



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
Thalidomide Celgene (talidomid)
kapsułki twarde, 50 mg, 28 sztuk,
kod EAN: 5909990652976
w połączeniu z melfalanem i prednizonem do leczenia
pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u
pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów
niekwalifikujących się do chemioterapii
wysokodawkowej**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4352-1/2012

Data ukończenia: 31 października 2012 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████ Wydział Oceny Technologii Medycznych (OT), Dział Raportów i Oceny Raportów (DRiOR) – przeszukiwanie baz danych, ocena analizy klinicznej.
2. ██████████ OT, DRiOR – koordynacja i nadzór merytoryczny, ocena analizy wpływu na budżet i analizy racjonalizacyjnej, inne prace.
3. ██████████ OT, DRiOR – ocena analizy ekonomicznej.
4. ██████████ OT, DRiOR – przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji finansowych.

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	NIE	-	-
██████████	TAK – 04.10.2012	TAK	TAK
██████████	NIE	-	-
██████████	TAK – 08.10.2012	TAK	TAK
██████████	TAK – 24.10.2012	TAK	TAK

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AE – Analiza ekonomiczna wnioskodawcy
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
BCSH – British Committee for Standards in Haematology
BIA – analiza wpływu na system ochrony zdrowia
CCOHTA – Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment
CEA – (ang. <i>cost effectiveness analysis</i>) analiza koszty efektywność
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. <i>confidence interval</i>) przedział ufności
CR – (ang. <i>complete response</i>) całkowita odpowiedź na leczenie
CTD – cyklofosfamid+talidomid+deksametazon
CUA – (ang. <i>cost utility analysis</i>) analiza koszty użyteczność
DFS – (ang. <i>disease-free survival</i>) przeżycie wolne od choroby
DN – działanie niepożądane
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group
EFS – (ang. <i>event-free survival</i>) przeżycie wolne od zdarzeń
EMA – European Medicines Agency
EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO – European Society for Medical Oncology
FDA – (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS – Haute Autorité de Santé
HR – (ang. <i>hazard ratio</i>) – hazard względny
HRQoL – (ang. <i>health related quality of life</i>) jakość życia związana ze zdrowiem
ICER – (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>) inkrementalny współczynnik koszty efektywność
ICUR – (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>) inkrementalny współczynnik koszty użyteczność
IHiT – Instytut Hematologii i Tranfuzjologii
IMWG – International Myeloma Working Group
INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INESSS – L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ISS – International Staging System
ITT – (ang. <i>intention-to-treat</i>) zgodnie z zaplanowanym leczeniem
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LMWH – heparyny niskocząsteczkowe
LYG – (ang. <i>life years gained</i>) zyskane lata życia
MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MEL – melfalan
MM – (ang. <i>multiple myeloma</i>) szpiczak mnogi
MP – melfalan + prednizon
MPB – melfalan + prednizon + bortezomib
MPT – melfalan + prednizon + talidomid
MR – (ang. <i>minimal response</i>) minimalna odpowiedź na leczenie
MR – (ang. <i>minimal response</i>) minimalna odpowiedź na leczenie
mR – (ang. <i>minor response</i>) mała odpowiedź na leczenie
mR – (ang. <i>minor response</i>) mała odpowiedź na leczenie
NCCN - National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTC – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
nd – (ang. <i>not applicable</i>) nie dotyczy
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
N_i – liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję (MPT)
NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence
NIHR - National Institute for Health Research
N_k - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator (MP)
NNH_x – (ang. <i>number needed to harm</i>) liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; w indeksie dolnym podano czas obserwacji w ocenianym

badaniu

NNT_x – (ang. *number needed to treat*) liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego; w indeksie dolnym podano czas obserwacji w ocenianym badaniu

NR – (ang. *non-response*) brak odpowiedzi

NR – (ang. *non-response*) brak odpowiedzi na leczenie

ns – (ang. *non-significant*) brak istotności statystycznej

OS – (ang. *overall survival*) przeżycie całkowite

PD – (ang. *progressive disease*) choroba progresywna

PFS – (ang. *progression free survival*) przeżycie wolne od progresji choroby

PGSz – Polska Grupa Szpiczakowa

POZ – Podstawowa Opieka Zdrowotna

PPS – (ang. *post progression survival*) przeżycie po progresji

PR – (ang. *partial response*) częściowa odpowiedź na leczenie

PR – (ang. *partial response*) częściowa odpowiedź na leczenie

PRE – prednizon

PUO – Polska Unia Onkologii

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

QoL – (ang. *quality of life*) – jakość życia

RCT – (ang. *randomized controlled trial*) randomizowane kontrolowane badanie kliniczne

RD – (ang. *risk difference*) – różnica ryzyka

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. *relative risk*) – ryzyko względne

RSS – (ang. *Risk-Sharing Schemes*) instrumenty podziału ryzyka

SCT – (ang. *stem cell transplantation*) transplantacja komórek macierzystych

SD – (ang. *stable disease*) choroba stabilna

TAL – talidomid

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TTP – (ang. *time to progression*) czas do progresji choroby

UKMF – UK Myeloma Forum

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VAD – winkrystyna+doksorubicyna+deksametazon

VGPR – (ang. *very good partial response*) bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie

VGPR – (ang. *very good partial response*) bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie

VMP – Valdoksan (bortezomib), melfalan, prednizon

VTE – (ang. *Venous Thromboembolism*) żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

WHO – (ang. World Health Organization) Światowa Organizacja Zdrowia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ZN – zdarzenia niepożądane

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	10
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	13
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	13
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	13
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	23
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1 Strategia wyszukiwania	28
3.3.1.2 Kryteria włączenia/wykluczenia	28
3.3.1.3 Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.4 Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.5 Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	38
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	46
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	47
4. Ocena analizy ekonomicznej	49
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	49
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	50
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	55
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	56
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	56
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	58
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	63
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	63
5. Ocena analizy wpływu na budżet	64
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	68
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	68
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	70
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	72
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	72
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	72
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	74
9.1. Rekomendacje kliniczne	74
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	75
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	76
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	77
11. Opinie ekspertów.....	78
12. Kluczowe informacje i wnioski	79
13. Źródła.....	82
14. Załączniki	87

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

20.08.2012 MZ-PLA-460-15020-229/ISU/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), kod EAN: 5909990652976

Wnioskowane wskazanie: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem przeznaczony jest do leczenia pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■ ■ ■ ■

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca: Celgene Europe Limited.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego: Celgene Europe Limited.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną: brak danych.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

- 1) Produkty aktualnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu: szpiczak mnogi (C.90.0 wg ICD-10):
 - a) Actavis Group PTC ehf. – Carboplatin Actavis (karboplatyna), Xorucin (doksorubicyna), Episindan (epirubicyna),
 - b) Alfa Wassermann S.p.A. – Alfaferone (interferon alfa),
 - c) Baxter Polska Sp. z o.o. – Endoxan (cyklofosfamid), Holoxan (ifosfamid),
 - d) Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG – Carboplatin-Ebewe (karboplatyna), Cisplatin-Ebewe (cisplatin), Alexan (cytarabina), Doxorubicin-Ebewe (doksorubicyna), Epirubicin-EBEWE (epirubicyna), Etoposid Ebewe (etopozyd),
 - e) Fresenius Kabi Oncology Plc. – Epirubicin Kabi (epirubicyna),
 - f) Gedeon Richter Plc. – Vincristin-Richter (winkrystyna),
 - g) Instytut Biotechnologii i Antybiotyków – Biorubina (doksorubicyna), Bioepicycyna (epirubicyna),
 - h) Janssen Cilag International N.V. – Velcade (bortezom b), Caelyx (doksorubicyna),
 - i) Laboratoires Genopharm – Alkeran (melfalan),
 - j) Medac Gesellschaft für Klinische Spezialpräparate mbH – Bleomedac (bleomycyna), Doxorubicin medac (doksorubicyna), Epimedac (epirubicyna),
 - k) Merck Sharp & Dohme Ltd. – Intron A II (interferon alfa-2a),
 - l) Pfizer Europe MA EEIG – Carboplatin Pfizer (karboplatyna), Cytosar (cytarabina), Adriblastina PFS (doksorubicyna), Adr blastina R.D (doksorubicyna), Farmorubicin PFS (epirubicyna),
 - m) Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Cisplatin Teva (cisplatin), Dacarbazin TEVA (dakarbazyne), Vincristine Teva (winkrystyna) [obwieszczenie MZ 28.08.2012 r. i obwieszczenie URPL 08.03. 2012 r.].

Dodatkowo w Polsce finansowany jest prednison (Encorton) – Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A., we wskazaniach zarejestrowanych (m.in.: hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową, choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym): białaczki i chłoniaki u dorosłych, ostra białaczka u dzieci) (ryczałt) lub nowotworach złośliwych (bezpłatnie) [obwieszczenie MZ 28.08.2012 r., ChPL Encorton].

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 20 sierpnia 2012 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 20.08.2012 r. znak: MZ-PLA-460-15020-229/ISU/12 przekazujące kopię wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), kod EAN: 5909990652976

w ramach chemioterapii w zarejestrowanym wskazaniu (tj. Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem przeznaczony jest do leczenia pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji.

Do niniejszego wniosku dołączono komplet analiz:

- 1) ██████████ et al., Analiza problemu decyzyjnego. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████ czerwiec 2012;
- 2) ██████████ et al., Analiza kliniczna. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████ czerwiec 2012;
- 3) ██████████ et al., Analiza ekonomiczna. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████, lipiec 2012;
- 4) ██████████ et al., Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████ lipiec 2012;
- 5) ██████████ et al., Analiza racjonalizacyjna. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████ lipiec 2012.

Podmiot odpowiedzialny poinformował, że w złożonym wniosku argumenty za objęciem refundacją przedstawiono ██████████

Przedłożone przez wnioskodawcę analizy nie spełniały wymagań określonych rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań. Agencja pismem z dnia 14.09.2012 r. znak: AOTM-OT-4352-1(3)/TI/2012 poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia i przekazała zakres brakujących informacji. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 18.09.2012 r. znak: MZ-PLR-460-15580-11/DD/12 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełniania przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych i poprosiło o złożenie w terminie 14 dni przedmiotowego uzupełnienia. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg terminu na rozpatrzenie wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

W dniu 03.10.2012 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministra Zdrowia z dnia 03.10.2012 r. znak: MZ-PLA-460-16508-1/JA/12 przekazujące dokument zawierający uzupełnienie informacji:

- 1) ██████████ et al., UZUPEŁNIENIE. Nr sprawy: R12071050. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████, wrzesień 2012.

Weryfikacja przedłożonego dokumentu wykazała, że analizy uzupełniono, o zakres brakujących informacji, o które wносиło MZ.

Aktualnie talidomid jest finansowany w ramach chemioterapii (katalog świadczeń dodatkowych) jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów [Zarządzenie NFZ 61/2012/DGL].

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Agencja nie oceniała wcześniej produktu leczniczego Thalidomide Celgene ani substancji czynnej talidomid [strona AOTM].

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W sierpniu 2012 r. Agencja oceniała produkty lecznicze: **Velcade (bortezomib)** we wskazaniu (zgodnym z ChPL) leczenie, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego w ramach zmodyfikowanego programu lekowego: leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C90).

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych [strona AOTM].

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Velcade (bortezomib) 1 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990646968 Velcade (bortezomib) 3,5 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, kod EAN: 5909990000890	Stanowisko RP nr 48/2012 i 49/2012 z dnia 22.08.2012 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 40/2012 z dnia 22.08.2012 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie Velcade (bortezomib) w leczeniu szpiczaka mnogiego w ramach zaproponowanego zmodyfikowanego programu lekowego we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego (MP – melfalan, prednison) u chorych ze szpiczakiem mnogim w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. Dodatkowe uwagi Rady dotyczące programu lekowego: 1. Program lekowy wymaga usunięcia kryterium wykluczenia wieku ≥ 75 lat i niewydolności nerek. 2. Program lekowy nie powinien wykluczać pacjentów, którzy mogą otrzymywać chemioterapię wysokodawkową. 3. Dostępne dane wskazują, że podskórne podawanie bortezomibu jest równie skuteczne co dożylnie, stąd niewskazane jest preferowanie jedynie dożylnej drogi podawania tego leku. 4. Rada akceptuje przedstawioną propozycję instrumentów dzielenia ryzyka. 5. Dopuścić stosowanie cyklofosfamid i deksametazonu.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Velcade (bortezomib) w ramach przedmiotowego programu lekowego we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szp ku kostnego. <u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowany preparat posiada usankcjonowaną badaniami klinicznymi skuteczność w leczeniu szpiczaka mnogiego nawracającego oraz opornego na leczenie i jest obecnie finansowany w ww. wskazaniu w ramach programu lekowego. Produkt leczniczy Velcade jest wysoce skuteczną i bezpieczną I liniową terapią szpiczaka mnogiego. Dostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego, u chorych ze szpiczakiem mnogim w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/055/SRP/U_20_237_RP_20120822_stanowisko_48_Velcade_1mg.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/055/SRP/U_20_238_RP_20120822_stanowisko_49_Velcade_3.5_mg.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/055/REK/RP_40_2012_Valcade.pdf.

2.4. Problem zdrowotny

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) to złośliwy nowotwór hematologiczny. Charakteryzuje się monoklonalnym rozrostem atypowych komórek plazmatycznych, które produkują tylko jeden rodzaj białka – monoklonalną immunoglobulinę [Szczeklik 2011].

Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego [Szczeklik 2011]. W Europie **roczna zapadalność** wynosi ok. **4,5-5,9/100 000**. Występuje on nieco częściej u mężczyzn, ze szczytem zachorowalności w 7. dekadzie życia (mediana wieku 65-70 lat), ale może mieć miejsce także we wcześniejszym okresie: ok. 15% chorych < 60 lat, <2% przed 40. r.ż. [Szczeklik 2011, PGSz 2012].

Tabela 2. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów dla ICD-10 C.90 (szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych).

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2010 r.		2009 r.		2008 r.		2007 r.	
		M	K	M	K	M	K	M	K
Zachorowania	Liczba	570	677	503	629	559	613	513	607
	Współczynnik standaryzowany*	2,0	1,7	1,8	1,6	2,1	1,6	1,9	1,6
Zgony	Liczba	512	611	532	637	529	563	550	582
	Współczynnik standaryzowany*	1,8	1,3	1,9	1,5	1,9	1,3	2,0	1,4

*na 100 000 mieszkańców, M – mężczyźni, K – kobiety.

Etiologia i patogenez

Przyczyny choroby są nieznane. Pewną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym i długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. Znaczenie może mieć długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne toksyczne substancje stosowane w przemyśle chemicznym.

U części chorych szpiczak rozwija się z łagodnej monoklonalnej gammapatii o niezidentyfikowanym znaczeniu (MGUS)¹. Ryzyko przejścia od MGUS do aktywnej postaci szpiczaka wynosi ok. 1%/rok. Nawet jeżeli naciek komórek szpiczakowych jest większy (10-30%), to tempo wzrostu może być bardzo wolne i związane z wystąpieniem wolno rozwijającego się lub bezobjawowego szpiczaka (ok. 15%) [Szczeklik 2011].

Klasyfikacja

W 2008 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wyróżniła następujące postaci szpiczaka plazmocytego:

- bezobjawowy (tłący) występujący u ok. 8% chorych z zawartością plazmocytów w szpiku zwykle 10-20%, medianą stężenia białka M w surowicy wynoszącą 3 g/dl, hipogammaglobulinemią (w 90% przypadków) i monoklonalnymi łańcuchami lekkimi w moczu (ok. 70% chorych); ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi 10%/rok w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania, a następnie zmniejsza się.
- niewydzielający (immunofiksacja nie wykazuje białka M) występujący u ok. 3% pacjentów z podwyższonym stężeniem wolnych łańcuchów lekkich lub nieprawidłową proporcją ich stężeń; rzadziej ma miejsce niewydolność nerek, hiperkalcemia i hipogammaglobulinemia.
- białaczka plazmocytoza (najbardziej zaawansowane stadium choroby), występująca w 2-5% przypadków, charakteryzuje się liczbą plazmocytów we krwi $>2 \times 10^9/l$ lub $>20\%$ leukocytów w rozmazie krwi obwodowej; przebiega gwałtownie i często towarzyszy jej powiększenie wątroby, śledziony i węzłów chłonnych; rokowanie jest złe, większość chorych przeżywa tylko kilka miesięcy od rozpoznania [Szczeklik 2011, PGSz 2012].

Obraz kliniczny

Najczęstszy objaw to: ból kostny (łędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy: neurologiczne (niedowłady i porażenia kończyn), hiperkalcemii i jej następstw, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolności nerek (u ok. 30% w chwili rozpoznania), neuropatii obwodowej (zwykle ruchowo-czuciowej), zespołu nadmiernej lepkości (u <10%) oraz powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziony.

Charakterystyczne jest wystąpienie triady objawów: zwiększonego odsetka plazmocytów w szpiku, obecności białka M w surowicy lub moczu, zmian osteolitycznych w kościach. Rzadko, w tzw. postaci niewydzielającej, szpiczak przebiega bez obecności białka M w surowicy i moczu [Szczeklik 2011].

Diagnostyka

W celu rozpoznania wykonuje się: morfologię krwi obwodowej, biopsję aspiracyjną (morfologię szpiku) lub trepanobiopsję, badania cytogenetyczne i molekularne, inne badania laboratoryjne oraz badania obrazowe (np. RTG kości) [Szczeklik 2011].

¹ MGUS charakteryzuje się obecnością białka M i plazmocytów w szpiku (<10%) oraz brakiem objawów związanych z chorobą kości [PGSz 2009].

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia I linii jest uzyskanie całkowitej remisji choroby² lub przynajmniej częściowej³ [PGSz 2012].

U chorych niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą przeszczepem komórek krwiotwórczych zaleca się schematy oparte na talidomidzie, najczęściej MPT (melfalan, prednizon, talidomid) [PGSz 2012] i schematy oparte na bortezomie u chorych z niewydolnością nerek i białaczką plazmocytową, a także z grupy dużego ryzyka cytogenetycznego. Można także stosować skojarzenie tych leków z cyklofosfamidem, np. CTD czy VCD (talidomid/bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon). U chorych w wieku > 75 lat można stosować schematy dwulekowe, tj. TD, VD, LD (talidomid/bortezomib/lenalidomid, deksametazon). W przypadku przeciwwskazań do intensywnego leczenia należy zredukować dawki leków w celu ograniczenia toksyczności narządowej i zapewnienia systematyczności leczenia [PGSz 2012, PGSz 2010, PGSz 2009].

Obok terapii podstawowej stosuje się także leczenie wspomagające mające na celu m.in.: zapobieganie niewydolności nerek, leczenie choroby kostnej, czy niedokrwistości towarzyszącej chorobie [PGSz 2010].

Przebieg naturalny i rokowanie

Czas pomiędzy pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych w plazmocytach a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi $\geq 20-30$ lat. U ok. 10% osób choroba przebiega łagodnie i często nie wymaga leczenia (postać tła), zaś przeżycie z objawową postępującą postacią choroby, dzięki nowym lekom, wydłużyło się do 5-6 lat, zwłaszcza wśród młodych osób [Szczeklik 2011].

Blisko połowa chorych wykazuje oporność na leczenie I linii, a ci którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę trwania choroby wykazują narastającą oporność [PGSz 2012].

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego [wg ChPL Thalidomide Celgene].

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Thalidomide Celgene, kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsulek), kod EAN: 5909990652976
Substancja czynna	talidomid
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Zakres aktywności talidomidu nie został w pełni scharakteryzowany. Wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe. Dane uzyskane w badaniach <i>in vitro</i> oraz w badaniach klinicznych sugerują, że ww. działanie talidomidu może być związane z hamowaniem: nadmiernej produkcji czynnika martwicy nowotworu- α (TNF- α), wybranych cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję, znajdujących się na powierzchni komórek i zaangażowanych w migrację leukocytów oraz działaniem antyangiogennym. Jest także niebarbituranowym środkiem uspokajającym o działaniu nasennym. Lek nie wywiera działania przeciwbakteryjnego.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [wg ChPL Thalidomide Celgene, strona EMA].

Procedura rejestracyjna	centralna (EMA)
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	16.04.2008 (EU/1/08/443/001) jw.
Wnioskowane wskazanie	Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem przeznaczony jest do leczenia pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. Thalidomide Celgene jest przepisywany i wydawany zgodnie z „Programem zapobiegania ciąży

² wg IMWG remisja całkowita: niestwierdzenie białka M w surowicy i w moczu techniką immunofiksacji, $\leq 5\%$ plazmocytołów w biopsji szpiku i brak zmian pozaszpikowych [PGSz 2012, Szczeklik 2011],

³ wg IMWG remisja częściowa: zmniejszenie $\geq 50\%$ stężenia białka M w surowicy lub $\geq 90\%$ białkomoczu dobowego, redukcja $\geq 50\%$ plazmocytołów w biopsji szpiku, rozmiarów guzów pozaszpikowych i stacjonarna faza choroby kostnej [PGSz 2012, PGSz 2009].

Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Thalidomide Celgene®.</p> <p>Terapia talidomidem musi być rozpoczynana i prowadzona przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu środków immunomodulujących lub chemioterapeutycznych i w monitorowaniu tej terapii oraz w pełni świadomych ryzyka z nią związanego.</p> <p>Zalecana dawka u dorosłych to 200 mg/dobę (w pojedynczej dawce przed snem, aby zmniejszyć jego działanie nasenne). Należy zastosować maksymalną ilość 12 sześciotygodniowych cykli.</p> <p>Konieczne jest kontrolowanie stanu pacjentów w celu wykrycia powikłań zakrzepowo-zatorowych, neuropatii obwodowej, wysypek i reakcji skórnych, bradykardii, utraty świadomości i senności. Konieczne może być opóźnienie podania dawki lub jej zmniejszenie zależnie od stopnia nasilenia wg NCI-CTC. Przerwanie terapii może mieć miejsce w przypadku wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (terapię talidomidem można wznowić w zależności od analizy korzyści i ryzyka stosując wcześniej ustaloną dawkę, powinno kontynuować się leczenie przeciwzakrzepowe przez cały okres trwania terapii) i neuropatii ≥ 2 stopnia ciężkości).</p> <p>Profilaktykę przeciwzakrzepową (heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna) należy stosować w okresie \geq pierwszych 5 miesięcy terapii, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowych.</p> <p>Nie zaleca się stosowania talidomidu u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat, ponieważ nie ustalono jego bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie pacjentów.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Nie dotyczy.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na talidomid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, Kobiety w ciąży, Kobiety zdolne do zajścia w ciążę, chyba że spełnione są warunki „Programu zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene”, Pacjenci niezdolni do przestrzegania zasad antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami.
Lek sierocy (TAK/NIE)	Tak (w leczeniu szpiczaka mnogiego).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005657.pdf]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją [wniosek o objęcie refundacją Thalidomide Celgene, AE, BIA, uzupełnienie wnioskodawcy].

Cena zbytu netto	██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	██████████
Poziom odpłatności	██████████
Grupa limitowa	██
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	██

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytotatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego (opracowanie własne).

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz), 2012	<p>Leczenie indukcyjne chorych niekwalifikujących się do procedury transplantacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> schematy oparte na talidomidzie (MPT, CTD – w grupie chorych standardowego ryzyka cytogenetycznego) lub (u chorych z niewydolnością nerek, białaczką plazmatycznokomórkową, z dużym ryzykiem cytogenetycznym) i bortezomidzie (MPB, VCD), schematy dwulekowe (> 75 lat): deksametazon z talidomidem, bortezomibem lub lenalidomidem (TD, VD, LD).

	Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT)	Pierwsza linia leczenia u chorych starszych i w gorszym stanie ogólnym: <ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon/talidomid (MPT) • cyklofosfamid/niskie dawki deksametazonu/talidomid (CDTa) – u pacjentów nie kwalifikujących się do CDT.
Europa	Grupa ekspertów, 2012 (sponsorowana przez Janssen-Cilag)	U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia z powodu wieku lub chorób współistniejących: <ul style="list-style-type: none"> • bortezomib/melfalan/prednizon (MPB), • środek alkilujący/steroidy, leki immunomodulujące (MPT i CDTa). Dodatkowymi opcjami są: lenalidomid/deksametazon (RD), VMPT-VT, VMP-VT i MPR-R.
	European Society for Medical Oncology (ESMO), 2010	U pacjentów starszych, niekwalifikujących się do wysoko dawkowej chemioterapii połączonej z transplantacją szp ku kostnego jako początkowego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon/talidomid (MPT) • melfalan/prednizon/bortezomib (MPB). Dodatkową opcją jest lenalidomid/niskie dawki deksametazonu (dla porównania ze schematami opartymi na melfalanie nie zakończono badań).
Wielka Brytania	British Committee for Standards in Haematology (BCSH) z UK Myeloma Forum (UKMF), 2012	U osób starszych i/lub mniej sprawnych, u których nie jest planowana wysoko dawkowa chemioterapia jako początkowe leczenie: <ul style="list-style-type: none"> • talidomid w skojarzeniu z środkiem alkilującym i kortykosteroidem, tj. melfalan/prednizon/talidomid (MPT) lub cyklofosfamid/talidomid/niskie dawki deksametazonu (CTDa)¹, • bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPV)¹.
	International Myeloma Working Group (IMWG), 2009	<ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon/talidomid (MPT) (w szczególności pacjenci > 65 r.ż.)², • melfalan/prednizon/bortezomib (MPB) (w szczególności pacjenci > 65 r.ż.)², • lenalidomid/niskie dawki deksametazonu (u pacjentów, którzy chcą przełożyć autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych)², • lenalidomid/melfalan/prednizon (MPR) (starsi pacjenci z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim)³.
Włochy	Grupa ekspertów, 2012	U osób starszych (>65 r.ż.), które nie kwalifikują się do wysoko dawkowej chemioterapii jako początkowego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon/talidomid (MPT) lub • melfalan/prednizon/bortezomib (MPB) (szczególnie zalecany wśród pacjentów z ryzykiem powikłań trombotycznych oraz niewydolnością nerek)
Francja	Prescrire, 2009	• melfalan/prednizon/talidomid (MPT) (w szczególności pacjenci > 65 r.ż.)
Stany Zjednoczone	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2013	Terapia I linii dla osób niekwalifikujących się do transplantacji (ocena odpowiedzi po 2 cyklach) – schematy preferowane: <ul style="list-style-type: none"> • bortezomib/deksametazon⁴ • lenalidomid/niskie dawki deksametazonu⁴ • melfalan/prednizon/bortezomib (MPB)⁴ • melfalan/prednizon/lenalidomid (MPL)⁴ • melfalan/prednizon/talidomid (MPT)⁴ Inne schematy: <ul style="list-style-type: none"> • deksametazon⁵, • dokсорubicyna liposomalna/winkrystyna/deksametazon (DVD)⁵, • melfalan/prednizon (MP)⁶, • talidomid/deksametazon⁵, • winkrystyna/dokсорubicyna/deksametazon (VAD)⁵.
Kanada	Cancer Care Organisation (CCO), 2010, 2012	<ul style="list-style-type: none"> • melfalan/prednizon/talidomid (MPT), • lenalidomid/deksametazon (I linia leczenia pacjentów z wcześniej nieleczonym objawowym szpiczakiem mnogim, w każdym wieku).
Australia	Medical Scientific Advisory Group (MSAG), 2011	melfalan/prednizon/bortezomib (MPB) lub melfalan/prednizon/talidomid (MPT) ¹ w zależności od lokalnej dostępności i rozważanego profilu bezpieczeństwa w stosunku do chorób współistniejących (u starszych pacjentów ≥ 75 lat rozważa się redukcję dawki talidomidu i melfalanu ⁷ , gdy melfalan nie jest preferowany, można zastąpić go cyklofosfamidem ⁷).

¹ stopień rekomendacji A (na podstawie co najmniej 1 RCT dobrej jakości i zgodności odnoszenia się do konkretnego zalecenia), poziom dowodów Ib (na podstawie co najmniej 1 RCT); ² stopień rekomendacji A (na podstawie co najmniej 1 RCT i zgodności odnoszenia się do konkretnego zalecenia), poziom dowodów naukowych Ia (metaanaliza RCT); ³ stopień rekomendacji B (dobrze przeprowadzone kliniczne badania bez randomizacji dotyczące tematu rekomendacji), poziom dowodów IIa (co najmniej 1 dobrze zaprojektowane badanie nierandomizowane, w tym badanie II fazy i badania kliniczno-kontrolne, ⁴ rekomendacja kategorii 1 (na podstawie dowodów naukowych z wysokiego poziomu m.in. RCT, jednomyślne stanowisko NCCN odnośnie, tego że interwencja jest odpowiednia), ⁵ rekomendacja kategorii 2B (na podstawie niższych dowodów naukowych o niższym poziomie zaufania, jednomyślne stanowisko NCCN odnośnie tego, że interwencja jest odpowiednia), ⁶ rekomendacja kategorii 2A (na podstawie niższych dowodów naukowych o niższym poziomie zaufania jednomyślne stanowisko NCCN odnośnie, tego że interwencja jest odpowiednia), ⁷ stopień rekomendacji C (na podstawie opinii eksperckich lub raportów).

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem do leczenia pierwszego rzutu nielezonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[Redacted]	MP, MPT, CTD.	Częściowo będzie zastąpiony przez bortezomib i lenalidomid.	CTD, MPT.	CTD, MPT.	CTD, MPT.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Obserwacja bez leczenia przeciwszpiczakowego (w fazie stabilnej choroby) [10%]; • Kortykosteroidy w monoterapii (prednison, deksametazon, metyloprednisolon w wysokich dawkach) \pm bisfosfoniany [5-10%]; • Radioterapia zmian osteolitycznych kośćca osiowego \pm kortykosteroidy \pm bisfosfoniany [5-10%]; • MP [5-10%]; • MPT [60-75%]; • VAD [0-5%]. 	„Już obecnie program MPT jest powszechnie w Polsce uważany za standardowy w wymienionym wskazaniu i tak stosowany. W nielicznych innych przypadkach może on zastąpić program MP”.	Kortykosteroidy.	Program MPT.	Program MPT.
[Redacted]	„Prawie 100% chorych z tej grupy jest leczone schematem MPT. U chorych starszych lub w złym stanie ogólnym stosuje się raczej leczenie schematem MP, czyli z pominięciem talidomidu.”.	„Ten rodzaj terapii (MPT) jest od wielu lat standardem w Polsce”.	schemat MPT jest najtańszą nowoczesną metodą I linii leczenia nielezonego szpiczaka mnogiego u pacjentów ≥ 65 lat lub niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.	„Najskuteczniejszy wydaje się obecnie schemat MPV.”	„Schemat MPT jest rekomendowany jako jedna ze standardowych terapii I linii u chorych niekwalifikujących się do autoSCT zarówno przez wytyczne polskie jak i międzynarodowe.”.

MPT – melfalan, prednison, talidomid; MP – melfalan, prednison; VAD – winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon; CTD – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon.

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu [obwieszczenie MZ – 28.06.2012 r.].

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy										
Bortezomib	Velcade, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fioł.	5909990000890	1054.0, Bortezomib	4298,40	4599,29	4599,29	Leczenie szpiczaka plazmatycznego komórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C90)*	Bezpłatny	0,00
	Velcade, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg		5909990646968		1228,10	1314,07	1314,07			
Kategoria dostępności refundacyjnej: katalog chemioterapii										
Bleomycyna	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiołkę	1 fio ka a 10 ml	5909990946983	1101.0, Busulfanum	97,20	104,00	104,00	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
Karboplatyna	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fioł. a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,68	24,27	20,80	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fioł. a 15 ml	5909990450022		58,32	62,40	62,40			
	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fioł. a 45 ml	5909990450039		168,48	180,27	180,27			
	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fioł. a 60 ml	5909990662753		194,40	208,01	208,01			
	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fioł. a 100 ml	5909990662760		270,00	288,90	288,90			
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. a 45 ml	5909990787371		172,80	184,90	184,90			
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. a 5 ml	5909990787388		19,44	20,80	20,80			
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. a 15 ml	5909990787395		43,20	46,22	46,22			
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. a 60 ml	5909990787401		216,00	231,12	231,12			

w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim

	mg/ml									
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwan, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990477418		24,84	26,58	20,80			
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwan, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990477425		41,91	44,84	44,84			
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwan, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990477432		102,29	109,45	109,45			
Cisplatyna	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,66	9,66	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990180820		21,60	23,11	23,11			
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 110 ml	5909990180837		37,80	40,45	40,45			
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990722600		8,64	9,24	9,24			
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990722631		34,56	36,98	36,98			
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990722648		67,50	72,23	72,23			
Cyklofosfamid	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	77,60	77,60	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,60	15,60			
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019		54,96	58,81	58,81			
Cytarabina	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	45,07	45,07	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990181223		84,24	90,14	90,14			
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990624935		168,48	180,27	180,27			
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol. a 5 ml	5909990640188		8,42	9,01	9,01			

w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim

	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715		11,03	11,80	9,01			
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515		42,12	45,07	45,07			
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614		84,24	90,14	90,14			
Dakarbazyna	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	210,50	210,50	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg		5909990467020		310,07	331,77	331,77			
Doksorubicyna	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,70	9,25	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990471027		36,72	39,29	39,29			
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612		10,93	11,70	9,25			
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711		36,72	39,29	39,29			
	BIORUBINA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129515		8,96	9,59	9,25			
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909990842216		37,80	40,45	40,45			
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517		8,96	9,59	9,25			
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991128524		34,56	36,98	36,98			
	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011		9,01	9,64	9,25			
	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028		43,20	46,22	46,22			
	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837		86,40	92,45	92,45			

w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim

	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844		172,80	184,90	184,90			
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990859405		16,09	17,22	9,25			
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10ml	5909990859443		30,24	32,36	18,49			
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990859474		38,88	41,60	41,60			
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	5909990859481		103,68	110,94	110,94			
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990859535		138,24	147,92	147,92			
	Xorucin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990838103		24,06	25,74	9,25			
	Xorucin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.	5909990838134		95,25	101,92	46,23			
Dokсорubicyna liposomalna pegylowana	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836,00	1964,52	1964,52	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
Epirubicyna	BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129416	1015.0, Epirubicinum	39,96	42,76	36,03	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	BIOEPICYNA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909991114213		169,56	181,43	181,15			
	BIOEPICYNA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991114312		30,78	32,93	32,93			
	BIOEPICYNA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991114329		141,48	151,38	151,38			
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990661497		43,20	46,22	36,03			
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990661503		64,80	69,34	69,34			
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990661527		97,20	104,00	104,00			
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990661534		189,00	202,23	202,23			

w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim

	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990661541		378,00	404,46	404,46			
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991104313		41,19	44,07	36,03			
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991104320		205,95	220,37	180,15			
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909991104337		410,40	439,13	360,3			
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909991104344		810,00	866,70	720,60			
	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990779864		86,40	92,45	92,45			
	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990779871		334,80	358,24	358,24			
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990645275		33,67	36,03	36,03			
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990645299		181,15	193,83	180,15			
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990645305		199,15	213,09	213,09			
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990645312		370,83	396,79	396,79			
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (szklana)	5909990752416		32,40	34,67	34,67			
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml (szklana)	5909990752515		138,24	147,92	147,92			
Etopozyd	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	16,18	11,56	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115		21,60	23,11	23,11			
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214		43,20	46,22	46,22			
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313		86,40	92,45	92,45			

w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim

	mg									
Ifosfamid	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	128,85	128,85	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62	232,85	232,85			
Interferon alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	5909990861118	1024.1, interferonum alfa	105,84	113,25	113,25	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	5909990861217		211,68	226,50	226,50			
Interferon alfa- 2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zestawów (strzykawka + igła+2 waciki)	5909990004805	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	448,95	448,95	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml +12 zestawów (igła + wacik)	5909990858118		302,10	323,25	323,25			
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zestawów (igła + wacik)	5909990858217		503,49	538,73	538,73			
Melfalan	Alkeran, tabl.powl., 2 mg	25 tabl.	5909990283514	1098.0, Melphalanum	311,04	332,81	332,81	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
Winkrystyna	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	28,02	28,02	C90.0 szpiczak mnogi	Bezpłatny	0,00
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523		125,71	134,51	134,51			
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413		259,20	277,34	277,34			

*Leczenie bortezom bem nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim oraz leczenie pacjentów, u których wystąpiła oporność w trakcie zastosowanej terapii szpiczaka mnogiego lub nawrót po skutecznej terapii.

Dodatkowo w aktualnym wykazie leków refundowanych znajdują się produkty lecznicze zawierające prednizon (finansowany w szerszym wskazaniu niż wnioskowane), który jest stosowany w skojarzeniu z talidomidem i melfalanem zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym Thalidomide Celgene.

Tabela 9. Interwencje stosowane w skojarzeniu z talidomidem i refundowane w Polsce w szerszym wskazaniu niż wskazane [obwieszczenie MZ – 28.06.2012 r.].

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Prednizon	Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego -	3,24	3,68	0,71	Nowotwory złośliwe / We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	Bezpłatny / ryczałt	2,97 / 3,68
	Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990297016		4,15	5,49	3,54			1,95 / 5,15

w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim

	Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	5909990297023	prednison	13,50	18,59	17,71	dzień wydania decyzji*		0,88 / 6,21
	Encorton, tabl., 10 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405329		7,33	9,93	7,09			2,84 / 6,04
	Encorton, tabl., 20 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405428		9,87	14,17	14,17			0,00 / 4,27

*w tym także we wskazaniu pozarejestacyjnym: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit, stan po przeszczepie nerki – u dzieci do 18 roku życia.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia MM w AKL wnioskodawcy wskazano 2 schematy: melfalan w skojarzeniu z prednizonem oraz bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (komparator dodatkowy). Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z nich, wraz z komentarzem analityka Agencji przedstawia Tabela 10.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru [opracowanie własne na podstawie informacji zgromadzonych przez analityka AOTM oraz AKL wnioskodawcy].

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
melfalan w skojarzeniu z prednizonem	Rekomendowany przez wytyczne PUO 2009 i NCCN 2012.	Leki refundowane w populacji docelowej i wymieniane wśród opcji terapeutycznych stosowanych w przedmiotowym wskazaniu przez ekspertów (opinie dla AOTM).
bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (komparator dodatkowy)	Rekomendowany przez wytyczne PUO 2009, IMWG 2009, BCSH 2011, UKMF 2011, ESMO 2010, NCCN 2012. Rekomendowany przez NICE (w skojarzeniu z czynnikiem alkilującym i kortykosteroidem, bortezomib należy stosować wyłącznie w przypadku, gdy chory nie toleruje lub ma przeciwwskazania do stosowania talidomidu) i INESSS 2011. Pozytywna rekomendacja HAS 2009.	Na dzień złożenia wniosku bortezomib był refundowany w ramach programu lekowego <i>Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego plazmocytowego (ICD-10 C 90)</i> w II, III i IV linii, natomiast przedmiotowy wniosek dotyczy I linii. [obwieszczenie MZ – 28.06.2012 r.] Aktualnie program obejmuje także pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim (I linia) (obecna nazwa programu <i>Leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C 90)</i> [obwieszczenie MZ – 28.08.2012 r.].

Proponowane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych.

Technologie, które mogłyby zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię, a zostały wskazane przez ekspertów to: **melfalan z prednizonem, bortezomib, lenalidomid**⁴. Jednocześnie wskazali następujące technologie stosowane w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu: melfalan z prednizonem, melfalan z prednizonem i talidomidem, cyklofosamid z talidomidem i deksametazonem (CTD), obserwacja bez leczenia przeciw-szpiczakowego (w fazie stabilnej choroby), kortykosteroidy w monoterapii (prednison, deksametazon, metyloprednisolon w wysokich dawkach) ± bisfosfoniary, radioterapia zmian osteolitycznych kośćca osiowego ± kortykosteroidy ± bisfosfoniary, winkrystyna z doksorubicyną i deksametazonem (VAD).

Propozycje dotyczące komparatorów, zawarte w analizie klinicznej, pokrywają się z wnioskami dotyczącymi technologii alternatywnych, wynikającymi z opinii ekspertów klinicznych.

Komparatory odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną – tj. mogą zostać (całkowicie lub częściowo) zastąpione przez wnioskowaną technologię.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Analityk Agencji przeprowadził „kontrolne” wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych w następujących bazach: Centre for Reviews and Dissemination (www.crd.york.ac.uk/crdweb/) i Cochrane Library (www.thecochranelibrary.com) przy wykorzystaniu słów kluczowych *thalidomide* i *multiple myeloma*. W wyniku wyszukiwania, analityk nie odnalazł dodatkowych, nieuwzględnionych w AKL wnioskodawcy, przeglądów systematycznych.

Lista przeglądów systematycznych wskazanych w AKL wnioskodawcy:

- Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, Brinthen S, Mary JY, Gimsing P, Termorshuizen F, Haznedar R, Caravita T, Moreau P, Turesson I, Musto P, Benboubker L, Schaafsma M, Sonneveld P, Facon T; Nordic Myeloma Study Group; Italian Multiple Myeloma Network; Turkish Myeloma Study Group; Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; Intergroupe Francophone du Myélome; European Myeloma Network. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011;118(5):1239-47.

⁴ Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem lek Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia [ChPL Revlimid].

-
- Wang L, Cui J, Liu L, Sheng Z. Postrelapse survival rate correlates with first-line treatment strategy with thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *Hematol Oncol.* 2011 Dec 20. doi: 10.1002/hon.1025.
 - Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011;15(41):1-204.
 - Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, Mikhael JR, Roy V, Kyle RA, Greipp PR, Kumar S, Mandrekar SJ. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia.* 2011;25(4):689-96.
 - Kumar A, Hozo I, Wheatley K, Djulbegovic B. Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. *Am J Hematol.* 2011;86(1):18-24.
 - Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2011;9(4):653-63.
 - Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, Walker IR, Herst JA, Meyer RM, Imrie K; Hematology Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(5):442-52.
 - Agency for Healthcare Research and Quality. Relative efficacy of oral cancer therapy for Medicare beneficiaries versus currently covered therapy: part 4, thalidomide for multiple myeloma. AHRQ, 2005.
 - Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Thalidomide for the treatment of multiple myeloma. CCOHTA, 2004.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem I linii leczenia MM [opracowanie własne na podstawie informacji z publikacji oraz AKL wnioskodawcy].

