Pomalidomide and low-dose dexamethasone improves health-related quality of life and prolongs time to worsening in relapsed/refractory patients with multiple myeloma enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2015;15:519-530.
<b>Aktualizacja przeglądu</b>		
3	Moreau 2019	Moreau P, Kumar S, Boccia R, et al. Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 7 mg/m <sup>2</sup> vs. twice-weekly 27 mg/m <sup>2</sup> carfilzomib (randomized A. R. R. O. W. study). <i>Leukemia</i> 2019, May 15.
4	Kamal 2020	Kamal M, Wang XS, Shi Q, et al. Symptom burden and its functional impact in patients with "symptomatic" relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Support Care Cancer</i> . 2021 Jan;29(1):467-475. doi: 10.1007/s00520-020-05493-y. Epub 2020 May 11.

Tab. 41. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Weisel K, Ludwig H, Rieth A, et al. Health-related quality of life of carfilzomib- and daratumumab-based therapies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, based on German benefit assessment data. <i>Qual Life Res</i> . 2020 Jan;29(1):69-79. doi: 10.1007/s11136-019-02307-5. Epub 2019 Sep 24.	brak wartości użyteczności wg EQ-5D*

\* przedstawiono jedynie wyniki porównania pomiędzy terapiami w postaci hazardu względnego.

## 12.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 42. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	9.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	9.2	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?	8.7, 12.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	9.1, 9.4	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	9.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	9.4	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	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.	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	8.1.1, 8.1.2, 8.3, 8.6	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	8.1, 8.6	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 wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
3	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	9	tak
4	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	9	tak
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,	9	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	9	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 opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.		
	Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	9.4	tak
	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych 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, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	9.4	tak
kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt. powyżej?	9.4	tak	
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?	9	Nie dotyczy
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?	12.3	Wykorzystano aktualny przegląd systematyczny Golicki 2020 i zaktualizowano
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	8.3	kreślono wartości alternatywne i inne w nich parametrów



Analiza ekonomiczna		Rozdzial	Komentarz
	uzasadnienie zakresow zmienności,	8.3	tak
	oszacowanie przy zalozeniu wartosci, stonowiacych granice zakresow zmienności, zamiast wartosci uzytych w analizie podstawowej?	9.2	tak
10	Czy analize ekonomiczna przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiazanego do finansowania swiadczen ze srodkow publicznych,	5, 8.3	tak
	z perspektywy wspolnej podmiotu zobowiazanego do finansowania swiadczen ze srodkow publicznych i swiadczeniobiorcy?	8.3	w ramach analizy wrażliwości
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane sa w horyzoncie czasowym wlasciwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglady modeli ekonomicznych i uzyteczności, zawieraja opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badan, w szczegolności liczby doniesien naukowych wykluczonych w poszczegolnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pelnych tekstow - w postaci diagramu?	12.1, 12.3	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wplywu na budzet podmiotu zobowiazanego do finansowania swiadczen ze srodkow publicznych i racjonalizacyjna zawieraja:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykozystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegolowości, umozliwiajacego jednoznaczna identyfikacje kazdej wykozystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych zrodel informacji zawartych w analizach, w szczegolności aktow prawnych oraz danych osobowych autorow niepublikowanych badan, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia	tak

## Spis rysunków

- Rys. 1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów łącznych stosowania analizowanych terapii (zakupu leków i podania) w schematach Pvd i Dvd. Wariant z uwzględnieniem RSA..... 37
- Rys. 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów zakupu leków w schematach Pvd i Dvd. Wariant z uwzględnieniem RSA..... 37
- Rys. 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów podania leków w schematach Pvd i Dvd. Wariant z uwzględnieniem RSA. .... 38
- Rys. 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów łącznych stosowania analizowanych terapii (zakupu leków i podania) w schematach Pvd i Dvd. Wariant bez uwzględnienia RSA..... 41
- Rys. 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów zakupu leków w schematach Pvd i Dvd. Wariant bez uwzględnienia RSA. .... 41
- Rys. 6. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów podania leków w schematach Pvd i Dvd. Wariant bez uwzględnienia RSA..... 42
- Rys. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (diagram QUORUM/PRISMA). .... 60
- Rys. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (diagram QUORUM/PRISMA). . 65

## Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.....	13
Tab. 2. Porównanie wyników poszczególnych punktów końcowych w zależności od analizowanej populacji badania OPTIMISMM i CASTOR.....	15
Tab. 3. Wnioskowana cena p reparatu Imnovid® – wariant bez RSA (dane Wnioskodawcy).....	17
Tab. 4. Wysokość refundacji preparatu Imnovid® - z uwzględnieniem RSA (dane Wnioskodawcy).....	17
Tab. 5. Długość terapii Pvd i Dvd przyjęta w analizie.* .....	24
Tab. 6. Schematy dawkowania Pvd i Dvd.....	25
Tab. 7. Dawkowanie i droga podania substancji czynnych.....	26
Tab. 8. Opcje podania bortezomibu.....	26
Tab. 9. Koszt pomalidomidu w schemacie Pvd (Imnovid®, 14 kaps.) w zależności od wariantu analizy (dane Wnioskodawcy).....	27
Tab. 10. Koszt preparatu Darzalex® (daratumumab) (Przetarg).....	27
Tab. 11. Koszt preparatu Darzalex® (daratumumab) od.....	28
Tab. 12. Koszt bortezomibu w zależności od wariantu analizy.* .....	28
Tab. 13. Koszt deksametazonu w zależności od wariantu analizy.....	29
Tab. 14. Koszty podania leków w programie lekowym (Zarządzenia Prezesa NFZ).....	29
Tab. 15. Koszty podania leków z katalogu chemioterapii (Zarządzenia Prezesa NFZ).....	29
Tab. 16. Koszty podania pomalidomidu, daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu... ..	30
Tab. 17. Scenariusze analizy wrażliwości.....	31
Tab. 18. Wyniki zdrowotne przyjęte w analizie ilorazu kosztów i efektów.....	32
Tab. 19. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.....	34
Tab. 20. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów zakupu leków w schematach Pvd i Dvd. Analiza z uwzględnieniem RSA.....	36
Tab. 21. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów łącznych w schematach Pvd i Dvd w podziale na koszty ponoszone w fazie inicjacyjnej i w fazie po stabilizacji. Analiza z uwzględnieniem RSA.....	39
Tab. 22. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów zakupu leków w schematach Pvd i Dvd. Analiza bez uwzględnienia RSA.....	40
Tab. 23. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów łącznych w schematach Pvd i Dvd w podziale na koszty ponoszone w fazie inicjacyjnej i w fazie po stabilizacji. Analiza bez uwzględnienia RSA.....	43
Tab. 24. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (scenariusze analizy wrażliwości): różnica kosztów z uwzględnieniem różnicy kosztów zakupu leków i różnicy kosztów podania leków. Analiza z uwzględnieniem RSA.....	44
Tab. 25. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (scenariusze analizy wrażliwości): różnica kosztów z uwzględnieniem różnicy kosztów zakupu leków i różnicy kosztów podania leków. Analiza bez uwzględnienia RSA.....	45

Tab. 26. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości): cena zbytu netto za opakowanie pomalidomidu, przy której różnica stosowania Pvd i Dvd jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny podstawowej. Analiza bez uwzględnienia RSA i z uwzględnieniem RSA. ....	46
Tab. 27. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych. Analiza z uwzględnieniem RSA ....	46
Tab. 28. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych. Analiza bez uwzględnienia RSA. ..	47
Tab. 29. Urzędowa cena zbytu dla opakowanie Pvd, przy której koszt stosowania Pvd nie jest wyższy niż koszt Dvd. Analiza z uwzględnieniem RSA i bez uwzględnienia RSA.....	47
Tab. 30. Koszty jednostkowe doustnych preparatów zawierających deksametazon (Obwieszczenie MZ, Komunikaty DGL).....	57
Tab. 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 03.03.2021 r. ....	58
Tab. 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 03.03.2021 r. ....	59
Tab. 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia 03.03.2021 r. ....	59
Tab. 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> z datą odcięcia 03.03.2021 r. ....	59
Tab. 35. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....	61
Tab. 36. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....	61
Tab. 37. Podsumowanie badań dotyczących użyteczności w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w oparciu o przegląd Golicki 2020.....	62
Tab. 38. Podsumowanie badań dotyczących użyteczności w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w oparciu o przegląd Golicki 2020.....	64
Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 03.03.2021 r. ....	64
Tab. 40. Spis badań włączonych do przeglądu.....	66
Tab. 41. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	66
Tab. 42. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021). ....	67