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Fayers 2011</p> <p>badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Część autorów otrzymywała honoraria od firmy Celgene</p>	<p>Cel: ocena skuteczności talidomidu u chorych z nowo rozpoznanym MM oraz weryfikacja hipotezy, zgodnie z którą talidomid jest skuteczny tyko u chorych z wysokim stopniem sprawności oraz wykazuje taką samą skuteczność u chorych z prawidłową funkcją nerek i niewydolnością nerek</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: nie wykonywano wyszukiwania</p>	<p>Populacja: pacjenci z nowozdiagnozowanym MM</p> <p>Interwencja: MPT</p> <p>Komparatory: MP</p> <p>Punkty końcowe: OS, PFS, odpowiedź kliniczna</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>	<p>Włączone badania: metaanaliza danych z poziomu pojedynczego chorego pochodzących z 6 badań porównujących schematy MPT i MP: GIMEMA, HOVON 49, IFM 99-06, IFM 01/01, NMSG i TMSG. Łącznie analizowano 1685 chorych, wśród których odnotowano 920 zgonów (55%).</p> <p>Kluczowe wyniki: dodanie talidomidu do schematu MP znacznie poprawiło przeżycie całkowite (HR=0,83 [95% CI: 0,73; 0,94], p= 0,004; mediana OS wzrosła o 6,6 miesięcy z 32,7 miesięcy dla MP do 39,3 miesięcy dla MPT; 2-letnie OS wzrosło o 5,1% z 63,7% dla MP do 68,8% dla MPT; model Coxa). Metaanalizowane wartości HR dla OS dla poszczególnych badań były na granicy istotności statystycznej (HR=0,82 [95% CI: 0,66, 1,03]). W grupie leczonej schematem MPT wykazano poprawę PFS (HR=0,68 [95% CI: 0,61; 0,76], p<0,0001; mediana PFS wynosiła 14,9 miesięcy dla MP i 20,3 miesięcy dla MPT; 2-letnie PFS wzrosło z 28,4% dla MP do 42,5% dla MPT; model Cox'a) oraz rocznej częstości odpowiedzi na leczenie (≥PR zaobserwowano u 59% chorych w grupie MPT i 37% chorych w grupie MP, a ≥VGPR u odpowiednio 25% i 9% chorych w grupie MPT i MP). Metaanalizowane wartości HR dla poszczególnych badań również wykazały przewagę MPT w stosunku do MP w odniesieniu do PFS (HR=0,68 [95% CI: 0,56; 0,81], p=0,026).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: dodanie talidomidu do schematu MP powoduje wydłużenie OS i PFS oraz zwiększenie częstości odpowiedzi na leczenie u starszych chorych z uprzednio nieleczonym szpiczakiem mnogim wydłużając przeżycie całkowite o średnio 20% w porównaniu do schematu MP. Analiza podgrupy chorych ze stopniem sprawności wg WHO ≥3 wykazała brak przewagi któregośkolwiek schematu leczenia w odniesieniu do przeżycia, natomiast schemat MPT jest preferowany w leczeniu chorych z niewydolnością nerek.</p>
<p>Wang 2011</p> <p>badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Brak informacji (autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów)</p>	<p>Cel: ocena, czy stosowanie talidomidu niezależnie od schematu terapeutycznego i kwalifikacji do przeszczepu komórek macierzystych w I linii leczenia chorych z nowo rozpoznanym MM negatywnie wpływa na przeżycie po nawrocie choroby (ang. <i>postrelapse survival</i>, PRS) w porównaniu z innym dowolnym leczeniem</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do października 2011.</p>	<p>Populacja: nieleczeni pacjenci z MM</p> <p>Interwencja: talidomid w I linii</p> <p>Komparatory: leczenie standardowe</p> <p>Punkty końcowe: PRS, PFS, OS</p> <p>Metodyka: badania RCT</p> <p>Inne: publikacje w j. angielskim</p>	<p>Włączone badania: Zidentyfikowano 16 badań RCT porównujących schematy oparte na talidomidzie z innym dowolnym leczeniem (6097 chorych; w tym 7 badań analizowanych w niniejszym przeglądzie systematycznym: GIMEMA, HOVON 49, IFM 01/01, IFM 99-06, NMSG, TMSG i Sacchi 2011), spośród których 8 raportowało wyniki dla PRS (1845 chorych).</p> <p>Kluczowe wyniki: Porównanie terapii indukcyjnej skojarzonej z talidomidem i programu MP wykazało tendencję w kierunku skrócenia PRS przez talidomid, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (HR=1,21 [95% CI: 0,93; 1,58], p=0,15). Porównanie różnych terapii indukcyjnych opartych na talidomidzie oraz nieskojarzonych z talidomidem wykazało poprawę PFS (HR=0,73 [95% CI: 0,62; 0,87], p=0,0003) i brak istotności statystycznej w odniesieniu do OS (HR=0,88 [95% CI: 0,73; 1,05], p=0,16).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: talidomid stosowany u chorych w I linii leczenia MM niezależnie od kwalifikacji do przeszczepu komórek macierzystych może skracać przeżycie po PRS. Stosowanie talidomidu zarówno jako terapia indukcyjna przed transplantacją komórek macierzystych, jak i po transplantacji, jako terapia podtrzymująca, nie poprawia wartości ogólnego przeżycia. W analizie nie przedstawiono osobno danych uwzględniających populację niekwalifikującą się do transplantacji komórek macierzystych, co ogranicza wnioskowanie w analizowanym problemie decyzyjnym.</p>
<p>Picot 2011</p> <p>badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i kosztów efektywności stosowania talidomidu i bortezomibu w skojarzeniu z czynnikiem alkilującym i kortykosteroidem w I linii</p>	<p>Populacja: pacjenci z nieleczonym MM, niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z podaniem komórek macierzystych</p> <p>Interwencja:</p> <p>- bortezomib w skojarzeniu ze środkiem</p>	<p>Włączone badania: 1 badanie RCT dotyczące bortezomibu (badanie VISTA dla porównania MPB vs MP) i 4 badania RCT dotyczące talidomidu (badanie IFM 99-06, badanie IFM 01/01, badanie GIMEMA dla MPT vs MP oraz badanie MMIX – CTD vs MP). Osobno analizowano wyniki poszczególnych badań oraz porównań MPT vs MP, MPB vs MP oraz CTD vs MP.</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: schemat MPT charakteryzuje się lepszym OS, PFS i częstością odpowiedzi na leczenie w porównaniu do MP, ale jednocześnie leczenie za pomocą MPT wiąże</p>

<p><u>Źródła finansowania:</u> Dokument przygotowany przez NIHR (dla NHS); autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów</p>	<p>leczenia MM Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1999- grudzień 2009</p>	<p>alkilującym i kortykosteroidami w I linii leczenia MM - talidomid w skojarzeniu ze środkiem alkilującym i kortykosteroidami w I linii leczenia MM - wykluczano badania z bortezomibem/talidomidem stosowanymi jako monoterapie Komparatory: - ww interwencje porównywane między sobą - melfalan lub cyklofosfamid w skojarzeniu z prednizolonem/prednizonem lub dexametazonem - Inne schematy chemioterapii lub SCT były wykluczane Punkty końcowe: OS, PFS, TTP, odpowiedź kliniczna, HRQoL, QALY, zdarzenia niepożądane Metodyka: przeglądy systematyczne, badania RCT oraz wysokiej jakości badania obserwacyjne</p>	<p>się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza neutropenii i neuropatii obwodowej, a także zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, senności, zaparc i infekcji (tylko w jednym badaniu zdarzenia te nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej).</p>
<p>Kapoor 2011 badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Częściowe wsparcie National Cancer Institute oraz National Institutes of Health (konflikt interesów: autorzy otrzymywali honoraria od firm farmaceutycznych, m.in. Celgene)</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności schematów MPT i MP u starszych chorych z nieleczonym MM i/lub niekwalifikujących się do transplantacji komórek macierzystych Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 15 czerwca 2010r.</p>	<p>Populacja: nieleczeni starsi i/lub niekwalifikujący się do transplantacji pacjenci z MM Interwencja: MPT Komparatory: MP Punkty końcowe: OS, PFS, EFS, odpowiedź kliniczna Metodyka: prospektywne badania RCT</p>	<p>Włączone badania: 6 prospektywnych badań RCT porównujących MPT i MP: GIMEMA, IFM 99-06, IFM 01/01, NMSG, HOVON 49 i TMSG, jednak badanie TMSG wykluczono z analizy ze względu na brak danych (w momencie przygotowywania opracowania wyniki badania TMSG dostępne były wyłącznie w postaci abstraktu). Kluczowe wyniki: Metaanaliza wyników 5 opublikowanych badań (łącznie 1568 chorych) wykazała większą częstość odpowiedzi na leczenie (OR=3,39 [95% CI: 2,24; 5,12], p<0,001), poprawę PFS (HR=0,68 [95% CI: 0,55; 0,82], p<0,001) oraz OS (HR=0,80 [95% CI: 0,63; 1,02], p=0,07). W opracowaniu wykazano częstsze występowanie neuropatii obwodowej i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych ≥ 3 stopnia w grupie MPT w porównaniu do grupy MP (odpowiednio: OR=6,61 [95% CI: 2,67; 16,32], p<0,001 oraz OR=2,43 [95% CI: 1,17; 5,06], p=0,02). Wnioski autorów przeglądu: Autorzy opracowania wykazali, że dodanie talidomidu do schematu MP u starszych chorych z nieleczonym MM i/lub niekwalifikujących się do transplantacji komórek macierzystych istotnie statystycznie poprawia częstość odpowiedzi na leczenie i PFS oraz wykazuje tendencję w kierunku poprawy OS, jednocześnie powoduje częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza neuropatii obwodowej i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, ale także neutropenii, infekcji i zaparc, w porównaniu do MP</p>
<p>Kumar 2011 badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematów MPT i MPB w I linii leczenia chorych z MM Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (porównanie</p>	<p>Populacja: pacjenci z MM Interwencja: MPT, MPB Komparatory: MP Punkty końcowe: OS, EFS, odpowiedź kliniczna, zgony związane z podawaniem</p>	<p>Włączone badania: 6 badań RCT (łącznie 2798 chorych): 1 badanie RCT porównujące MPB i MP oraz 5 badań RCT porównujących MPT i MP (1571 chorych). Kluczowe wyniki: Porównanie MPT i MP wykazało poprawę OS, ale wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (HR=0,82 [95% CI: 0,64; 1,05], p=0,12) oraz statystycznie istotną przewagę MPT w porównaniu do MP w odniesieniu do EFS (HR=0,66 [95% CI: 0,56; 0,77], p<0,00001), CR (RR=3,58 [95% CI: 2,20; 5,81], p<0,00001), VGPR (RR=3,61 [95% CI: 2,52; 5,18], p<0,00001) i PR (RR=1,47 [95% CI: 1,09; 1,98; p=0,01].†</p>

<p><u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>pośrednie) Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do grudnia 2009r.</p>	<p>leku, ZN stopnia 3/4, częstotliwość zakrzepicy żył głębokich Metodyka: badania RCT III fazy</p>	<p>Zastosowanie schematu MPT wiązało się z istotnie statystycznie większą częstością występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR=2,41 [95% CI: 1,05; 5,53], p=0,04) i innych zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 (RR=2,44 [95% CI: 1,84; 3,22], p<0,00001) w porównaniu do MP. Porównanie pośrednie MPB i MPT nie wykazało istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych z wyjątkiem CR (RR=2,34 [95% CI: 1,12; 4,90]) i zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 (RR=0,53 [95% CI: 0,38; 0,73]), które były korzystniejsze w grupie MPB. Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie schematu MPT wskazuje na tendencję w kierunku wydłużenia przeżycia całkowitego i jest związane ze zwiększeniem częstości odpowiedzi na leczenie w porównaniu do MP, jednocześnie powoduje częstsze występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia. Brakuje jednoznacznych danych wskazujących na przewagę schematu MPT lub MPB w I linii leczenia chorych z MM, w związku z czym autorzy opracowania wskazują na potrzebę przeprowadzenia dalszych badań bezpośrednio porównujących MPT i MPB.</p>
<p>Hicks 2008 badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Dr Hicks: wsparcie Canadian Institutes of Health Research/OWHC Fellowship (dr Hicks: doradca Celgene, Dr Reece: otrzymywał dofinansowanie do badań oraz honoraria od Celgene, doradca Celgene)</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania talidomidu u chorych z nieleczonym MM Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do listopada 2007r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z nieleczonym MM w dowolnym stadium Interwencja: talidomid w indukcji lub terapii podtrzymującej bez względu na wysokość dawki, czas leczenia jako monoterapia lub w skojarzeniu z kortykosteroidami lub chemioterapią Komparatory: MP, monoterapia dexametazonem, dexametazon w skojarzeniu z chemioterapią na bazie antracyklin Punkty końcowe: OS, progresja choroby, odpowiedź kliniczna, zdarzenia niepożądane Metodyka: badania RCT</p>	<p>Włączone badania: 9 badań RCT gdzie talidomid stosowano jako terapię indukcyjną (w tym GIMEMA, IFM 99-06, IFM 01/01), 3 badania RCT gdzie talidomid stosowano jako terapię podtrzymującą i 1 badanie RCT gdzie talidomid stosowano zarówno jako terapię indukcyjną, jak i podtrzymującą. Łącznie oceniano 4 144 chorych. Kluczowe wyniki: Dodanie talidomidu do standardowej terapii bez transplantacji komórek macierzystych powodowało poprawę OS (HR=0,67 [95% CI: 0,56; 0,81]), całkowitej częstości odpowiedzi (RR=1,50 [95% CI: 1,33; 1,68]) oraz CR (RR=2,82 [95% CI: 1,80; 4,41]), ale też zwiększenie częstości występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR=2,56 [95% CI: 1,88; 3,49]). Jednoczesne przyjmowanie heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR=1,54 [95% CI: 1,07; 2,22]), jednak nadal jest ono istotnie statystycznie większe w grupie z talidomidem. Wnioski autorów przeglądu: talidomid dodany zarówno do terapii indukcyjnej, jak i podtrzymującej powoduje zwiększenie przeżycia całkowitego i częstości odpowiedzi na leczenie, jednocześnie powoduje większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, neuropatii obwodowej, zmęczenia, zaparc, bradykardii, cytopenii. Ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych można zmniejszyć poprzez jednoczesne stosowanie LMWH.</p>

W niniejszej AWA nie opisano publikacji Carrier 2011, CCOHTA 2004 i AHRQ 2005. W przeglądzie Carrier 2011 zaprezentowano wyniki dotyczące leczenia talidomidem w skojarzeniu z dexametazonem, takiej kombinacji nie przewiduje rozpatrywany wniosek refundacyjny. Również wyniki w raporcie AHRQ 2005 nie odnosiły się do ocenianego schematu (MPT). Natomiast publikacja CCOHTA 2004 nie jest przeglądem systematycznym, ale "raportem wstępnym" tzw. pre-assessment ("Pre-assessments are based on a limited literature search; they are not extensive, systematic reviews of the literature. They are provided here as a quick guide to important, current assessment information on this topic. Readers are cautioned that the pre-assessments have not been externally peer reviewed").

Odnaleziono 9 opracowań wtórnych, spośród których publikacje: Fayers 2011, Kapoor 2011, Hicks 2008 były albo finansowane w części przez firmę Celgene, albo ich autorzy zasiadali w radach doradczych firmy lub otrzymywali od nich honoraria. Dlatego nie uznano ich za niezależne opracowania. Ponadto w przeglądzie Fayers 2011 nie przeprowadzono systematycznego wyszukiwania dowodów naukowych.

Natomiast w publikacjach: Wang 2011, Carrier 2011 i Kumar 2011 nie pojawiła się informacja na temat finansowania. Publikacje: Picot 2011, AHRQ 2005 i CCOHTA 2004 były przygotowane na potrzeby instytucji rządowych, odpowiednio: Wielkiej Brytanii, Stanów Zjednoczonych i Kanady. Za najbardziej wiarygodny, aktualny i niezależny przegląd należy uznać publikację Picot 2011 (dokument przygotowany przez NIHR dla brytyjskiego NHS).

Wg autorów opracowania Picot 2011: schemat MPT charakteryzuje się lepszym OS, PFS i częstością odpowiedzi na leczenie w porównaniu do MP, ale jednocześnie leczenie za pomocą MPT wiąże się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza neutropenii i neuropatii obwodowej, a także zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, senności, zaparć i infekcji. Podobne wnioski pojawiają się w pozostałych przeglądach.

Odnosnie porównania schematów MPT i MPB, wg autorów opracowania Kumar 2011, brakuje jednoznacznych danych wskazujących na przewagę któregośkolwiek z nich w I linii leczenia chorych z MM, w związku z czym zgłaszają potrzebę przeprowadzenia dalszych badań bezpośrednio porównujących niniejsze technologie.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1 Strategia wyszukiwania

Zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę był zgodny z wytycznymi Agencji i adekwatny do przedmiotu analizy. Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła, biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych (Medline, Embase, Cochrane Library) i przeszukane serwisy internetowe (www.clinicaltrials.gov, www.controlled-trials.com, www.celgene.com), czasowy zakres wyszukiwania (do 01.06.2012 r.) i inne zastosowane filtry (wykorzystano filtr nakierowany na badania RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0; wykluczano publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki i francuski). Nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii.

Strategię wyszukiwania wnioskodawcy uznano za bardzo czułą, jednak z uwagi na znaczną liczbę rekordów, którą generowała [redacted] zdecydowano się przygotować mniej czułą, ale bardziej specyficzną kontrolną strategię własną (zał. 7). Strategia AOTM generowała 165 rekordów. Ostatecznie, po zapoznaniu się z odnalezionymi publikacjami, nie włączono dodatkowych badań.

3.3.1.2 Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [opracowanie własne analityka AOTM na podstawie AKL wnioskodawcy].

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	chorzy z nieleczonym MM w wieku ≥ 65 lat lub niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej.	Nie zdefiniowano	zgodna z populacją określoną w ChPL Thalidomide Celgene
Interwencja	talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT) Do analizy włączono badania, w których talidomid był stosowany niezależnie od	Nie zdefiniowano	Schemat zgodny z ChPL dla talidomidu. Autorzy nie zawęzili interwencji do zalecanej dawki talidomidu (200 mg na dobę)

	schematu dawkowania i wielkości poszczególnych dawek.		
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona melfalanem i prednizonem (MP) • terapia skojarzona bortezom bem, melfalanem i prednizonem (MPB). 	Nie zdefiniowano	Opcje terapeutyczne rekomendowane przez wytyczne polskie i zagraniczne
Punkty końcowe	skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS); - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); - czas do progresji choroby (TTP); - przeżycie wolne od choroby (DFS); - przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - przeżycie po progresji choroby; - zgony; - odpowiedź na leczenie; - jakość życia (QoL). ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane (ZN) łącznie; - ZN powodujące przerwanie leczenia; - ZN z poszczególnych układów; - inne ZN potencjalnie związane z leczeniem. 	Nie zdefiniowano	Jak piszą autorzy AW, „w analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych” Autorzy uwzględniali ponadto surogaty: DFS, TTP, odsetek odpowiedzi obiektywnych, odpowiedź całkowita
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - prospektywne, - z randomizacją, - z grupą kontrolną. 	<ul style="list-style-type: none"> - poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, - badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), - badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, - doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych. 	Brak uwag
Inne kryteria	Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji.	Wykluczono badania w języku innym niż polski, angielski, niemiecki i francuski.	Brak uwag

Zastosowane kryteria pozwalają na jednoznaczną kwalifikację badań jako spełniających albo niespełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, choć należy zwrócić uwagę, iż kryterium włączenia dotyczące interwencji nie zostało zawężone pod kątem dawki talidomidu. ChPL przewiduje dawkowanie talidomidu na poziomie 200 mg na dobę. Stąd kryterium to nie jest zgodne z przedmiotem wniosku, który odnosi się do dawkowania wg ChPL. Jednocześnie w kontekście oceny bezpieczeństwa brak takiego zawężenia nie można uznać za uchybienie.

W przeglądzie uwzględniano również wyniki surogatowe. Autorzy nie wykazali ich związku z punktami końcowymi o klinicznym znaczeniu, jednakże powołali się na Wytyczne FDA z 2007 r. [FDA 2007], dotyczące wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, które określają wszystkie wymienione punkty końcowe jako istotne.

Reasumując wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów i są zgodne z celami określonymi w wytycznych praktyki klinicznej (wg zaleceń PUO, celem terapii jest wydłużenie przeżycia jej obecności oraz uzyskanie najlepszej możliwej jakości życia przez zapobieganie powikłaniom i ich zwalczanie).

3.3.1.3 Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 8 badań klinicznych z randomizacją, w tym 7 porównujących schematy MPT i MP (IFM 01/01, IFM 99-06, GIMEMA, HOVON 49, NMSG, Sacchi 2011 i TMSG) oraz 1 porównujące schematy MPB i MP (VISTA). Dowody naukowe skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawione w AKL wnioskodawcy pochodzą z ww. badań. Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną. Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zamieszczono w Tabeli 13.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [na podstawie tab. 6, 7, 8, 10 AKL wnioskodawcy].

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>IFM 01/01 (Hulin 2009) <u>Źródło finansowania:</u> Central Hospital, Nancy, Francja</p>	<p>międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, równoległe. dł. leczenia: 12 6-tyg. cykli chemioterapii (72 tyg.) czas obserwacji: 47,5 mies. typ hipotezy: brak informacji w publikacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> •M: 0,2 mg/kg/d •P: 2 mg/kg/d •T: 100 mg/d* 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy >75 lat z nowo rozpoznanym MM - stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: II lub III (I pod warunkiem spełnienia kryteriów wysokiego ryzyka) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy z innym nowotworem w historii z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego skóry lub raka szyjki macicy - pierwotna lub związana z MM amyloidoza - stopień sprawności wg WHO ≥ 3 (jeśli nie był związany z MM) - znaczna niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy ≥ 50 mg/dl - klinicznie istotne zaburzenia serca lub wątroby - klinicznie istotna neuropatia obwodowa - zakrzepica żylna w ciągu ostatnich 6 miesięcy - zakażenie wirusem HIV lub wirusem wątroby typu B lub C <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MPT n=115 • MP n=117 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> OS</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> PFS, odpowiedź na leczenie, ZN</p>
<p>IFM 99-06 (Facon 2007) <u>Źródło finansowania:</u> University Hospital, Lille, Francja</p>	<p>międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, równoległe dł. leczenia: 12 6-tyg. cykli chemioterapii (72 tyg.) czas obserwacji: 51,5 mies. typ hipotezy: brak informacji w publikacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> •M: 0,25 mg/kg/d •P: 2 mg/kg/d •T: max. 400 mg/d** 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy w wieku 65-75 lat z nieleczonym MM lub młodzi niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych - stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: II lub III (I pod warunkiem spełnienia kryteriów wysokiego ryzyka) - dopuszczono możliwość uprzedniego leczenia zmian miejscowych minimalnymi dawkami radioterapii w celu złagodzenia objawów <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy z innym nowotworem w historii z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego skóry lub raka szyjki macicy - pierwotna lub związana z MM amyloidoza - stopień sprawności wg WHO ≥ 3 (jeśli nie był związany z MM) - znaczna niewydolność nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy ≥ 50 mg/dl - zaburzenia serca lub wątroby - neuropatia obwodowa - zakażenie wirusem HIV lub wirusem wątroby typu B lub C <p><u>Liczebność grup:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> OS</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> odpowiedź na leczenie, PFS, przeżycie po progresji choroby, ZN</p>

			<ul style="list-style-type: none"> - MPT, n=125 - MP, n=196 	
GIMEMA (Palumbo 2006, Palumbo 2008) <u>Źródło finansowania:</u> <i>Gruppo Italiano per lo Studio del Mieloma Multiplo, Włochy</i>	wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane kliniczne fazy III z randomizacją otwarte, badanie III z randomizacją równoległe (zezwole nie na cross-over w grupie MP) dł. leczenia: 6 4-tyg. cykli chemioterapii (24 tyg.) czas obserwacji: MPT 38,4 mies., MP 37,7 mies. typ hipotezy: brak informacji w publikacji	<ul style="list-style-type: none"> •M: 4 mg/m²/d •P: 40 mg/m²/d •T: 100 mg/d* 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy z nieleczonym MM w wieku >65 lat lub młodszy niekwalif kujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych - stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: II lub III - mierzalne parametry choroby - zgoda na stosowanie środków antykoncepcyjnych - kobiety w wieku rozrodczym ty ko pod warunkiem negatywnego wyniku testu ciążowego <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - inne choroby nowotworowe - choroba psychiczna - neuropatia obwodowa 2. stopnia - nieprawidłowa czynność serca, przewlekłe choroby dróg oddechowych i zaburzenia funkcji wątroby lub nerek nie były przyczyną wykluczenia z badania <u>Liczebność grup:</u> <ul style="list-style-type: none"> - MPT n=167 - MP n=164 	<u>Pierwszorzędowy:</u> odpowiedź na leczenie, PFS <u>Drugorzędowy:</u> OS, TTP, przeżycie po progresji choroby, ZN
HOVON 49 (Wijermans 2010, Verelst 2011) <u>Źródło finansowania:</u> <i>Dutch Haemato-Oncology Association (Stichting Hemato-Oncologie Volwassenen Nederland) (HOVON), Holandia</i>	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane kliniczne fazy III z randomizacją otwarte, badanie III z randomizacją równoległe dł. leczenia: 8 4-tyg. cykli chemioterapii (32 tyg.) lub do osiągnięcia fazy plateau czas obserwacji: 39 mies. typ hipotezy: brak informacji w publikacji	<ul style="list-style-type: none"> •M: 0,25 mg/kg/d •P: 1 mg/kg/d •T: 200 mg/d 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy >65 lat z nowo rozpoznany m MM - stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: IB, II, III - stopień sprawności wg WHO: 0-3 - mierzalne parametry nowotworowe <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - amyloidoza łańcuchów lekkich - polineuropatia - ciężkie dysfunkcje serca, płuc i wątroby - niewydolność nerek uzależniona od dializy - niekontrolowane infekcje - zakażenie wirusem HIV - inne choroby nowotworowe - uprzednie stosowanie chemioterapii lub kortykosteroidów <u>Liczebność grup:</u> <ul style="list-style-type: none"> - MPT n=171 - MP n= 173 	<u>Pierwszorzędowy:</u> EFS <u>Drugorzędowy:</u> odpowiedź na leczenie, OS, PFS, QoL, ZN
NMSG (Waage 2010)	międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie	<ul style="list-style-type: none"> •M: 0,25 mg/kg/d •P: 100 mg/d 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy z nieleczonym objawowym MM w wieku >65 lat lub niekwalif kujący się do chemioterapii 	<u>Pierwszorzędowy:</u> OS

<p><u>Źródło finansowania:</u> Norwegian University of Science and Technology, Norwegia</p>	<p>zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją równoległe dł. leczenia: do osiągnięcia fazy plateau czas obserwacji: 42 mies. typ hipotezy: brak informacji w publikacji</p>	<p>•T: 400 mg/d</p>	<p>wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych - stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: I, II lub III - stopień sprawności wg WHO: 0-4 <u>Kryteria wykluczenia:</u> - kobiety w wieku rozrodczym - choroba psychiczna - spodziewana średnia długość życia <3 miesięcy <u>Liczebność grup:</u> - MPT n=184 - MP n=179</p>	<p><u>Drugorzędowe:</u> PFS, TTP, odpowiedź na leczenie, HRQoL) oceniona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, ZN</p>
<p>Sacchi (Sacchi 2011) <u>Źródło finansowania:</u> Gruppo Italiano Studio Linfomi</p>	<p>wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy II z randomizacją równoległe dł. leczenia: 6-12 4-tyg. cykli chemioterapii (max. 48 tyg.) czas obserwacji: 30 mies. typ hipotezy: brak informacji w publikacji</p>	<p>•M: 0,25 mg/kg/d •P: 60 mg/m2/d •T: 100 mg/d</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - chorzy z nowo rozpoznany MM w wieku >65 lat lub młodsi niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych - stopień zaawansowania MM wg Durie i Salmona: II lub III - stopień sprawności ECOG: ≤3 <u>Kryteria wykluczenia:</u> - amyloidoza pierwotna - polineuropatia - ciężkie zaburzenia wątroby, serca i płuc - zakażenie wirusem HIV - wirusowe zapalenie wątroby typu C lub obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBs-Ag) - niewydolność nerek uzależniona od dializy - inne nowotwory w historii - kobiety w wieku rozrodczym - choroba psychiczna <u>Liczebność grup:</u> - MPT n=70 - MP n=65</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> odpowiedź na leczenie, ZN <u>Drugorzędowe:</u> OS, PFS</p>
<p>TMSG (Beksac 2011) <u>Źródło finansowania:</u> Erkim Ilac A.S.</p>	<p>wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją równoległe (18% crossover***) dł. leczenia: 8 6-tyg. cykli chemioterapii (48 tyg.) czas obserwacji: 23 mies.</p>	<p>•M: 9 mg/m2/d •P: 60 mg/m2/d •T: 100 mg/d</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - chorzy >55 lat z nieleczonym MM niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych - stopień sprawności ECOG: 0, 1 lub 2 - kobiety w wieku rozrodczym tylko w przypadku potwierzonego braku ciąży i gotowością do stosowania antykoncepcji - zaburzenia czynności nerek i wątroby akceptowalne - brak ciężkiej demencji, zdolność do samodzielnego przyjmowania leków w domu - brak systemowych zaburzeń żołądkowo-jelitowych, płuc, serca i układu nerwowego</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> odpowiedź na leczenie, ZN <u>Drugorzędowe:</u> DFS, OS</p>

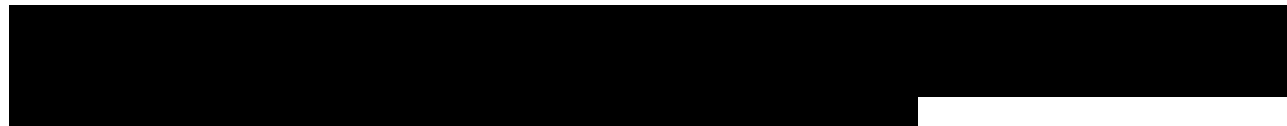
	typ hipotezy: brak informacji w publikacji		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - MM bezobjawowy lub pojedyncza plasmocytoma kości lub plasmacytoma pozaszpiczakowa (brak potwierdzenia MM) - obecne uprzednio lub równocześnie nowotwory złośliwe z wyjątkiem chirurgicznego usunięcia raka podstawnokomórkowego skóry lub innych nowotworów <i>in situ</i> - uprzednie leczenie MM z wyjątkiem miejscowej radioterapii w minimalnych dawkach w leczeniu bólu kostnego - inne choroby wykluczające podawanie chemioterapii lub przestrzegania zaleceń lekarskich - poważne choroby medyczne lub psychiczne uniemożliwiające wydanie świadomej zgody - neuropatia obwodowa stopnia >2 wg NCI <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - MPT n=60 - MP n=62 	
<p>VISTA (Delforge 2012, Spicka 2011, Richardson 2011, Delforge 2011, Dimopoulos 2011, Harousseau 2010, Mateos 2010, Dimopoulos 2009, San Miguel 2008) <u>Źródło finansowania:</u> Millennium Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p>międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane kliniczne fazy III z randomizacją otwarte, badanie III z randomizacją równoległe</p> <p>czas obserwacji: 36,7 mies.</p> <p>dł. leczenia: 9 6-tyg. cykli chemioterapii (54 tyg.)</p> <p>typ hipotezy: brak informacji w publikacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> •M: 9 mg/m2/d •P: 60 mg/m2/d •B: 1,3 mg/m2/d 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy z nowo rozpoznany, nieleczony, objawowym MM w wieku ≥ 65 lat lub młodszy niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych - mieralne parametry choroby <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obecne lub uprzednie systemowe leczenie MM, w tym za pomocą steroidów (wyjątek: krótkotrwałe, do 4 dni, leczenie steroidami w nagłych przypadkach oraz stosowanie bisfosfonianów) - radioterapia, plazmafereza, duży zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni przed randomizacją - reakcja alergiczna na bor lub mannitol w historii choroby - neuropatia obwodowa lub ból neuropatyczny ≥ 2 stopnia - niekontrolowane lub ciężkie choroby układu krążenia, w tym zawał serca, niekontrolowana angina, choroby osierdza, amyloidoza serca - inne nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem leczonego nieaktywnego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry oraz raka szyjki macicy - współistnienie innych poważnych chorób np. zakażenia ogólnoustrojowe, niekontrolowana cukrzyca - użycie badanych leków w ciągu 30 dni przed randomizacją <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - MPB n=344 - MP n=338 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> TTP</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> odpowiedź na leczenie, czas odpowiedzi na leczenie, czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie, częstość całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), czas do kolejnej terapii, OS, HRQoL oceniona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-MY24, bezpieczeństwo</p>

*zezwalano na zmniejszenie dawki talidomidu do 50 mg/d (zwłaszcza w przypadku neuropatii obwodowej stopnia 1. lub 2.);

**dawka talidomidu nie była określona w protokole, badaczom w poszczególnych ośrodkach doradzono dawkę 200 mg/d przez 2-4 tyg., potem 400 mg/d, jednak dawkowanie leku zależało od konkretnego badacza.

*** w przypadku choroby progresywnej lub nawrotu MM, po upływie min. 3 miesięcy leczenia, zezwalamo na *cross-over* polegający na zastosowaniu talidomidu jako leczenia ratującego życie; zastosowanie *cross-over* było konieczne u 11 chorych w grupie MP, wśród których 7 chorych było zdolnych do przyjmowania talidomidu; odpowiedź na leczenie po zmianie schematu z MP na MPT zaobserwowano u 4/7 (57,1%) chorych;

Z uwagi na zróżnicowane schematy leczenia i wysokości dawek ocenianego leku, możliwość wnioskowania o wynikach, jakie będą uzyskiwane w praktyce klinicznej na podstawie wszystkich włączonych do AKL wnioskodawcy badań może być ograniczone. Stąd wydaje się uzasadnione odwoływanie do wyników badań, gdzie stosowane dawki leku i schematy leczenia są zbliżone do zaleceń zawartych w ChPL, wytycznych praktyki klinicznej oraz stanowisk eksperckich.



Wg autorów AKL wnioskodawcy punkty końcowe raportowane w badaniach posiadały zbliżone definicje. Przeżycie mierzone było m.in. od momentu rejestracji uczestników, randomizacji lub diagnozy choroby, co nieznacznie ogranicza ich interpretację, podobnie jak kryteria odpowiedzi na leczenie, które były opisane skrótowo. Jedynie w badaniu GIMEMA, HOVON 49 oraz VISTA podano, że odpowiedzi na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami odpowiednio *European Group for Blood and Marrow Transplantation–International Bone Marrow Transplant Registry*, *European Bone Marrow Transplantation Group* oraz *European Group for Blood and Marrow Transplantation* i *International Uniform Response Criteria*.

Włączone badania spełniają założone kryteria włączenia, a na ich podstawie możliwa jest realizacja celu analizy jakim jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania MPT w I linii leczenia MM u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej w porównaniu z terapią MP oraz MPB.

3.3.1.4 Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad. Wszystkie badania zostały sklasyfikowane jako poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (wg AOTM – IIA). Informacje odnośnie wiarygodności wewnętrznej badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wiarygodność wewnętrzna badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [opracowanie własne analityka AOTM na podstawie tekstów publikacji].

Badanie	Opis i ocena alokacji pacjentów do grup	Zaślepienie	Typ badania (równoległe/cross-over)	Opis liczebności i przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badań, z podziałem na poszczególne grupy	Ocena badania w skali Jadad (wg analityka AOTM)
IFM 01/01	Pacjentów randomizowano, ale nie opisano metody	Zastosowano, ale nie opisano metody	równoległe	Tak, szczegółowo	3
IFM 99-06	Pacjentów randomizowano, ale nie opisano metody	Badanie otwarte	równoległe	Tak, szczegółowo	2
GIMEMA	Sekwencja randomizacji wygenerowana przez centralny komputer. Alokacja na podstawie zautomatyzowanej procedury zamaskowanej przed badaczami	Badanie otwarte	równoległe (zezwolenie na cross-over w grupie MP)	Tak, szczegółowo	3
HOVON 49	Pacjentów randomizowano, ale nie opisano metody	Badanie otwarte	równoległe	Tak, szczegółowo	2
NMSG	Randomizacja centralna telefon/fax. Stratyfikacja na podstawie stanu sprawności wg WHO oraz stężenia $\beta 2$ -mikroglobulin	Podwójne (zaślepienie w stosunku do pacjenta, lekarza i monitora badania)	równoległe	Tak, szczegółowo	4
Sacchi 2011	Randomizacja centralna. Stratyfikacja wg stanu sprawności ECOG (0–1/2–3), stopnia	Badanie otwarte	równoległe	Tak, szczegółowo	2

	zaawansowania (II/III) i wieku				
TMSG	Randomizacja centralna, bez stratyfikacji	Badanie otwarte	równoległe (18% cross-over ⁵)	Tak**	1
VISTA	Pacjentów randomizowano Stratyfikacja wg stężenia β 2-mikroglobulin, stężenia albumin w osoczu oraz regionu	Badanie otwarte	równoległe	Tak, szczegółowo	2

* w przypadku choroby progresywnej lub nawrotu MM, po upływie min. 3 miesięcy leczenia, zezwalano na *cross-over* polegający na zastosowaniu talidomidu jako leczenia ratującego życie

** podano jedynie łączną liczbę chorych dla obu grup, którzy przegrali badanie przed rozpoczęciem leczenia z powodu wycofania zgody (1), zgonu (4) oraz innych przyczyn (2).

W związku z brakiem informacji na temat typu testowanych hipotez badawczych, nie można odnieść się do definicji zakresu różnic klinicznie nieistotnych (*non-infriority margin, equivalence margin*). Wszystkie badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych. We wszystkich zastosowano typ analizy ITT (dodatkowo w badaniu IFM 99-06 wykonano analizę PP). W dwóch badaniach (IFM 01/01 i NMSG) zastosowano zaślepienie, pozostałe badania były badaniami otwartymi.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę dotyczące jakości włączonych badań klinicznych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⁵ nieściśle stwierdzenie, wg informacji z publikacji (San Miguel 2008): TTP, czas do kolejnej terapii oraz OS obliczono dla populacji ITT, a ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Ograniczenia wskazane przez analityka AOTM dotyczące jakości włączonych badań klinicznych

- W 4 badaniach włączonych do AW, talidomid podawano w dawkach odmiennych niż określona w ChPL (200mg/dobę). Stosowane dawki dobowe wynosiły 100 mg (lub 50 mg w przypadku redukcji) w badaniach IFM 01/01 i GIMEMA, 400 mg w badaniu NMSG (do fazy plateau, następnie redukcja do 200 mg) oraz od 100 do 400 mg w badaniu IFM 99-06.

3.3.1.5 Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili jakościową syntezę wyników, którą należy uznać za kompletną, ale nie w pełni przejrzystą. Przeprowadzono również ilościową syntezę wyników (metaanalizę). W metaanalizie stosowano domyślnie stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 70%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*).

Autorzy AKL wnioskodawcy wskazywali na wysoką heterogeniczność badań, zwłaszcza w odniesieniu do zastosowanych schematów dawkowania leków i wielkości dawek, czasu obserwacji, kontynuacji leczenia po zakończeniu zaplanowanych cykli chemioterapii (terapia podtrzymująca), zezwolenia na *cross-over* czy stosowania leków antykoagulacyjnych lub bisfosfonianów.

Główną przyczyną heterogeniczności były różnice w charakterystyce chorych, różne schematy dawkowania leków i wielkości dawek oraz różny czas trwania leczenia i obserwacji. W przypadku, gdy heterogeniczność osiągała wartości wyższe niż 70%, wykorzystano model efektów losowych.

W AKL wnioskodawcy zidentyfikowano pewne rozbieżności, których listę wraz z komentarzem analityka Agencji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Błędy w AKL wnioskodawcy zidentyfikowane przez analityka [opracowanie własne analityka AOTM].

Lp.	Błędna informacja (nr strony w analizie wnioskodawcy)	Komentarz oceniającego
1	<p>Wyniki metaanaliz zamieszczone w streszczeniu i podsumowaniu różnią się od wyników zamieszczonych w tabelach i na wykresach <i>forest plot</i>.</p> <p>Ryzyko zgonu</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>vs</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>	<p>W niniejszej AWA za prawidłowe wyniki przyjęto wyniki zamieszczone w tabelach i na wykresach <i>forest plot</i> (analityk poddał je weryfikacji i potwierdził ich prawidłowość we własnych obliczeniach w programie RevMan).</p>

⁶ w badaniu VISTA również posługiwano się kryteriami NCI CTC.

2	Ryzyko progresji choroby [Redacted text] [Redacted text] [Redacted text] vs [Redacted text] [Redacted text] [Redacted text]	
---	---	--

Ograniczenia analizy klinicznej wg wnioskodawcy

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Analityk AOTM nie zidentyfikował innych ograniczeń.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie MPT vs MP

Ocenę skuteczności talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w porównaniu do terapii skojarzonej melfalanem i prednizonem przedstawiono na podstawie 7 włączonych do analizy badań klinicznych z randomizacją.

We włączonych do analizy badaniach oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie: całkowite (OS), wolne od choroby (DFS), po progresji choroby (ang. *survival time after progression*), zgony;
- progresja choroby: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TTP), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), progresja choroby (PD), progresja choroby powodująca przerwanie leczenia;
- odpowiedź na leczenie: całkowita (CR), bardzo dobra częściowa (VGPR), częściowa (PR), mała (mR), minimalna (MR), brak (NR), choroba stabilna (SD);
- jakość życia.

Poszczególne punkty końcowe oceniano tylko w badaniach, w których były raportowane.

Wyniki dotyczące skuteczności zamieszczono w poniższych tabelach. Tabelarycznie przedstawiono dane zarówno z poszczególnych badań, jak i skumulowane w postaci metaanalizy, natomiast opisano jedynie wyniki zagregowane.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dotyczące przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji [wg tab. 23 i 26 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	MPT		MP		HR (95% CI)	p	Metaanaliza HR (95% CI)
		n	mediana (95% CI), mies.	n	mediana (95% CI), mies.			
OS	IFM 01/01	113	44 (33,4; 58,7)	116	29,1 (26,4; 34,9)	■	■	■
	IFM 99-06	125	51,6 [26,6-∞]	196	33,2 [13,8; 54,8]	■	■	
	GIMEMA	167	45	164	47,6	■	■	
	HOVON 49	165	40	168	31	■	■	
	NMSG	182	29 [25-38]	175	32 [27-38]	■	■	
	Sacchi 2011	64	52	54	32	■	■	
	TMSG	58	26 [18,3; 33,7]	57	28 [21,7; 34,3]	■	■	
PFS	IFM 01/01	113	24,1 [19,4;	116	18,5 [14,6;	■	■	■

			29,0]		21,3]			
	IFM 99-06	125	27,5	196	17,8			
	GIMEMA	167	21,8	164	14,5			
	HOVON 49	165	15	168	11			
	NMSG	182	15 [12-19]	175	14 [1-18]			
	Sacchi 2011	64	33	54	22			
	TMSG	58	30	57	31			

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

*

Autorzy AW podali również wyniki z publikacji Fayers 2011, zostały one przedstawione w tabeli 11 z opracowaniami wtórnymi.

Przeżycie

W metaanalizie [redacted] zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie MPT w porównaniu do grupy MP wyniosło [redacted]

[redacted] wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w grupie MPT w porównaniu do grupy MP o [redacted]

Wykazano również krótsze przeżycie po progresji choroby w grupie MPT w porównaniu do MP odpowiadające [redacted] zwiększeniu ryzyka względnego (na podstawie badania GIMEMA).

Progresja choroby

W metaanalizie [redacted] zmniejszenie ryzyka progresji choroby w grupie MPT w porównaniu do grupy MP wyniosło [redacted]

[redacted] wykazała redukcję ryzyka progresji choroby w grupie MPT w porównaniu do grupy MP o [redacted]

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dotyczące czasu do progresji choroby [wg tab. 26 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	MPT		MP		HR (95% CI)	p	Metaanaliza HR (95% CI)
		n	mediana (95% CI), mies.	n	mediana (95% CI), mies.			
czas do progresji choroby	GIMEMA	167	24,7	164	15			
	NMSG	182	13 [11-15]	175	12 [10-14]			

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Wykazano również istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji choroby (TTP) w grupie MPT w porównaniu do grupy MP, odpowiadający [redacted] redukcji ryzyka względnego (na podstawie badań [redacted]).