## Bibliografia

- AE Darzalex** Analiza ekonomiczna do Zlecenia 80/2018: Darzalex, daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228; Darzalex, daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235, w ramach programu lekowego "Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)".
- AE Imnovid** Analiza ekonomiczna do Zlecenia 38/2017: Imnovid: pomalidomidum, kaps. twarda, 1 mg; 21 kaps; EAN 5909991185589; Imnovid: pomalidomidum, kaps. twarda, 2 mg; 21 kaps; EAN 5909991185596; Imnovid: pomalidomidum, kaps. twarda, 3 mg; 21 kaps; EAN 5909991185602; Imnovid: pomalidomidum, kaps. twarda, 4 mg; 21 kaps; EAN 5909991185619 w ramach programu: pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opomego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0).
- Analiza kliniczna** [redacted] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opomym szpiczakiem plazmocytowym wczesniej leczonych lenalidomidem. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opomym szpiczakiem plazmocytowym wczesniej leczonych lenalidomidem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- AOTM/T 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- ASCO 2019** Mikhael J., Ismaila N., Cheung M. C., Costello C., Dhodapkar M. V., et al., Treatment of Multiple Myeloma: ASCO AND ECO Joint Clinical Practice Guideline, Journal of Clinical Oncology, 2019, 37, 14, 1228-1263.
- ASH 2021** American Society of Hematology. COVID-19 and Multiple Myeloma: Frequently Asked Questions. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-multiple-myeloma> [dostęp 05.03.2021 r.]
- AWA Darzalex** Analiza weryfikacyjna do Zlecenia 80/2018: Darzalex, daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228; Darzalex, daratumumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235, w ramach programu lekowego "Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)".
- AWA Imnovid** Analiza weryfikacyjna do Zlecenia 38/2017: Imnovid: pomalidomidum, kaps. twarda, 1 mg; 21 kaps; EAN 5909991185589; Imnovid: pomalidomidum, kaps. twarda, 2 mg; 21 kaps; EAN 5909991185596; Imnovid: pomalidomidum, kaps. twarda, 3 mg; 21 kaps; EAN 5909991185602; Imnovid: pomalidomidum, kaps. twarda, 4 mg; 21 kaps; EAN 5909991185619 w ramach programu: pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opomego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)
- Bendamustine Accord ChPL** **Rejestr produktów leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego. Bendamustine Accord (bendamustyna).** <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32942>, [dostęp: 25.02.2021 r.]
- ESMO COVID-19 2020** ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Multiple myeloma. Priorities for Multiple Myeloma patients. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-multiple-myeloma-in-the-covid-19-era> [dostęp 05.03.2021 r.]
- EHA-ESMO 2021** Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice

	Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Hemasphere. 2021 Feb 3 ;5(2):e528.
<b>Imnovid ChPL</b>	European Medicines Agency. Imnovid (pomalidomid). Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 03.03.2021 r.]
<b>IMS COVID-19</b>	International Myeloma Society Recommendations for the Management of Myeloma Patients During the COVID-19 Pandemic. <a href="https://cms.cws.net/content/beta.myelomasociety.org/files/IMS%20recommendations%20for%20Physicians%20Final.pdf">https://cms.cws.net/content/beta.myelomasociety.org/files/IMS%20recommendations%20for%20Physicians%20Final.pdf</a> [dostęp 05.03.2021 r.]
<b>IMWG 2021</b>	Moreau P, Kumar SK, Miguel JS, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2021 Mar;22(3):e105-e118. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30756-7.
<b>Jamroziak 2011</b>	Jamroziak K. Terapia nawrotowego i opomogospiczaka plazmocytoowego. Hematologia 2011, tom 2, nr 1, 116-13.
<b>Golicki 2020</b>	Golicki D, Jaśkowiak K, Wójcik A, et al. EQ-5D-Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. Value Health. 2020 Jul;23(7):953-968. doi: 10.1016/j.jval.2020.04.1825. Epub 2020 Jul 13.
<b>Komunikaty DGL</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2020 r., <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/</a> [dostęp: 03.03.2021 r.]
<b>Komunikaty DGL sprzedaż</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat o refundacji aptecznej / programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-grudzień 2020, <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/</a> [dostęp: 03.03.2021 r.]
<b>KRN</b>	Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/">http://onkologia.org.pl/raporty/</a> [dostęp: 03.03.2021 r.]
<b>Mateos 2018</b>	Mateos M. V., Sonneveld P., et al., Efficacy and Safety of Dara-tumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients: Two-Year Update of Castor, Blood, 2018, 132:3270.
<b>MSAG 2019</b>	Medical Scientific Group (MSAG) to the Myeloma Foundation Australia (MFA). Quach H, Prince HM. on behalf of MSAG. Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, 2019. <a href="https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2019/10/myeloma_clinical_practice_guideline_oct19.pdf">https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2019/10/myeloma_clinical_practice_guideline_oct19.pdf</a> [dostęp: 03.03.2021 r.]
<b>NCCN 2021</b>	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 4.2021. <a href="http://www.nccn.org">http://www.nccn.org</a> [dostęp: 23.02.2021 r.]
<b>NCI 2021</b>	National Cancer Institute. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. <a href="https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#_107">https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#_107</a> [dostęp: 03.03.2021 r.]
<b>NFZ rozliczanie</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności Centrali, Programy lekowe a COVID-19. Komunikat dotyczący realizacji i rozliczania świadczeń w rodzaju Leczenie szpitalne - programy lekowe oraz Leczenie szpitalne - chemioterapia w związku z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19, <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/</a> [dostęp: 03.03.2021 r.]
<b>NHS COVID-19</b>	NICE COVID-19 Information HUB. NICE temporarily expands patient access to oral myeloma treatments. <a href="https://www.myeloma.org.uk/news-and-stories/covid-19-information-hub/nice-temporarily-expands-patient-access-to-oral-myeloma-treatments/">https://www.myeloma.org.uk/news-and-stories/covid-19-information-hub/nice-temporarily-expands-patient-access-to-oral-myeloma-treatments/</a> [dostęp 05.03.2021 r.]



- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. [dostęp: 03.03.2021 r.]
- PGSz 2021** Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Waarańda E, Walter-Croneck A, Pińkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Małkowski B, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021. <https://hematoonkologia.pl/edukacja/news/id/4420-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego-0raz-innych-dyskrazji-plazmocytoowych-na-rok-2021> [dostęp: 03.03.2021 r.]
- Przetarg** Wielospecjalistyczny Szpital - Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Zgorzelcu. Przetargi publiczne, Nr sprawy 39/ZP/2020, <https://www.spoz.zgorzelec.pl/index.php/p/przetargi.html> [dostęp: 03.03.2021 r.]
- PTOK/PUO 2019** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2019 rok. Jamrozik K. Nowotwory z komórek plazmatycznych. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp 22.02.2021 r.]
- Richardson 2019 (OPTIMISMM)** Richardson P. G., Oriol A., Beksac M., Liberati A. M., Galli M., Schjesvold F., Lindsay J., Weisel K., White D., Facon T., San Miguel J., Sunami K., O'Gorman P., Sonneveld P., Robak P., Semochkin S., Schey S., Yu X., Doerr T., Bensmaine A., Biyukov T., Peluso T., Zaki M., Anderson K., Dimopoulos M., on behalf of the OPTIMISMM trial investigators, Pomalidomide, bortezomid, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet Oncology*, 2019, 20, 781-794.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
- Song 2015** Song KW, Dimopoulos MA, Weisel KC, et al. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;100:e63-e67.
- Terpos 2020** Terpos E, Engelhardt M, Cook G, Gay F, Mateos MV, Ntanasis-Stathopoulos I, van de Donk NWCJ, Avet-Loiseau H, Hajek R, Vangsted AJ, Ludwig H, Zweegman S, Moreau P, Einsele H, Boccadoro M, San Miguel J, Dimopoulos MA, Sonneveld P. Management of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia*. 2020 Aug;34(8):2000-2011.
- URPL Bendamustyna** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowoderek bendamustyny - zwiększona śmiertelność obserwowana w ostatnich badaniach klinicznych bendamustyny. <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Bendamustyna%20DHP%20Letter.pdf> [dostęp: 03.03.2021 r.]
- Usmani 2018** Usmani S. Z., Mateos MV., et al., Efficacy of Daratumumab in Combination with Standard of Care Regimens in Lenalidomide-Exposed or -Refractory Patients with

	Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Analysis of the Castor, Pollux, and MMY1001 Studies, <i>Blood</i> , 2018, 132:3288.
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	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).
<b>Weisel 2015</b>	Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, et al. Pomalidomide and low-dose dexamethasone improves health-related quality of life and prolongs time to worsening in relapsed/refractory patients with multiple myeloma enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2015 ;15:519-530.
<b>Weisel 2019</b>	Weisel K.C., Sonneveld P., Mateos M.-V., Hungria V.T.M., Spencer A., Estell J., Barreto W.G., Corradini P., Min C.-K., Medvedova E., Krewata M., Trivedi S., Qin X., Pei H., Ukropec J., Kobos R., Qi M., Nooka A.K. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in first relapse patients (pts) with multiple myeloma (mm): Four-year update of castor. <i>Blood</i> 2019 134 Supplement 1. Weisel K, Sonneveld P, Mateos M-V, Hungria V, Spencer A, Estell J, Barreto W, Corradini P, Min Ch-K, Medvedova E, Krewata M, Trivedi S, Qin X, Pei H, Ukropec J, Kobos R, Qi M, Nooka A. Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients (pts) With Multiple Myeloma (MM): Four-Year Update of CASTOR. Poster presented at the 61st American Society Of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; december 7-10, 2019; Orlando, Florida. 3192.
<b>Zarządzenia Prezesa NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. <a href="http://www.nfz.gov.pl/za-rzadzenia-prezesa/za-rzadzenia-prezesa-nfz/">http://www.nfz.gov.pl/za-rzadzenia-prezesa/za-rzadzenia-prezesa-nfz/</a> [dostęp: 03.03.2021 r.]