Odpowiedź na leczenie

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dotyczące odpowiedzi na leczenie [wg tab. 28 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		Metaanaliza		
		MPT	MP	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
CR	IFM 01/01 [^]	7/113 (7)	1/116 (1)			
	IFM 01/01 [#]	10/125 (13)	4/196 (2)			
	GIMEMA	26/167 (15,6)	6/164 (3,7)			
	NMSG	23/182 (13)	7/175 (4)			
	Sacchi 2011	13/64 (20)	4/54 (7)			
	TMSG	5/58 (8,8)	5/57 (8,9)			
VGPR	GIMEMA	49 (29,3)	18 (11,0)			
	NMSG	18 (10)	6 (3)			
	TMSG	7 (12,3)	4 (7,1)			
≥VGPR	IFM 01/01	23 (21)	8 (7)			
	IFM 99-06	35 (47)	1 (7)			
	NMSG	42 (23)	12 (7)			
	TMSG	12 (21,1)	9 (16,1)			
PR	GIMEMA	15 (68,9)	78 (47,6)			

	NMSG	63 (34)	57 (33)			
	Sacchi 2011	38 (59)	23 (43)			
	TMSG	21 (36,8)	12 (21,4)			
≥PR	IFM 01/01	66 (62)	35 (31)			
	IFM 99-06	57 (76)	57 (35)			
	HOVON 49	96 (58)	54 (32)			
	NMSG	104 (57)	70 (40)			
	TMSG	34 (57,9)	21 (37,5)			
mR	NMSG	26 (14)	45 (26)			
	TMSG	5 (8,8)	9 (16,1)			
NR	NMSG	27 (15)	47 (27)			
CR+VGPR+PR	HOVON 49	109 (66)	76 (45)			
CR+VGPR	HOVON 49	38 (23)	13 (8)			

Wyniki istotnie statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

^oceniono 107 chorych w grupie MPT i 112 w grupie MP.

CR – całkowita odpowiedź na leczenie; VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie; PR – częściowa odpowiedź na leczenie; mR – mała odpowiedź na leczenie; MR – minimalna odpowiedź na leczenie; NR – brak odpowiedzi na leczenie; SD – choroba stabilna, nd – nie dotyczy.

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowały **CR**, **≥VGPR** oraz **≥PR** (odpowiednio

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występowały **CR**

VGPR

≥VGPR

PR

≥PR

CR+VGPR+PR

oraz **CR+VGPR**

Istotnie statystycznie częściej w grupie MP niż w grupie MPT występowały mR

oraz NR

Różnice w MR i SD nie były istotne statystycznie.

Zgony

Ze względu na ograniczenia danych dostępnych w publikacjach z badań pierwotnych łączną liczbę zgonów w badaniach włączonych do analizy, autorzy określili na podstawie publikacji Fayers 2011. W niniejszej AWA przedstawiono jedynie liczbę zgonów łącznie (bez rozbijania na zgony w ciągu 1/3/6 miesiąca).

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dotyczące zgonów łącznie [wg tab. 25 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		Metaanaliza		
		MPT	MP	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Zgony łącznie ^s	IFM 01/01	58/113 (51)	76/116 (65,5)			
	IFM 99-06 [§]	67/125 (53,6)	133/196 (67,9)			
	GIMEMA	77/167 (46)	69/164 (42)			
	HOVON 49	86/165 (52,1)	104/168 (61,9)			
	NMSG	109/182 (60,0)	101/175 (57,7)			

	Sacchi 2011	bd	bd			
	TMSG®	20/58 (34,5)	21/57 (36,8)			

* [redacted]
 # oceniono 75 chorych w grupie MPT i 165 w grupie MP
 § liczbę zgonów zaczerpnięto z publikacji Fayers 2011
 § oceniono 124 chorych w grupie MPT i 193 chorych w grupie MP
 ® w tym 1 zgon w grupie MPT i 4 zgony w grupie MP związane z wystąpieniem ciężkich ZN,
 nd – nie dotyczy.

Zgony łącznie występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie MPT niż w grupie MP ([redacted])

Zgony spowodowane PD również występowały rzadziej w grupie MPT niż w grupie MP ([redacted])

Wyniki dotyczące zgonów spowodowanych ZN nie były istotne statystycznie (parametr RR i RD).

Zgony łącznie występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie MPT niż w grupie MP ([redacted])
 Wyniki dotyczące zgonów spowodowanych ZN i PD nie były istotne statystycznie (parametr RR i/lub RD).

Jakość życia

Jakość życia chorych oceniono w 2 badaniach: HOVON 49 oraz NMSG. W obu badaniach zastosowano kwestionariusz oceny jakości życia *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30)*. W badaniu HOVON 49 dodatkowo wykorzystano specyficzny dla szpiczaka mnogiego moduł EORTC QLQ-MY24.

W badaniu NMSG do oceny jakości życia włączono 82% chorych w grupie MPT i 90% chorych w grupie MP w 3 miesiącu badania oraz odpowiednio 50% i 62% chorych w 12 miesiącu badania. Zgodnie z wynikami kwestionariusza, w obu grupach jakość życia chorych wzrosła po rozpoczęciu leczenia. Badanie wykazało również nieznaczne różnice pomiędzy grupami pod względem funkcjonowania fizycznego ($p=0,025$) i społecznego chorych ($p=0,013$).

W badaniu HOVON 49 do oceny jakości życia włączono 284 chorych: 135 (48%) z grupy MPT i 149 (52%) z grupy MP. Kwestionariusze wypełniano w następujących punktach czasowych: przed rozpoczęciem leczenia (przed podaniem 1 cyklu chemioterapii), po ok. 3 miesiącach od 1 cyklu (po 3 cyklu), po ok. 9 miesiącach od 1. cyklu (po 8 cyklu), po ok. 12 miesiącach od 1. cyklu oraz po ok. 18 miesiącach od 1. cyklu.

Przed rozpoczęciem leczenia wyniki oceny jakości życia wg kwestionariusza EORTC były porównywalne w obu grupach, z wyjątkiem funkcjonowania emocjonalnego, perspektyw na przyszłość, wsparcia socjalnego oraz ogólnego stanu zdrowia, które były korzystniejsze w grupie MPT.

W czasie leczenia wyniki oceny jakości życia określone kwestionariuszem dotyczącym ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego i społecznego były porównywalne w obu grupach, podczas gdy funkcjonowanie emocjonalne i perspektywy na przyszłość były korzystniejsze w grupie MPT. Chorzy wskazywali na większą częstość występowania parestezji i zapań w grupie MPT w porównaniu do grupy MP, natomiast ból, bezsenność i utrata apetytu częściej występowały w grupie MP. Zaburzenia funkcji poznawczych raportowano z porównywalną częstością w obu grupach. Nie odnotowano znacznych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby raportowanych zdarzeń niepożądanych i ogólnego stanu zdrowia, średni wynik dotyczący ogólnego samopoczucia w czasie choroby był nawet istotnie niższy w grupie MPT.

W przypadku części dotyczącej ogólnego stanu zdrowia obserwowano nieznacznie korzystniejsze wyniki jakości życia w grupie MPT w porównaniu do MP w następujących punktach czasowych: przed rozpoczęciem leczenia, po >8 miesiącach (leczenie indukcyjne), po <12 miesiącach (leczenie poindukcyjne), po 18 miesiącach (leczenie poindukcyjne), po zakończeniu leczenia/progresji/nawrocie choroby (MPT vs MP odpowiednio: 54 [95%CI: 50; 58] vs 49 [95%CI: 45; 52]; 66 [95%CI: 59; 73] vs 65 [95%CI: 57; 73]; 63 [95%CI: 58; 67] vs 62 [95%CI: 58; 66]; 70 [95%CI: 65; 75] vs 64 [95%CI: 57; 70]; 63 [95%CI: 59; 68] vs 54 [95%CI: 51; 58]).

W badaniu HOVON 49 wykazano, że większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie MPT nie wpływa negatywnie na jakość życia chorych i oferuje większe perspektywy dla pacjenta. Według autorów opracowania, schemat MPT uznany powszechnie jako standard postępowania u starszych chorych z nieleczonym szpiczakiem mnogim obecnie jest znany nie tylko z uzyskiwania lepszych wyników zdrowotnych w porównaniu do schematu MP, ale także nie powoduje obniżenia jakości życia chorych, pomimo częstszego występowania zdarzeń niepożądanych.

Pozostałe punkty końcowe

W badaniu HOVON 49 oceniano przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), które było dłuższe w grupie MPT w porównaniu do grupy MP (13 vs 9 mies., $p < 0,001$). Natomiast w badaniu TMSG oceniano przeżycie wolne od choroby (DFS), jednak różnica pomiędzy grupami MPT i MP nie była istotna statystycznie.

W odniesieniu do porównania schematów MPT i MP, w kontekście punktów końcowych: ryzyko zgonu, ryzyko progresji choroby, odpowiedź całkowita, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ AKL wnioskodawcy zawiera randomizowane badania dowodzące wyższości ocenianego leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

MPT vs MPB (porównanie pośrednie)

Z powodu braku dostępnych badań porównujących bezpośrednio terapie skojarzone talidomidu oraz bortezomibu z melfalanem i prednizonem, autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili porównanie pośrednie tych leków metodą Buchera. W tym celu wykorzystano wyniki badań porównujących schematy MPT i MP oraz badanie VISTA porównujące schematy MPB i MP.

[REDAKTOWANE] . Wyniki przedstawiono jedynie w formie opisowej.

Przeżycie

[REDAKTOWANE]
OS było porównywalne w grupie MPT i MPB [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
OS było porównywalne w grupie MPT i MPB [REDAKTOWANE]
2-letnie OS raportowano z porównywalną częstością w grupie MPT i MPB [REDAKTOWANE]

Progresja choroby (nie oceniano PFS)

[REDAKTOWANE]
PD i PD powodująca przerwanie leczenia występowały z porównywalną częstością w obu grupach [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
Czas do progresji choroby (TTP) był porównywalny w grupie MPT i MPB [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
Częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała PD powodująca przerwanie leczenia [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
Częściej w grupie MPB w porównaniu do grupy MPT występowała PD [REDAKTOWANE]

Odpowiedź na leczenie

W badaniu VISTA liczbę raportowanych zdarzeń dla CR oceniono zgodnie z kryteriami *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, gdyż kryteria te wykorzystano również w badaniach porównujących MPT i MP (m.in. GIMEMA i HOVON 49).

[REDAKTOWANE]
Rzadziej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała CR [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
Częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała MR ([REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
Istotnie statystycznie rzadziej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała CR [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
Z porównywalną częstością w obu grupach występowała VGPR [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] oraz PR [REDAKTOWANE]

Jakość życia

W odniesieniu do porównania schematów MPT i MPB, można stwierdzić, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ AKL wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości ocenianego leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu. Należy mieć jednak na uwadze, że w oparciu o dostępne dane naukowe, możliwe jest jedynie porównanie pośrednie niniejszych technologii (brak badań typu *head-to-head*), do którego wyników trzeba podchodzić z ostrożnością.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Thalidomide Celgene

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem talidomidu w połączeniu z melfalanem i prednizonem są:

- bardzo często ($\geq 1/10$): Neutropenia, Leukopenia, Anemia, Limfopenia, Trombocytopenia, Neuropatia obwodowa, Drżenie, Zawroty głowy, Parestezja, Zaburzenie czucia, Senność, zaparcie, obrzęk obwodowy.
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): Niewydolność serca, Bradykardia, Zaburzenia koordynacji, Zator tętnicy płucnej, Śródmiąszowa choroba płuc, Bronchopneumopatia, Duszność, Wymioty, Suchość w ustach, Toksyczne wykwity skórne, Wysypka, Suchość skóry, Zapalenie płuc, Zakrzepica żył głębokich, Gorączka, Astenia, Złe samopoczucie, Stan splątania, Depresja.

Klinicznie istotne działania niepożądane związane ze stosowaniem talidomidu w połączeniu z melfalanem i prednizonem lub deksametazonem obejmują: zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej, neuropatię obwodową, bradykardię, niedociśnienie ortostatyczne oraz ostre reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz martwicę rozplywną naskórka, omdlenia, bradykardię i zawroty głowy.

Poza reakcjami niepożądanymi wymienionymi powyżej, w innych badaniach klinicznych wykazano, że talidomid w skojarzeniu z deksametazonem prowadzi do bardzo często występujących reakcji niepożądanych w postaci zmęczenia, częstych reakcji niepożądanych w postaci przemijających napadów niedokrwiennych, omdleń, zawrotów głowy, niedociśnienia, zmian nastroju, niepokoju, zaburzeń widzenia, nudności i dyspepsji oraz niezbyt częstych reakcji niepożądanych w postaci zdarzeń mózgowo-naczyniowych, perforacji wyrostka robaczkowego, zapalenia otrzewnej, niedociśnienia ortostatycznego i zapalenia oskrzeli.

Dodatkowe reakcje niepożądane stwierdzone po dopuszczeniu talidomidu do obrotu, a niestwierdzone w badaniu kluczowym, obejmują: toksyczno-rozplywną martwicę naskórka, niedrożność jelit, niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności płciowych, zespół lizy guza, perforację żołądka i jelit, reakcje alergiczne [nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy i (lub) pokrzywka], osłabienie słuchu lub głuchotę, niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego, pogorszenie się objawów choroby Parkinsona, ciężkie zakażenia (np. posocznica zakończona zgonem, wstrząs septyczny), drgawki, migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, zaburzenia miesiączkowania, w tym brak miesiączki oraz zapalenie trzustki.

Informacje z AKL wnioskodawcy

Porównanie MPT vs MP

W badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa, autorzy publikacji uwzględnili m.in. następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia toksyczności,
- poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności,
- zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów 3/4 stopnia toksyczności: zaburzenia hematologiczne, układu krążenia, neurologiczne, żołądkowo-jelitowe, infekcje, pozostałe zdarzenia niepożądane),
- zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia toksyczności.

W niniejszej AWA nie przedstawiano całości informacji dotyczącej bezpieczeństwa opisanej w AKL wnioskodawcy, uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane istotne z klinicznego punktu widzenia tj.: poszczególne oraz łączne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności oraz zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów 3/4 stopnia toksyczności. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w postaci parametru względnego RR i bezwzględnego RD.

W większości badań bezpieczeństwo oceniano w populacji ITT. Jedynie w badaniu IFM 99-06 oraz NMSG uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Mediana okresu obserwacji wyniosła od 23 do 51,5 miesięcy.

Do analizy bezpieczeństwa włączono 1 794 chorych, z czego 870 chorych przyjmowało schemat MPT i 924 chorych przyjmowało schemat MP.

Poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia opracowano na podstawie badania NMSG.

Polineuropatia powodująca przerwanie leczenia istotnie statystycznie częściej występowała w grupie MPT w porównaniu do grupy MP [redacted]. W przypadku pozostałych ZN tj. zaparc, reakcji skórnych, senności, zawrotów głowy, wyniki były nieistotne statystycznie (dla parametru RR i/lub RD).

Tabela 20. Wyniki metaanalizy MPT vs MP - poszczególne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności [wg tab. 41 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
polineuropatia	179/172	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów 3/4 stopnia toksyczności

Metaanaliza wyników z badań [redacted] wykazała, że istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MP występuje **neutropenia, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe łącznie, senność/zmęczenie/zawroty głowy** oraz **zdarzenia niepożądane niehematologiczne łącznie** 3/4 stopnia toksyczności. W przypadku pozostałych ZN tj. anemii, trombocytopenii, ZN sercowych, arytmii, niewydolności serca, ciężkich krwotoków, krwawień, neuropatii obwodowej, depresji, zaparc, nudności/wymiotów, zapalenia błon śluzowych, infekcji łącznie, gorączki nieznanego pochodzenia, zapalenia płuc, posocznicy, zapalenia opon mózgowych, półpaśca, obrzęku wyniki były nieistotne statystycznie (dla parametru RR i RD).

Tabela 21. Wyniki metaanalizy MPT vs MP - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów 3/4 stopnia toksyczności. [wg tab. 42 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	L. badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
neutropenia	2	237/309	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
zd. zakrzepowo-zator.	2	237/309	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
senność/zmęczenie/za wroty głowy	2	237/309	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ZN niehematol. łącznie	1	124/193	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted] wykazała, że istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MP występowały: **neutropenia, neuropatia obwodowa, senność/zmęczenie/zawroty głowy, zaparcia, infekcje łącznie, ZN niehematologiczne łącznie.**

W przypadku pozostałych ZN tj. zaburzeń hematologicznych łącznie, anemii, trombocytopenii, ZN sercowych, zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, zaburzeń neurologicznych łącznie, zaburzeń żołądkowo-jelitowych łącznie, nudności/wymiotów, niewydolności nerek, niewydolności płuc, reakcji skórnych, wysypki i bólu wyniki były nieistotne statystycznie (dla parametru RR i/lub RD).

Tabela 22. Wyniki metaanalizy MPT vs MP - zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia toksyczności. [wg tab. 43 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
neutropenia	4	480/535	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
neuropatia obwodowa	5	538/592	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

senność/zmęczenie/zawroty głowy	3	416/481	██████████	██████	██████████	██████	██████████
zaparcia	5	538/592	██████████	██████	██████████	██████	██████████
infekcje łącznie	5	590/644	██████████	██████	██████████	██████	██████████
ZN niehematologiczne łącznie	2	303/365	██████████	██████	██████████	██████	██████████

*wyniki w modelu efektów losowych

Autorzy AKL wnioskodawcy opisali również zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia toksyczności łącznie, powodujące przerwanie leczenia lub obniżenie dawkowania. ██████████

██████ wykazała istotnie statystycznie częściej w grupie MPT niż w grupie MP występujące: ZN powodujące przerwanie leczenia (██████████ oraz ZN powodujące obniżenie dawkowania leków ██████████

██████████ wykazała istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MP występujące: ZN łącznie 3/4 stopnia ██████████

██████████ ZN powodujące przerwanie leczenia ██████████ oraz ZN powodujące obniżenie dawkowania leków ██████████

Porównanie MPT vs MPB

Z powodu braku dostępnych badań porównujących bezpośrednio terapię skojarzone talidomidu oraz bortezomibu z melfalanem i prednizonem, przeprowadzono porównanie pośrednie tych schematów leczenia metodą Buchera. W tym celu wykorzystano wyniki badań porównujących schematy MPT i MP oraz badanie VISTA porównujące schematy MPB i MP.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w postaci parametru względnego RR i bezwzględnego RD.

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego schematów MPT i MPB w odniesieniu do punktów końcowych, dla których zdarzenia raportowane były zarówno w badaniach dotyczących porównania MPT i MP, jak i w badaniu VISTA.

W pierwszej kolejności do analizy włączono wyniki z publikacji Mateos 2010, ponieważ mediana okresu obserwacji w tym opracowaniu (36,7 miesięcy) była bardziej zbliżona do mediany czasu obserwacji w badaniach porównujących schematy MPT i MP (23-51,5 miesięcy) niż w publikacji San Miguel 2008 (16,3 miesięcy). Ponadto, wyniki przedstawione w opracowaniu San Miguel 2008 pochodzą z okresu, kiedy część chorych jeszcze nie zakończyła badania (w dniu odcięcia 47 (14%) chorych w grupie MPB i 33 (10%) chorych w grupie MP kontynuowało terapię zgodnie z protokołem). W drugiej kolejności, dla punktów końcowych nieprzedstawionych w Mateos 2010, włączono wyniki z publikacji San Miguel 2008. Wyniki pochodzące z opracowania San Miguel 2008 uznano za wiarygodne, ponieważ liczby raportowanych zdarzeń dla punktów końcowych przedstawionych w obu publikacjach były zbliżone lub takie same.

Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa MPB vs MP – zestawienie wyników: zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia toksyczności [wg tab. 45 i 46 AKL wnioskodawcy].

Zdarzenie niepożądane	MPB (N=340)	MP (N=337)
	n (%)	n (%)
ZN łącznie	277 (81)	240 (71)
ZN pow. przerw. leczenia	52 (15)	48 (14)
Anemia	65 (19)	94 (28)
Neutropenia	136 (40)	128 (38)
Trombocytopenia	129 (38)	104 (31)
Zakrzepica żył głębokich*	3 (1)	2 (1)
Neuropatia obwodowa	44 (<14)	0 (0)
Zawroty głowy/zmęczenie	34 (10)	8 (<3)
Zaparcia	2 (1)	0 (0)
Nudności/wymioty	28 (8)	3 (<2)
Zapalenie płuc	24 (7)	17 (5)

Gorączka	10 (3)	8 (3)
Półpasiec	11 (3)	6 (2)
Wysypka	2 (1)	1 (<1)
Obrzęki obwodowe	2 (1)	0 (0)

*w AKL wnioskodawcy przedstawiono zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, natomiast w publikacji San Mateos 2008 z taką częstotliwością występuje zakrzepica żył głębokich.

Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów 3/4 stopnia toksyczności

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała **neutropenia**

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowały **nudności/wymioty**

W obu grupach, z porównywalną częstością występowały: **anemia i trombocytopenia**

senność/zmęczenie/zawroty głowy

zaparcia

zapalenie

płuc, gorączka oraz półpasiec

obrzęk

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w przypadku następujących ZN (pod kątem parametru RR i/lub RD): zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i neuropatia obwodowa.

Istotnie statystycznie częściej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowała **neutropenia**

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie MPT w porównaniu do grupy MPB występowały **nudności/wymioty**

Z porównywalną częstością w obu grupach występowały: **anemia i trombocytopenia**

zdarzenia zakrzepowo-zatorowe raportowane niezależnie od stopnia toksyczności

senność/zmęczenie/zawroty głowy

wysypka

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w przypadku następujących ZN (pod kątem parametru RR i/lub RD): neuropatia obwodowa i zaparcia.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Analitik AOTM przeprowadził wyszukiwanie dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa w postaci ostrzeżeń i komunikatów na stronach URPL (<http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa>), EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) i FDA (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm> i <http://www.fda.gov/safety/recalls/default.htm>) oraz publikacji w biuletynie Prescrire. Odnaleziono następujące informacje (komunikaty URPL zostały uwzględnione przez autorów AKL wnioskodawcy):

URPL

Komunikat DDL/2011/02 z dnia 18.04.2011 [URPL 2011]

- U pacjentów leczonych talidomidem, poza znanym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, występuje podwyższone ryzyko wystąpienia tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, włączając w to zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe.
- U większości pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe żył i tętnic związane z leczeniem talidomidem, stwierdzono możliwe do zidentyfikowania czynniki ryzyka tych zaburzeń.
- Należy podjąć działania, mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia).
- Fachowemu personelowi ochrony zdrowia zaleca się, aby rozważyli ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych żył i tętnic oraz zasadność stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej przy podejmowaniu decyzji o leczeniu talidomidem.

Komunikat w sprawie zamieszczania ostrzeżenia o teratogennym działaniu leku na opakowaniach zewnętrznych i w ulotkach dla pacjentów z dnia 04.11.2008 [URPL 2012]

Urząd Rejestracji zwraca się z prośbą o zamieszczanie na opakowaniach zewnętrznych i w ramce w ulotce dla pacjenta leków o udowodnionych właściwościach teratogennych (bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania w ciąży) napisu w ramce: „*Lek bezwzględnie przeciwwskazany w ciąży*”.

Intencją Urzędu Rejestracji jest wprowadzenie dodatkowych ostrzeżeń, stanowiących wzmocnienie przekazu zamieszczonego w drukach, dla pacjentek, chroniących je przed zastosowaniem produktu o znanym szkodliwym wpływie na płód, przebieg ciąży lub porodu.

Przykładami takich leków są statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny, izotretinoina, talidomid.

EMA**Informacja z ChPL Thalidomide Celgene® [ChPL Thalidomide Celgene®]***Działania teratogenne*

Talidomid jest środkiem o znanym działaniu teratogennym obejmującym często występujące, poważne i zagrażające życiu wady wrodzone. Talidomid nie może być stosowany przez kobiety w ciąży lub przez kobiety, które mogą zająć w ciążę, chyba że spełnione są wszystkie wymagania „Programu zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene”. Wszyscy pacjenci, zarówno kobiety jak i mężczyźni, muszą spełniać wymagania „Programu zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene”.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 10.0 Planu Zarządzania Ryzykiem, przedstawioną w Module 1.8.2 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi.

FDA**Risk Evaluation and Mitigation Strategies [REMS]***Podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do wdrożenia Planu Zarządzania Ryzykiem*

Elementy mające zapewnić bezpieczne stosowanie leku to: certyfikacja świadczeniodawców oraz aptek w ramach program S.T.E.P.S. (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety); wydawanie leku wyłącznie pacjentom włączonym do programu S.T.E.P.S.; włączenie pacjentek stosujących talidomid, oraz kobiet, których partnerzy stosują talidomid, które zgłoszą ciążę podczas terapii talidomidem do rejestru ekspozycji na talidomid.

Prescrire 2012**Thalidomide and lenalidomide: overview of the French pharmacovigilance database. Mainly neurological disorders associated with thalidomide [Prescrire 2012]**

Regionalne Centrum Pharmacovigilance w Tuluzie przeanalizowało zgłoszenia ciężkich niepożądanych działań leku zebranych w okresie od momentu wprowadzenia talidomidu na rynek do początku 2010 roku.

Podanie talidomidu było związane z wystąpieniem 313 ciężkich niepożądanych działań leku u 191 pacjentów. Najczęściej występującymi ciężkimi niepożądanymi działaniami leku były zaburzenia neurologiczne (92 przypadki - 29,4% wszystkich działań). W około ¼ przypadków, talidomid był zastosowany poza zarejestrowanym wskazaniem.

Przedstawione informacje nie wpływają na zmianę wniosków z analizy bezpieczeństwa wykonanej w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej**Metodyka**

Celem AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT) w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej w porównaniu z terapią skojarzoną melfalanem i prednizonem (MP) oraz terapią skojarzoną bortezomibem, melfalanem i prednizonem (MPB).

Autorzy KL wnioskodawcy przeprowadzili przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniono za pomocą skali Jadad. Analityk AOTM przeprowadził własną ocenę jakości badań (Załącznik 8), potwierdzając ocenę punktową autorów analizy. Przegląd systematyczny przeprowadzono dwuetapowo. W pierwszym etapie poszukiwano badań bezpośrednio porównujących analizowane terapie. W drugim etapie poszukiwano badań umożliwiających

przeprowadzenie porównania pośredniego dla terapii, dla których nie zidentyfikowano badań typu *head-to-head*.

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii MPT oceniono na podstawie randomizowanych badań klinicznych. Do analizy włączono badania, w których talidomid był stosowany niezależnie od schematu dawkowania i wielkości poszczególnych dawek.

Metodyka przeglądu była zgodna z zasadami określonymi w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTM 2010.

Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu MPT w porównaniu do schematów MP i MPB.

Badania włączone do analizy wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 7 badań klinicznych z randomizacją (9 publikacji) porównujących schematy MPT i MP oraz 1 badanie kliniczne z randomizacją (9 publikacji) porównujące schematy MPB i MP. Porównanie schematów MPT i MPB miało charakter pośredni. Większość badań (6 na 8) była typu open-label, we wszystkich zastosowano randomizację, jednak jej metodę opisano tylko w dwóch badaniach. Meta-analizy przeprowadzone przez autorów AKL wnioskodawcy można uznać za względnie wiarygodne, mając na uwadze, iż większość włączonych badań to badania open-label. Jedyne zastrzeżenie odnosi się do niezgodności pomiędzy wynikami metaanaliz prezentowanymi w tabelach i na wykresach, a wynikami zamieszczonymi w podsumowaniu (szczegóły opisano w tabeli 15 niniejszej AWA).

Kluczowe wyniki

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności stosowania **talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem** w porównaniu z terapią skojarzoną **melfalanem i prednizonem** w oparciu o badania [REDACTED] wykazała istotne statystycznie: zmniejszenie **ryzyka zgonu** [REDACTED]

[REDACTED] częściej występujące **odpowiedzi całkowite**

Ocena skuteczności stosowania **talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem** w porównaniu z terapią skojarzoną **melfalanem i prednizonem** w oparciu o [REDACTED] wykazała istotną statystycznie: [REDACTED] redukcję **ryzyka zgonu** [REDACTED] redukcję **ryzyka progresji choroby**

[REDACTED] dłuższy **czas do progresji choroby**, odpowiadający [REDACTED] redukcji ryzyka względnego [REDACTED] częstsze występowanie **odpowiedzi całkowitej** [REDACTED]

[REDACTED] Natomiast w grupie MPT, w porównaniu do MP, wykazano krótsze **przeżycie po progresji choroby**, odpowiadające [REDACTED] zwiększeniu ryzyka względnego [REDACTED].

Ocena skuteczności stosowania **talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem** w porównaniu z terapią skojarzoną **bortezomibem, melfalanem i prednizonem** w oparciu o badania [REDACTED] porównujące MPT i MP oraz badanie [REDACTED] porównujące MPB i MP wykazała: porównywalne przeżycie całkowite w grupie MPT i MPB [REDACTED]

Ocena skuteczności stosowania **talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem** w porównaniu z terapią skojarzoną **bortezomibem, melfalanem i prednizonem** w populacji całkowitej w oparciu o [REDACTED] porównujących MPT i MP oraz [REDACTED] porównujących MPB i MP wykazała: porównywalne przeżycie całkowite w grupach MPT i MPB [REDACTED]

[REDACTED] oraz porównywalny czas do progresji choroby (TTP) w grupach MPT i MPB [REDACTED]

W odniesieniu do jakości życia, **większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie MPT w porównaniu do MP nie powodowała obniżenia jakości życia chorych.** [REDACTED]

Skuteczność praktyczna

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo

Wg ChPL Thalidomide Celgene, działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem talidomidu w połączeniu z melfalanem i prednizonem, a występującymi bardzo często ($\geq 1/10$) są: neutropenia, leukopenia, anemia, limfopenia, trombocytopenia, neuropatia obwodowa, drżenie, zawroty głowy, parestezja, zaburzenie czucia, senność, zaparcia, obrzęk obwodowy.

Do zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia występujących u co najmniej 5% pacjentów, którym podawano MPT we włączonych do AKL wnioskodawcy badaniach należały: anemia, neutropenia, trombocytopenia, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, zatorowość płucna, neuropatia obwodowa, senność/zmęczenie/zawroty głowy, zaparcia, nudności/wymioty, infekcje, obrzęk.

U pacjentów leczonych talidomidem, poza znanym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, występuje podwyższone ryzyko wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, włączając w to zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe.

W związku z faktem, iż talidomid jest środkiem o znanym działaniu teratogennym, jest bezwzględnie przeciwwskazany w ciąży.

Ocena bezpieczeństwa stosowania **MPT** w porównaniu z **MP** w oparciu o badania [redacted] wykazała istotnie statystycznie częściej występujące w grupie MPT niż w grupie MP: **ZN powodujące przerwanie leczenia, ZN powodujące obniżenie dawkowania leków** wszystkich stopni, **zdarzenia zakrzepowo-zatorowe łącznie 3/4 stopnia, neutropenię, senność/zmęczenie/zawroty głowy** oraz **ZN niehematologiczne łącznie 3/4 stopnia**.

Ocena bezpieczeństwa stosowania **MPT** w porównaniu z **MP** w oparciu o [redacted] wykazała istotnie statystycznie częściej występujące w grupie MPT niż w grupie MP: **ZN łącznie 3/4 stopnia, ZN powodujące przerwanie leczenia** wszystkich stopni oraz **ZN powodujące obniżenie dawkowania leków** wszystkich stopni, **neutropenię, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe łącznie, neuropatię obwodową, senność/zmęczenie/zawroty głowy**.

Ocena bezpieczeństwa stosowania **MPT** w porównaniu z **MPB** w oparciu o badania [redacted] wykazała istotnie statystycznie częściej występujące w grupie MPT niż w grupie MPB: **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia i neutropenia 3/4 stopnia**.

Ocena bezpieczeństwa stosowania **MPT** w porównaniu z **MPB** w oparciu o badania [redacted] wykazała istotnie statystycznie częściej występujące w grupie MPT niż w grupie MPB: **zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności** oraz **neutropenia 3/4 stopnia**.

Jakość przedstawionych dowodów

Autorzy AKL wnioskodawcy wykazali, że stosowanie schematu MPT zmniejsza ryzyko zgonu i progresji choroby w porównaniu do schematu MP, a przez to powoduje wydłużenie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby, nawrotu lub zgonu.

Wyniki porównania pośredniego skuteczności stosowania schematów MPT i MPB wykazały porównywalne przeżycie całkowite oraz czas do progresji choroby w obu grupach (przy jednoczesnym braku istotności statystycznej). Stąd, nie dają podstaw do wnioskowania o przewadze którejkolwiek z analizowanych opcji terapeutycznych.

Siła dowodów płynących z przeglądu randomizowanych badań pierwotnych dotyczących stosowania schematów MPT i MP w powyższym wskazaniu autorzy uznali za umiarkowaną. Żadne z badań nie otrzymało maksymalnej liczby punktów, wynikało to głównie z braku zaślepienia (5 badań) lub braku opisu metod zaślepienia (2 badania) oraz braku opisu metod randomizacji (5 badań). Badanie VISTA porównujące schematy MPB i MP oceniono na 2 pkt – ocena badania wynikała z braku zaślepienia oraz braku opisu metod randomizacji.

Wyniki dla powyższego porównania opierają się na pojedynczym badaniu klinicznym dla MPB, co dodatkowo ogranicza wiarygodność porównania pośredniego i powoduje, że zarówno w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa brak jest jednoznacznych dowodów na przewagę którejkolwiek z analizowanych terapii. Otrzymane wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania schematów MPT, MPB i MP w I linii leczenia szpiczaka mnogiego były zgodne z wynikami uzyskanymi we włączonych do przeglądu opracowaniach wtórnych.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 24. Opublikowane analizy ekonomiczne [opracowanie własne].

Badanie	Kraj/wa runki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Picot 2011	Anglia i	Bortezom b w skojarzeniu z	Analiza kosztów-	MPB oraz MPT mogą być rozważane

	Walia	melfalanem i prednisolonem/prednisonem Talidomid w skojarzeniu z cyklofosfamidem i niskodawkowym deksametazonem Talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednisolonem/prednisonem w porównaniu do melfalanu i prednisolonu/prednisonu w leczeniu I rzutu szpiczaka mnogiego	użyteczności Perspektywa płatnika publicznego (NHS, Personal Social Services) Źródło danych o skuteczności: badania kliniczne	jako bardziej skuteczne klinicznie w porównaniu do MP w leczeniu I rzutu w szpiczaku mnogim u pacjentów, u których terapie wysokimi dawkami oraz SCT jest nieodpowiednie. Analiza efektywności kosztowej wykazała, że MPT z większym prawdopodobieństwem jest kosztowo efektywna w porównaniu do MPB i CTD.
Doss 2011	Wielka Brytania	Bortezomid i talidomid w I linii leczenia szpiczaka mnogiego	Analiza kosztów-użyteczności Perspektywa płatnika publicznego Źródło danych o skuteczności: badania kliniczne	Szacowany ICUR w przypadku zastosowania kombinacji MPT w porównaniu MP wynosi £9 170/QALY. Szacowany ICER w przypadku kombinacji CTD w porównaniu z MP wynosi £33 200/QALY.
FAR 2009	Walia	Melfalan, prednison oraz talidomid (MPT) w porównaniu do melfalanu i prednisonu samodzielnie (MP) w leczeniu I rzutu pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku ≥ 65 lat lub pacjentów niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami	Analiza kosztów-użyteczności Perspektywa płatnika publicznego Źródło danych o skuteczności: badania kliniczne	W sytuacji zastosowania leczenia talidomidem w kombinacji w porównaniu do MP szacowany ICUR wynosi £17 002/QALY. Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała ICUR £17 483/ QALY (95% CI £12,686 do £24,978).
SMC 2008	Szkocja	Melfalan, prednison oraz talidomid (MPT) w porównaniu do melfalanu i prednisonu samodzielnie (MP) w leczeniu I rzutu pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku ≥ 65 lat lub pacjentów niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami	Analiza kosztów-użyteczności Perspektywa płatnika publicznego Źródło danych o skuteczności: badania kliniczne	Szacowany ICUR dla zastosowania MPT w porównaniu do MP wynosi £17,847/QALY.

Odnaleziono cztery publikacje opisujące analizy ekonomiczne, w których jednym z ocenianych schematów był schemat MPT. W publikacjach tych zostały opisane trzy modele ekonomiczne stworzone przez Celgene, Janssen-Cilag i SHTAC (model NICE). Wykazano różnice w otrzymanych wynikach ICUR, których wartość waha się od ok 9 tys. £/QALY do ok 17 tys. £/QALY.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest kosztowe uzasadnienie stosowania talidomidu (Thalidomide Celgene) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT) w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, w porównaniu ze stosowaniem melfalanu w skojarzeniu z prednizonem (MP) oraz dodatkowo z terapią skojarzoną bortezomibem, melfalanem i prednizonem (MPB).

Technika analityczna

W analizie klinicznej wykazano większą skuteczność MPT nad MP dlatego ocena ekonomiczna składała się z dwóch typów analiz: kosztów-użyteczności (CUA) i kosztów - efektywności (CEA). Wyniki CUA i CEA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów efektywności, odpowiednio ICUR i ICER. Dla porównania MPT vs MPB przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (stwierdzono brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie). Dla obu porównań wykonano również analizę kosztów – konsekwencji.

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją jest talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT), natomiast jako komparator wybrany został melfalan w skojarzeniu z prednizonem (MP) oraz jako komparator dodatkowy bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPB).

Perspektywa

Analiza przeprowadzona została z perspektywy:

- Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).
- Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

W analizie założono dożywotni horyzont czasowy [REDACTED]

Dyskontowanie

Dla analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych. Wartości te są zgodne z wytycznymi AOTM z roku 2009.

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące wartości stopy dyskontowej:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Koszty

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika:

- jednostkowe koszty analizowanych leków
- koszty zasobów, tj. koszt wizyt, hospitalizacji i badań w ramach standardowego monitorowania chorego i w ramach leczenia działań niepożądanych oraz leków stosowanych w ramach leczenia DN.

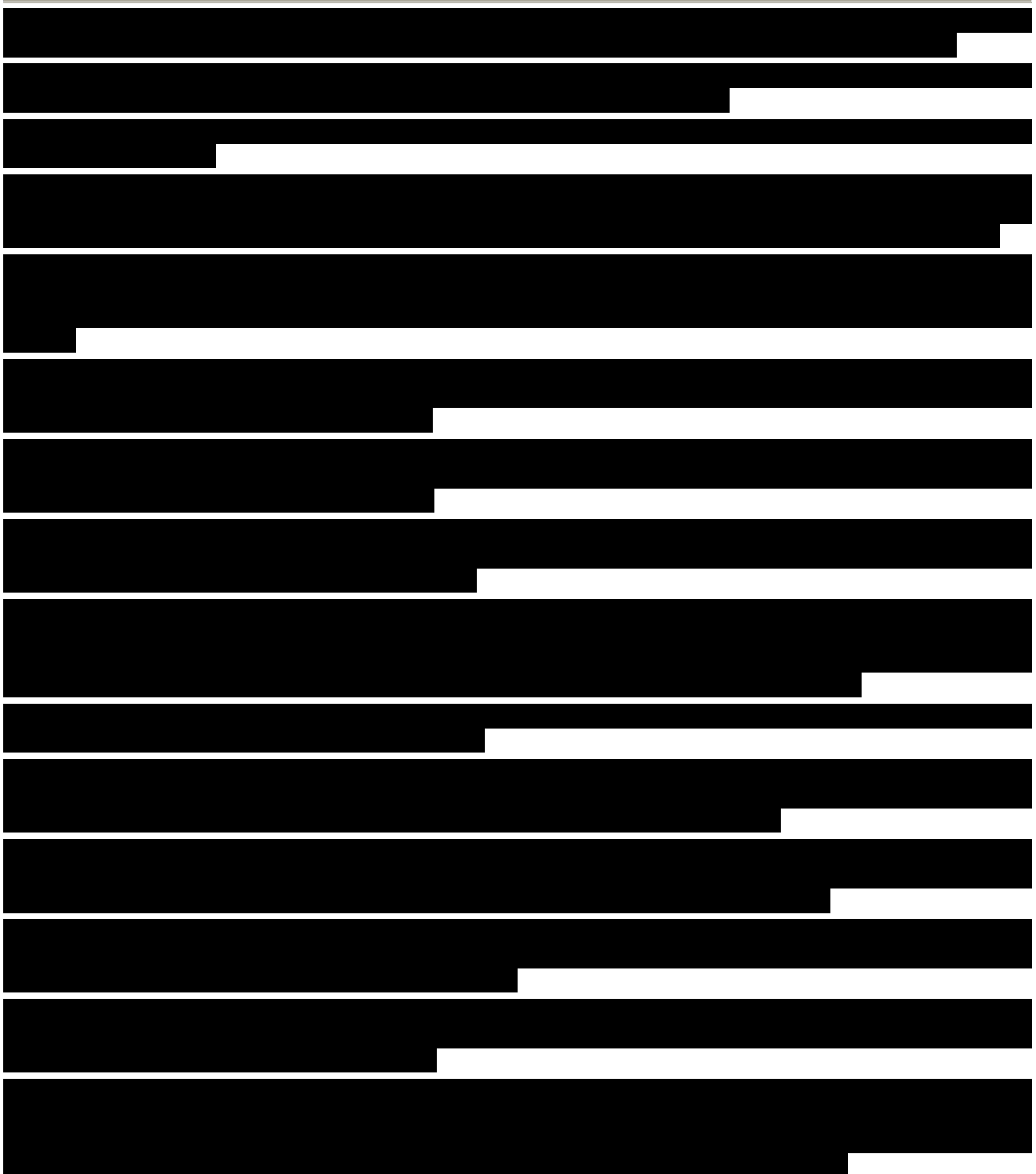
W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, ze względu na wiek chorych oraz brak danych.

Model

Model został przygotowany przez wnioskodawcę w programie Microsoft Excel a następnie zaadaptowany do warunków polskich przez autorów AE. Ze względu na postępujący charakter choroby, w analizie zastosowano model Markowa (użyto metody Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa), odpowiedni dla choroby przewlekłej ze zdefiniowanymi, wzajemnie wykluczającymi się stanami zdrowia.

[REDACTED]

[REDACTED]



Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu. Został on przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy wyniki wydają się uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

Autorzy analizy wykonali również walidację konwergencji poprzez porównanie wyników z odnalezionymi analizami ekonomicznymi, w których jednym z ocenianych schematów był schemat MPT. Nie wykonano walidacji zewnętrznej wg definicji z wytycznych AOTM z roku 2009.

Wykonano analizę wrażliwości jedno- i wielokierunkową testując wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów [redacted]

Tabela 25. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Dawkowanie				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Dawka	Bortezomib 1,3 mg/m ² /d w dniach 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. w cyklach 1-5 oraz w dniach 1., 8., 22. i 29. w cyklach 5-9	Melfalan 9 mg/m ² /d (przez 4 dni co 6 tyg.)	Prednizon 60 mg/ m ² /d (przez 4 dni co 6 tyg.)	Źródło San Miguel 2008
Użyteczność stanów zdrowia				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
melfalan	6,656	6,656		Obwieszczenie MZ – 28.06.2012 r.
prednizon	0,035	0,072		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]


Ograniczenia według wnioskodawcy

- [Redacted]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej


Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	

Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wykonano porównanie MPT vs MP oraz dodatkowo porównanie MPT vs MPB.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Wykonano analizę CUA i CEA dla porównania MPT vs MP oraz analizę minimalizacji kosztów dla porównania MPT vs MPB. Dla obu porównań wykonano analizę kosztów – konsekwencji.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Analizę wykonano z perspektywy NFZ oraz wspólnej.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Dla MPT vs MP wykazano dodatkowy efekt zdrowotny (porównanie bezpośrednie). Dla MPT vs MPB sugerowano porównywalność efektów zdrowotnych (porównanie pośrednie).
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto żadnej, istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów. Należy mieć jednak na uwadze, że autorzy AE wnioskodawcy nie wliczyli kosztu podania MPT i MP, czyli co najmniej jednej wizyty, na której wydawane są leki. Zgodnie z zarządzeniem NFZ 43/2012/DGL talidomid może być podawany w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

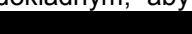
* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model przygotowano w programie Microsoft Excel a następnie przystosowany do warunków polskich przez autorów analizy . Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w AOTM, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane w stopniu wystarczająco dokładnym, aby zweryfikować ich wiarygodność. Nie stwierdzono błędów mających wpływ na wynik analizy . Nie stwierdzono pominięcia istotnych parametrów w analizie wrażliwości.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Porównanie MPT vs MP

Biorąc pod uwagę różnicę w skuteczności stosowania schematu MPT i schematu MP w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, przeprowadzono analizę użyteczności kosztów oraz analizę efektywności kosztów.

W poniższych tabelach zaprezentowano wyniki przeprowadzonych analiz.

Tabela 27. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania MPT z MP w dożywotnim horyzoncie czasowym [wg tab. 28 AE wnioskodawcy].

Efekty zdrowotne	MPT	MP
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	■	■
Liczba lat życia (LY)	■	■

Tabela 28. Zestawienie kosztów dla porównania MPT z MP w dożywotnim horyzoncie czasowym [wg tab. 29 oraz tab. 34 AE wnioskodawcy oraz tab. 17 oraz tab. 21 uzupełnień AE].

Kategoria kosztów	MPT	MP	MPT	MP
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■

Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	MPT vs MP	
Różnica wyników zdrowotnych	■	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
	■	
Różnica kosztów [PLN]	■	■
ICUR [zł/QALYG]	■	■
ICER [zł/LYG]	■	■
	■	
Różnica kosztów [PLN]	■	■
ICUR [zł/QALYG]	■	■
ICER [zł/LYG]	■	■



Porównanie MPT vs MPB

Ze względu na przyjętą na podstawie AKL wnioskodawcy porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo talidomidu i bortezomibu (obydwa leki podawane w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem) porównano je w analizie minimalizacji kosztów z uwzględnieniem kosztu terapii.

Tabela 30. Zestawienie kosztów dla porównania MPT z MPB [wg tab. 40 AE wnioskodawcy oraz tab. 25 uzupełnień AE].

Kategoria kosztów	MPT	MPB	MPT	MPB
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	

Tabela 31. Wyniki analizy minimalizacji kosztów porównania MPT z MPB. [wg tab. 41 AE wnioskodawcy oraz tab.26 uzupełnień AE].

Kategoria kosztów	MPT vs MPB*	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna



4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Porównanie MPT vs MP

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Thalidomid Celgene wynosi:

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

Porównanie MPT vs MPB

Autorzy analizy wykonali próbę oszacowania ceny zbytu netto talidomidu, przy którym różnica kosztów MPT vs MPB jest zbliżona do 0.

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

Tabela 32. Analiza minimalizacji kosztów [REDACTED] - zestawienie kosztów pełnej terapii talidomidem i bortezomibem.

Cena netto opakowania talidomidu, PLN (zmiana %)	Różnica w kosztach pełnej terapii - MPT vs MPB, PLN	Cena netto opakowania talidomidu, PLN (zmiana %)	Różnica w kosztach pełnej terapii - MPT vs MPB, PLN
Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania leczenia schematem MPT vs MP. Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ oraz wspólna.

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Scenariusz	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
			ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%] *	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]	ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%] *	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]								

w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim

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

*- obliczone przez analityków AOTM.

Największy wpływ na inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, [REDACTED]

Porównanie MPT vs MPB

Autorzy analizy przedstawili analizę wrażliwości tylko [REDACTED]

Oszacowano maksymalną cenę netto talidomidu, przy której CER dla MPT nie przekracza jeszcze współczynnika CER dla MPB wynoszącego [REDACTED]

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania MPT vs MPB – perspektywa NFZ.

Technologia, wariant	Dawkowanie w analizie wrażliwości	Talidomid CER, PLN/QALY	Względna zmiana w stosunku do wartości CER w analizie podstawowej [%] *	Cena netto za opakowanie talidomidu, PLN (zmiana ceny, %)
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*- obliczone przez analityków AOTM.

Podobnie jak dla porównania MPT vs MPB największy wpływ na współczynnik kosztów-efektywności, [REDACTED]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Wykonano obliczenia własne Agencji w celu oszacowania ceny progowej dla porównania MPT vs MP. Przedstawiono ceny talidomidu, dla których wartość ICUR jest równa lub minimalnie niższa od progę opłacalności wynoszącym 99 543 PLN.

[Redacted content]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem AE wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej stosowania talidomidu (Thalidomide Celgene) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT) w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, w porównaniu ze stosowaniem melfalanu w skojarzeniu z prednizonem (MP) oraz dodatkowo z terapią skojarzoną bortezomibem, melfalanem i prednizonem (MPB). Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności oraz analizę kosztów efektywności dla porównania MPT vs MP w dożywotnim horyzoncie czasowym oraz analizę minimalizacji kosztów dla porównania MPT vs MPB. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Wyniki analizy dla porównania MPT vs MP

[Redacted content]

[Redacted content]

Wyniki analizy dla porównania MPT vs MPB

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania talidomidu (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem oraz [REDACTED] w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej w perspektywie 2 kolejnych lat (tj. 2013 r. i 2014 r.) przy wprowadzeniu finansowania talidomidu w ramach katalogu chemioterapii [REDACTED]

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową oszacowano na podstawie danych [REDACTED]

Perspektywa

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego. Autorzy BIA wnioskodawcy poinformowali, że nie przyjęli dodatkowo perspektywy pacjenta „ze względu na brak współpłacenia za talidomid (jako lek najbardziej różnicujący oceniane koszty) i melfalan, współpłacenie za prednizon w wysokości niewpływającej istotnie na budżet świadczeniobiorcy w skali roku” [REDACTED]

[REDACTED] „oraz brak zidentyfikowanych innych bezpośrednich kosztów związanych z terapią MPT [REDACTED] obciążających chorego”.

Horyzont czasowy

Przyjęto 2 letni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

W BIA wnioskodawcy uwzględniono:

- scenariusz istniejący: finansowanie talidomidu w ramach importu docelowego (produkty lecznicze niedopuszczone do obrotu w Polsce).
- scenariusz nowy: finansowanie produktu leczniczego Thalidomide Celgene® w ramach katalogu chemioterapii.

Poinformowano, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują [REDACTED]

Dawkowanie talidomidu określono na podstawie [REDACTED], natomiast [REDACTED]

Koszt jednostkowy talidomidu w scenariuszu aktualnym oszacowano na podstawie [REDACTED] a w scenariuszu nowym na podstawie [REDACTED] kosztu 1 opakowania preparatu Thalidomide Celgene® [REDACTED] wysokości [REDACTED]. Koszt jednostkowy melfalanu i prednizonu określono według obwieszczenia Ministra Zdrowia z czerwca 2012 r. odpowiednio: 6,656 PLN/mg (100% odpłatności NFZ) i 0,035 PLN/mg (bezpłatnie do wysokości limitu finansowania).

Udziały schematów MPT [REDACTED] w I linii leczenia chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim oszacowano na podstawie [REDACTED]. W scenariuszu istniejącym udział schematu MPT wyniesie [REDACTED], a w scenariuszu nowym będzie to: [REDACTED]

[Redacted text]

W BIA wnioskodawcy przyjęto następujące założenia:

[Redacted text]

- [Redacted text]

[Redacted text]

Koszty

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z łącznym finansowaniem leczenia schematami MPT [Redacted] tj.: koszt substancji czynnych, koszt monitorowania chorego, koszty działań niepożądanych oraz koszt profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Autorzy BIA wnioskodawcy wskazali następujące ograniczenia:

[Redacted text]

Analiza wrażliwości

Wykonano analizę **scenariuszy skrajnych**: minimalnego, w którym liczbę wszystkich chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim w Polsce w 2013 r. i 2014 r. przyjęto na [Redacted] oraz maksymalnego, w którym liczbę

ww. chorych przyjęto: [REDACTED]

Przeprowadzono jednokierunkową analizę dodatkową, [REDACTED]

[REDACTED] oraz analizę wrażliwości, w której testowano [REDACTED]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>W wyliczeniach populacji oparto się na dostępnych danych z [REDACTED]. Prognozowanie i wyliczenia przeprowadzono poprawnie. Jednak w BIA nie opisano dokładnego sposobu oszacowań np. [REDACTED]</p> <p>Po dacie złożenia wniosku opublikowano w KRN dane z 2010 r., [REDACTED]</p>
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	?	<p>Założenia dotyczące stosowania i finansowania melfalanu oraz prednizonu są zgodne ze stanem faktycznym. W analizie podstawowej stosowanie talidomidu przyjęto [REDACTED]</p> <p>Ponadto eksperci kliniczni wskazali, że talidomid najczęściej stosuje się w dawce „100 mg dziennie doustnie w rytmie ciągłym” lub „100-200 mg a la longue” lub zgodnie z wytycznymi PGSz 2012. W związku z czym nie można jednoznacznie stwierdzić, że sposób dawkowania i czas trwania terapii określony zgodnie z [REDACTED] odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną (w tym celu można byłoby przeprowadzić badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych).</p> <p>Koszt talidomidu określono na podstawie [REDACTED] z [REDACTED]</p>

		aktualnego zarządzenia NFZ 61/2012/DGL: 0,081 PLN/mg (dana niedostępna na dzień składania wniosku). [REDAKTOWANE] Należy mieć na uwadze, że ceny produktów leczniczych stosowanych w przypadku wystąpienia działań niepożądanych i profilaktyce zakrzepowo-zatorowej uwzględnione w modelu finansowym uległy zmianie (zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z dnia 28.08.2012 r.), jednak nie ma to większego wpływu na wyniki BIA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[REDAKTOWANE] co stanowi bardzo niską wiarygodność danych naukowych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	[REDAKTOWANE] Aktualnie bortezomib jest finansowany w ramach programu lekowego m.in. u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim (zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 28.08.2012 r.). Jest także zalecany do stosowania w I linii leczenia przez wytyczne kliniczne, w tym PGSz 2012. [REDAKTOWANE]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane otrzymane od NFZ dotyczą m.in. pacjentów ≥ 65 lat z rozpoznaniem C.90.0 (szpiczak mnogi) leczonych talidomidem. Liczba pacjentów oraz kwota refundacji talidomidu jest zdecydowanie większa niż ta przyjęta w BIA wnioskodawcy. Należy mieć na uwadze, że niniejsze dane dotyczą wskazania szerszego niż wnioskowane (brak podziału na poszczególne linie leczenia) oraz substancji czynnej, a nie poszczególnych produktów leczniczych. W związku z czym możemy jedynie stwierdzić, że liczba pacjentów, u których może być stosowany Thalidomide Celgene jest dużo wyższa niż ta określona przez wnioskodawcę (patrz pkt. 5.3.1. niniejszej AWA).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	[REDAKTOWANE] W aktualnie obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (w ramach chemioterapii) nie znajduje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inną, ale o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Nie pominięto żadnej istotnej kategorii kosztów dla oceny wpływu na budżet. Jednak autorzy BIA wnioskodawcy nie wliczyli kosztu podania MPT i MP, czyli co najmniej wizyty, na której wydawane są leki. Zgodnie z zarządzeniem NFZ 43/2012/DGL talidomid może być podawany w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji. Natomiast w BIA wnioskodawcy koszt jednostkowy talidomidu oszacowano na podstawie kosztu 1 opakowania leku, tym samym pominięto koszt jego podania.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	

Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Nie stwierdzono innych błędów.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Nie stwierdzono innych błędów.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu finansowego poprzez: sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy oraz sprawdzenie aktualności wartości wejściowych i założeń dotyczących dawkowania oraz sposobu i poziomu finansowania świadczeń.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	

Zgodnie z danymi otrzymanymi z NFZ (pismo z dnia 15.10.2012 r., znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0423/W/26443/ALA) liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 (szpiczak mnogi), których leczono talidomidem w wieku:

- ≥ 65 lat wynosiła: 3 503 w 2010 r., 3 806 w 2011 r. i 3 199 w okresie styczeń-sierpień 2012 r.;
- < 65 lat wynosiła: 2 669 w 2010 r., 3 042 w 2011 r. i 2 679 w okresie styczeń-sierpień 2012 r.

W związku z faktem, że NFZ poinformował, że „nie dysponuje danymi dotyczącymi produktów leczniczych zawierających talidomid sprowadzanych w trybie importu docelowego” a powyższe informacje nie uwzględniają poszczególnych linii leczenia, można jedynie stwierdzić, że liczba pacjentów, u których może być stosowany wnioskowany lek jest dużo wyższa niż ta przedstawiona przez wnioskodawcę. Należy mieć na uwadze, że dane wnioskodawcy biorą pod uwagę [redacted]

W opinii ekspertów klinicznych wnioskowana technologia medyczna może być (klinicznie akceptowalne) stosowana także u „chorych kwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii i przeszczepienia komórek” (600-700 osób), „chorych ze zwłóknieniem szpiku” (70-100) i „chorych z oporną na leczenie postacią chłoniaka Hodgkina” (50-60 osób) [redacted] lub „nie ma uzasadnienia do podawania tej terapii w innych wskazaniach” [redacted] lub też jej stosowanie ma „charakter badawczy” i nie ma „szerszego zastosowania” [redacted]

Wg oszacowań [redacted] realną liczbą nowych przypadków szpiczaka mnogiego jest 1500 rocznie, z czego co najmniej 60-65% to osoby > 65 lat oraz młodszy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia. [redacted] uważa, że liczba pacjentów ze szpiczakiem mnogim ≥ 65 lat wyłączając osoby, u których nie można zastosować leczenia systemowego w okresie bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania oraz z przeciwwskazaniami do podawania talidomidu i/lub melfalanu można przypuszczalnie oszacować na ok. 1 000 w ciągu roku. Wyliczenia [redacted] wskazują na 600-700 osób, jednak nie określono jakiej grupy osób dotyczą. Informacje pozyskane od ekspertów klinicznych są zgodne ze sobą i wskazują, że liczba pacjentów w przedmiotowym wskazaniu wynosi ok. 900-1000 (nie uwzględniono obliczeń [redacted] i potwierdzają opinię autorów BIA wnioskodawcy, że [redacted].

Poniższe oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na wyliczeniach liczebności pacjentów [wg tab. 36 niniejszej AWA].

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [wg tab. 9 BIA wnioskodawcy oraz tab. 11 i 29 uzupełnienia].

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

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [wg tab. 9 BIA wnioskodawcy oraz tab. 12 i 13 uzupełnienia].

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

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [wg tab. 9 BIA wnioskodawcy oraz tab. 14, 15, 29 uzupełnienia].

WARIANT PODSTAWOWY	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [wg tab. 31 i 32 uzupełnienia oraz modelu finansowego wnioskodawcy].

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

w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne [wg tab. 10-12 BIA wnioskodawcy oraz tab. 30 i 33 uzupełnienia].

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

[REDACTED]

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miała zmiana: [REDACTED]
[REDACTED]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

W BIA wnioskodawcy oceniono wpływ stosowania MPT i MP w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. Przyjęto perspektywę NFZ w 2 letnim horyzoncie czasowym (tj. 2013 r. i 2014 r.). W scenariuszu istniejącym założono finansowanie talidomidu w ramach importu docelowego (produkty lecznicze niedopuszczone do obrotu w Polsce), a w scenariuszu nowym – finansowanie produktu leczniczego Thalidomide Celgene® w ramach katalogu chemioterapii. Podmiot odpowiedzialny wniósł o

Wg autorów BIA wnioskodawcy podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Thalidomide Celgene®

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

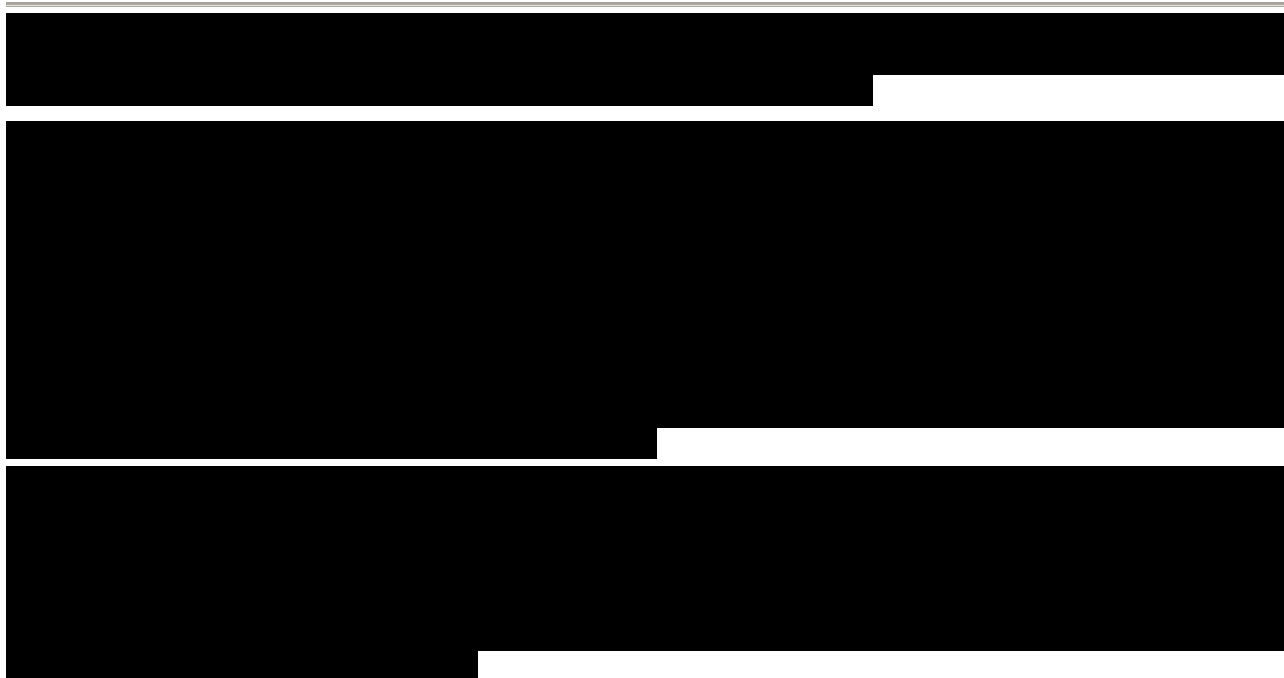
[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⁷ Obniżenie podstawy limitu finansowania spowoduje także obniżenie limitu dla pozostałych leków znajdujących się w przedmiotowej grupie limitowej.



9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania schematu MPT w leczeniu I rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej oraz rekomendacji finansowych dotyczących produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) w przedmiotowym wskazaniu, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim lub angielskim.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne dotyczące MPT w leczeniu I rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz), Polska, 2012	Rozpoznawanie i leczenie szpiczaka plazmocytoowego.	Zalecenia ekspertów na podstawie danych z literatury.	W leczeniu I linii pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji zaleca się stosowanie schematu opartego na talidomidzie (MPT).
Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT), Polska	Rekomendowane schematy terapeutyczne w zakresie leczenia szpiczaka plazmocytoowego.	Nie opisano.	W leczeniu I linii pacjentów starszych i w gorszym stanie ogólnym zaleca się stosowanie schematów opartych na talidomidzie (MPT lub CDTa).
Ludwig H., (grupa ekspertów), Europa, 2012 (sponsorowana przez Janssen-Cilag)	Europejskie strategię terapii szpiczaka mnogiego.	Zalecenia opracowane na podstawie przeglądu danych najnowszych naukowych.	U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia z powodu wieku lub chorób współistniejących zaleca się stosowanie MPT.
European Society for Medical Oncology (ESMO), Europa, 2010	Praktyczne wytyczne kliniczne w zakresie diagnozy, leczenia i kontynuacji leczenia	Zalecenia wydane na podstawie metaanalizy dobrze zaprojektowanych badań RCT (kategoria 1).	U pacjentów starszych, niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii połączonej z transplantacją szpiku kostnego jako początkowe leczenie zaleca się stosowanie MPT (obok MPB).
British Committee for Standards in Haematology (BCSH) i UK Myeloma Forum (UKMF), Wielka Brytania 2012	Diagnozowanie i leczenie szpiczaka mnogiego.	Zalecenia opracowane na podstawie przeglądu RCT do 30.06.2010 r. (Cochrane, Medline, Internet, raporty z konferencji) i konsensusu ekspertów (stopień A – na	Pacjentom niekwalifikującym się do terapii dużymi dawkami cytostatyków, ze względu na wiek i/lub słaby stan fizyczny w I linii leczenia zaleca się terapię opartą na talidomidzie (MPT lub CDTa) (stopień A).

		podstawie ≥ 1 RCT dobrej jakości i zgodnego stanowiska).	
International Myeloma Working Group (IMWG), Wie ka Brytania 2009	Leczenie pacjentów ze szpiczakiem mnogim, nie kwalifikujących się do terapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu elektronicznych baz danych (Cochrane, Medline, preMedline od XII.2004 do XII.2008 r. oraz raportów z posiedzeń Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego).	MPT (obok MPB) jest standardem w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim > 65 r.ż.
Barosi G. (grupa ekspertów), Włochy, 2012	Nowe środki (talidomid, bortezomib i lenalidomid) w leczeniu szpiczaka mnogiego.	Zalecenie opracowane na podstawie przeglądu elektronicznych baz danych (PubMed, Cochrane, EMBASE, dane edytowane po.2005 r.) oraz raportów z konferencji międzynarodowych towarzystw naukowych.	MPT jest rekomendowany dla pacjentów > 65 r.ż., którzy nie kwalifikują się do transplantacji komórek krwiotwórczych.
Prescrire, Francja, 2009	Leczenie szpiczaka mnogiego.	Zalecenie opracowane zgodnie ze standardami metodologicznymi Prescrire na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych.	MPT jest rekomendowany jako terapia I linii wśród pacjentów niekwalifikujących się do wysoko dawkowej chemioterapii z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, w szczególności pacjenci > 65 r.ż.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Stany Zjednoczone, 2013	Leczenie szpiczaka mnogiego w praktyce.	Kategoria 1 – rekomendacja oparta na dowodach naukowych o wysokim poziomie zaufania (m.in. RCT) i jednomyślnym stanowisku rady NCCN.	W leczeniu pierwszej linii pacjentów nie kwalifikujących się do transplantacji zaleca się schemat terapii opartej na talidomidzie (MPT).
Medical Scientific Advisory Group (MSAG), Australia, 2011	Leczenie szpiczaka mnogiego w praktyce.	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego RCT (stopień A – na podstawie ≥ 1 RCT dobrej jakości i zgodnego stanowiska ekspertów).	Terapia MPT (lub MPB) może być rozważona jako standard w I linii leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia szpiku kostnego (stopień A).
Cancer Care Ontario (CCO), Kanada, 2010	Talidomid w leczeniu szpiczaka mnogiego.	Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu systematycznego RCT.	MPT jest zalecany do leczenia pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 11 wytycznych klinicznych (polskie, europejskie, brytyjskie, włoską, francuską, amerykańską, australijską i kanadyjską) zalecających stosowanie schematu MPT w I linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji i/lub wysokich dawek cytostatyków, w tym osób starszych (wyszczególniono w polskiej, brytyjskich, francuskiej i włoskiej). Dodatkowo NCCN podkreśliła znaczenie profilaktyki zakrzepicy żył głębokich podczas stosowania MPT.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) w leczeniu I rzutu nielezonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wie ka Brytania, 2011	Bortezomib i talidomid w I linii leczenia szpiczaka mnogiego.	<p><u>Zalecenia:</u> Talidomid w skojarzeniu ze środkiem a kiliującym i kortykosteroidem jest rekomendowany jako I linia leczenia szpiczaka mnogiego, gdy wysoko dawkowa chemioterapia z przeszczepieniem szpiku kostnego nie jest wskazana.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Talidomid w skojarzeniu ze środkiem a kiliującym i kortykosteroidem wykazuje większą efektywność kliniczną, biorąc pod uwagę wzrost wskaźnika całkowitego przeżycia, w porównaniu do leczenia MP w przedmiotowym wskazaniu.</p> <p>Talidomid w skojarzeniu ze środkiem a kiliującym i kortykosteroidem został uznany za kosztowo efektywny w I linii leczenia w przedmiotowym wskazaniu.</p> <p>ICER dla MPT vs MP wahał się między 9,17 £/QALY (producent bortezomibu) do 23,38£/QALY (producent talidomidu).</p>

Scottish Medical Consortium (SMC), Wie ka Brytania, 2009	Talidomid Pharmion w terapii pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim > 65 r.ż. lub nie kwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii.	<u>Zalecenia:</u> Talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem jest rekomendowany jako I linia leczenia u pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim w wieku > 65 lat lub niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii. <u>Uzasadnienie:</u> MPT vs MP wykazuje pozytywny efekt kliniczny w odniesieniu do czasu przeżycia, wydłużając go o 1,43 roku. ICUR w scenariuszu podstawowym wyniósł 17,847£/QALY (pacjenci przyjmowali po średnio 7 cykli leczenia).
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2009	Wniosek o rozszerzenie zastosowania talidomidu w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim.	<u>Zalecenia:</u> Talidomid jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych we wskazaniu leczenie I linii nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikujących się do HDC/SCT. <u>Uzasadnienie:</u> porównaniu do terapii MP, MPT wykazuje nadrzędność pod względem skuteczności i podrzędność w zakresie bezpieczeństwa. ICER wynosi między 15,000\$ a 45,000/QALY.
Haute Autorite de Sante (HAS), Francja, 2008	Talidomid Pharmion w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim > 65 r.ż. lub nie kwalifikujących się do wysoko dawkowej chemioterapii.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości zaleca włączenie talidomidu na listę leków refundowanych do stosowania w szpitalach oraz innych instytucjach publicznych w podanym wskazaniu <u>Uzasadnienie:</u> Talidomid stosowany w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wykazuje znaczące (poziom II) korzyści w odniesieniu do skuteczności w porównaniu z MP w przedmiotowym wskazaniu.

Odnaleziono 4 rekomendacje zalecające finansowanie ze środków publicznych substancji czynnej talidomid w przedmiotowym wskazaniu (brytyjską, szkocką, australijską i francuską).

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 47. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące talidomidu w leczeniu I rzutu nielezonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej- podsumowanie [opracowanie własne].

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PGSz, 2012	+			-
		IHiT	+			Chorzy starsi i w gorszym stanie ogólnym
	Europa	Grupa ekspertów, 2012	+			-
		ESMO, 2010	+			-
	Wielka Brytania	BCSH i UKMF, 2012	+			-
		IMWG, 2009	+			W szczególności pacjenci > 65 r.ż.
	Włochy	Grupa ekspertów, 2012	+			Pacjenci > 65 r.ż.
	Francja	Prescrire, 2008	+			W szczególności pacjenci >65 r.ż.
	USA	NCCN, 2013	+			-
Kanada	CCO, 2012	+			-	
Australia	MSAG, 2011	+			U starszych pacjentów ≥ 75 lat rozważa się redukcję dawki talidomidu i melfalanu	
Rekomendacje refundacyjne	Wielka Brytania	NICE, 2011	+			MPT vs MP jest technologią skuteczniejszą i kosztowo efektywną.
	Szkocja	SMC 2009	+			MPT vs MP jest technologią skuteczniejszą klinicznie.
	Australia	PBAC, 2009		+		MPT vs MP jest technologią skuteczniejszą klinicznie, ale z gorszym profilem bezpieczeństwa oraz akceptowalnym współczynnikiem kosztów efektywności. Ograniczenie dotyczy niemożliwości zastosowania leku u kobiet w ciąży.
	Francja	HAS, 2008	+			MPT vs MP jest technologią skuteczniejszą klinicznie.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA [wg wniosku o objęcie refundacją].

Państwo	Opis warunków	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost
Belgia		■	■		
Bulgaria		■	■		
Czechy					
Dania					
Francja		■	■		
Niemcy					
Włochy		■	■		
Hiszpania		■	■		
Portugalia		■	■		
Węgry					
Irlandia					
Włochy		■	■		
Hiszpania		■	■		
Portugalia		■	■		
Węgry					
Irlandia					
Włochy		■	■		
Hiszpania		■	■		
Portugalia		■	■		
Węgry					
Irlandia					
Włochy		■	■		
Hiszpania		■	■		
Portugalia		■	■		
Węgry					
Irlandia					
Włochy		■	■		
Hiszpania		■	■		
Portugalia		■	■		
Węgry					
Irlandia					
Włochy		■	■		
Hiszpania		■	■		
Portugalia		■	■		
Węgry					
Irlandia					

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Thalidomide Celgene 50 mg, 28 szt. jest finansowany w [REDAKTOWANE] krajach UE i EFTA (na [REDAKTOWANE], dla których przekazano informacje). Niniejszy lek jest [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*⁸ (w tabeli zaznaczono pogrubioną czcionką).

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 49. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem do leczenia pierwszego rzutu nielezonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	„Talidomid jest podstawowym, nowym lekiem stosowanym szeroko w leczeniu szpiczaka plazmatycko-komórkowego zarówno u chorych kwalifikujących się do chemioterapii w dużych dawkach wspomaganą przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych jak i u chorych niekwalifikujących się do takiej procedury. W skojarzeniu z melfalanem bądź cyklofosfamidem jest to standard leczenia indukującego remisję choroby.”	Nie podano.	„Uważam, że talidomid powinien być nadal finansowany ze środków publicznych z uwagi na dużą skuteczność i przystępną dotychczas cenę tego leku.”
[REDAKTOWANE]	program chemioterapii MPT „jest obecnie zalecany przez Polska Grupę Szpiczakową jako optymalny program leczenia I linii u chorych niekwalifikujących się do autotransplantacji komórek krwiotwórczych.” „Program MPT jest również zalecany w tej grupie chorych przez ESMO oraz NCCN (obok programów zawierających zamiast talidomidu – bortezomib lub lenalidomid.”	„Nie znajduję merytorycznych argumentów przeciwnych.”	„Talidomid powinien być dostępny zgodnie z wymienionym wskazaniem, w ramach finansowania ze środków publicznych.”
[REDAKTOWANE]	„Chemioterapia talidomidem w połączeniu z melfalanem i prednizonem (schemat MPT) jest od wielu lat standardową metodą leczenia pierwszego rzutu nielezonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.”	„Ministerstwo Zdrowia powinno zagwarantować, że rejestracja tego leku nie spowoduje że dotychczas stosowane preparaty talidomidu będą mogły być nadal stosowane w Polsce. Rejestracja tego leku może spowodować że inne preparaty talidomidu, obecnie stosowane na import docelowy, nie będą dostępne, co znacząco zwiększy i tak bardzo wysokie koszty leczenia szpiczaka mnogiego. Z podobną sytuacją mamy obecnie do czynienia z lekiem przeciwgrzybiczym Fungizon i lekami przeciwgrzybiczymi nowszych generacji.”	„Uważam, że lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych tylko wówczas jeśli nie będzie droższy niż stosowane obecnie jego odpowiedniki”.

Ekspersi kliniczni zgodnie uważają, że substancja czynna talidomid powinna być (nadal) finansowana ze środków publicznych. Tylko 1 ekspert zaznaczył, że produkt leczniczy Thalidomide Celgene powinien być refundowany, jedynie w sytuacji, gdy nie będzie droższy od stosowanych obecnie odpowiedników.

⁸ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

Zwrócono uwagę na fakt, iż leczenie oparte na talidomidzie jest standardem leczenia szpiczaka mnogiego, w tym I linii u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia (lub ≥ 65 lat) oraz terapią zalecaną przez polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie dotyczy.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie objęcia refundacją produktu leczniczego: Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), kod EAN: 5909990652976 w ramach chemioterapii w zarejestrowanym wskazaniu (tj. Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem przeznaczony jest do leczenia pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej).

Aktualnie talidomid jest finansowany w ramach chemioterapii (katalog świadczeń dodatkowych) jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy **w trybie importu docelowego** dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów

Problem zdrowotny

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) to złośliwy nowotwór hematologiczny (ok. 14%). W Europie **roczna zapadalność** wynosi ok. **4,5-5,9/100 000**. Celem I linii leczenia jest uzyskanie całkowitej lub częściowej remisji choroby. Blisko połowa chorych wykazuje oporność na leczenie inicjujące, a ci którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę trwania choroby wykazują narastającą oporność.

Alternatywne technologie medyczne

W I linii leczenia szpiczaka mnogiego komparatorami dla MPT są schematy **MP** oraz **MPB** (technologie refundowane, zalecane przez wytyczne kliniczne i ekspertów).

Skuteczność kliniczna

Celem AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania MPT w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej w porównaniu z MP oraz MPB. Do analizy włączono 8 badań klinicznych z randomizacją, z których 7 porównywało schematy MPT i MP (porównanie bezpośrednie) a 1 – MPB i MP (porównanie pośrednie). Wyniki poszczególnych badań skumulowano w postaci metaanaliz.

Ocena skuteczności w oparciu o [redacted] wykazała w grupie MPT w porównaniu z MP istotne statystycznie: zmniejszenie **ryzyka zgonu** o [redacted], zmniejszenie **ryzyka progresji choroby** o [redacted] występującą CR.

Ocena skuteczności w oparciu o [redacted] wykazała w grupie MPT w porównaniu z MP istotną statystycznie: [redacted] redukcję **ryzyka zgonu**, [redacted] redukcję **ryzyka progresji choroby**, dłuższy **czas do progresji choroby**, odpowiadający [redacted] redukcji ryzyka względnego. Natomiast w grupie MPT w porównaniu do MP, wykazano krótsze **przeżycie po progresji choroby**, [redacted] zwiększeniu ryzyka względnego.

Wyniki porównania pośredniego skuteczności stosowania schematów MPT i MPB wykazały porównywalne przeżycie całkowite oraz czas do progresji choroby w obu grupach, jednak wyniki nie były istotne statystycznie.

W odniesieniu do jakości życia, **w przypadku porównania MPT vs MP, większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie MPT w porównaniu do MP nie powodowała obniżenia jakości życia chorych.** [redacted]

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie terapii skojarzonej talidomidu z melfalanem i prednizonem było związane z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy leczonej MP. Metaanaliza w oparciu o [REDACTED] wykazała, iż dodanie talidomidu do standardowej terapii MP istotnie statystycznie zwiększało częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia i obniżenie dawkowania leku wszystkich stopni, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych łącznie 3/4 stopnia, neutropenii, senności/zmęczenia/zawrotów głowy 3/4 stopnia oraz ZN niehematologicznych łącznie 3/4 stopnia.

Natomiast metaanaliza w oparciu o [REDACTED] wykazała istotnie statystycznie częstsze występowania w grupie MPT: ZN łącznie 3/4 stopnia, ZN powodujących przerwanie leczenia i obniżenie dawkowania leków wszystkich stopni, neutropenii 3/4 stopnia, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych łącznie 3/4 stopnia, neuropatii obwodowej 3/4 stopnia oraz senności/zmęczenia/zawrotów głowy 3/4 stopnia.

Zidentyfikowane zdarzenia niepożądane były zbieżne z ChPL Thalidomide Celgene, wg której najczęściej ($\geq 1/10$) występowały: neutropenia, leukopenia, anemia, limfopenia, trombocytopenia, neuropatia obwodowa, drżenie, zawroty głowy, parestezja, zaburzenie czucia, senność, zaparcia, obrzęk obwodowy.

Metaanalizy w oparciu o badania [REDACTED] wykazały, że w grupie MPT istotnie statystycznie częściej niż w grupie MPB występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia niezależnie od stopnia toksyczności oraz neutropenia 3/4 stopnia.

U pacjentów leczonych talidomidem, poza znanym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, występuje podwyższone ryzyko wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Talidomid jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem AE wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej stosowania talidomidu (Thalidomide Celgene) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPT) w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, w porównaniu ze stosowaniem MP oraz dodatkowo z MPB. Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów oraz analizę efektywności kosztów dla porównania MPT vs MP w dożywotnim horyzoncie czasowym oraz analizę minimalizacji kosztów dla porównania MPT vs MPB. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Wyniki analizy dla porównania MPT vs MP

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy dla porównania MPT vs MPB

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W BIA wnioskodawcy oceniono wpływ stosowania MPT i MP w I linii leczenia szpiczaka mnogiego u chorych w wieku ≥ 65 lat lub chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. Przyjęto perspektywę NFZ w 2 letnim horyzoncie czasowym (tj. 2013 r. i 2014 r.). W scenariuszu istniejącym założono finansowanie talidomidu w ramach importu docelowego (produkty lecznicze niedopuszczone do obrotu w Polsce), a w scenariuszu nowym – finansowanie produktu leczniczego Thalidomide Celgene® w ramach katalogu chemioterapii. Podmiot odpowiedzialny wniósł

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie zgłoszono uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 11 pozytywnych wytycznych klinicznych (polskie, europejskie, brytyjskie, włoską, francuską, amerykańską, australijską i kanadyjską) zalecających stosowanie schematu MPT w I linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji i/lub wysokich dawek cytostatyków, w tym osób starszych (wyszczególniono w polskiej, brytyjskich, francuskiej i włoskiej), a także 4 pozytywne rekomendacje zalecające finansowanie ze środków publicznych substancji czynnej talidomid w przedmiotowym wskazaniu (brytyjską, szkocką, australijską i francuską).

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

13. Źródła

Piśmiennictwo

- AHRQ 2005** Agency for Healthcare Research and Quality. Relative efficacy of oral cancer therapy for Medicare beneficiaries versus currently covered therapy: part 4, thalidomide for multiple myeloma. AHRQ, 2005.
- AE** ██████████ et al., Analiza ekonomiczna. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████, lipiec 2012
- AKL** ██████████ et al., Analiza kliniczna. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████, czerwiec 2012
- AR** ██████████ et al., Analiza racjonalizacyjna. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████, lipiec 2012.
- BCSH, 2012** **UKMP** Bird J. et al., British Committee for Standards in Haematology in conjunction with the UK Myeloma Forum (UKMF). Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. January 2012 http://www.bcshguidelines.com/documents/MYELOMA_Mngmt_GUIDELINE_REVISION_Sept_2010.pdf (ostatni dostęp 24.10.2012 r.)
- Beksac 2011** Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, Ozdogu H, Aydogdu I, Konuk N, Sucak G, Kaygusuz I, Karakus S, Kaya E, Ali R, Gulbas Z, Ozet G, Goker H, Undar L. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. Eur J Haematol. 2011;86(1):16-22.
- BIA** ██████████ et al., Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████, lipiec 2012
- Carrier 2011** Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2011;9(4):653-63.
- CCO 2010** Hicks L.K. et al., Thalidomide in multiple myeloma. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2010 Jan 20. Program In Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 6-21. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=63148> (ostatni dostęp 24.10.2012 r.)
- CCO 2012** Chen C. et al., Cancer Care Ontario. Lenalidomide in Multiple Myeloma. Guideline Recommendations. Report Date: May 30, 2012 <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=137817> (ostatni dostęp 24.10.2012 r.)
- CCOHTA 2004** Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Thalidomide for the treatment of multiple myeloma. CCOHTA, 2004.
- ChPL Encorton** Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg z dnia 15.11.2007 http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf (ostatni dostęp 03.08.2012 r.).
- ChPL Thalidomide Celgene** Charakterystyka Produktu Leczniczego Thalidomide Celgene 50 mg kapsułki twarde, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf (ostatni dostęp 24.10.2012 r.)
- Delforge 2011** Delforge M, Terpos E, Richardson PG, Shpilberg O, Khuageva NK, Schlag R, Dimopoulos MA, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Samoilova OS, Mateos MV, Magen-Nativ H, Goldschmidt H, Esseltine DL, Ricci DS, Liu K, Deraedt W, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Fewer bone disease events, improvement in bone remodeling, and evidence of bone healing with bortezomib plus melphalan-prednisone vs. melphalan-prednisone in the phase III VISTA trial in multiple myeloma. Eur J Haematol. 2011 May;86(5):372-84.
- Delforge 2012** Delforge M, Dhawan R, Robinson D Jr, Meunier J, Regnault A, Esseltine DL, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG, San Miguel JF. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial. Eur J Haematol. 2012 Apr 3. doi: 10.1111/j.1600-0609.2012.01788.x.
- Dimopoulos 2009** Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kastritis E, Kropff M, Petrucci MT, Delforge M, Alexeeva J, Schots R, Masszi T, Mateos MV, Deraedt W, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately

- impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6086-93.
- Dimopoulos 2011** Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Palumbo A, Wu KL, Esseltine DL, Liu K, Deraedt W, Cakana A, Van De Velde H, San Miguel JF. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study. *Eur J Haematol.* 2011 Jan;86(1):23-31.
- Doss 2011** Doss S, Hay N, Sutcliffe F. NICE guidance on bortezomib and thalidomide for first-line treatment of multiple myeloma. *The lancet oncology* 2011;12(9):837-8.
- ESMO 2010** Harousseau JL., et al., Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v155–v157, 2010, http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v155.full.pdf+html (ostatni dostęp 24.10.2012 r.)
- Facon 2007** Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillerme G, Chaletix C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H; Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet.* 2007;370(9594):1209-18.
- FAR 2009** All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report. Thalidomide (Thalido-mide Pharmion®). February 2009.
- Fayers 2011** Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksaç M, Bringhen S, Mary JY, Gimsing P, Termorshuizen F, Haznedar R, Caravita T, Moreau P, Turesson I, Musto P, Benboubker L, Schaafsma M, Sonneveld P, Facon T; Nordic Myeloma Study Group; Italian Multiple Myeloma Network; Turkish Myeloma Study Group; Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; Intergroupe Francophone du Myélome; European Myeloma Network. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood.* 2011;118(5):1239-47.
- FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007
- Grupa ekspertów 2012** Barosi G. et al., SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma, *Ann Hematol* (2012) 91:875–888, <http://www.springerlink.com/content/kk324815612p1602/fulltext.pdf>, (ostatni dostęp 24.10.2012 r.)
- Grupa ekspertów, 2012** Ludwig H., et al. European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies: Update Following Recent Congresses. *The Oncologist* 2012;17:592–606 <http://epub.theoncologist.com/i/67633/45> (ostatni dostęp 24.10.2012 r.)
- Harousseau 2010** Harousseau JL, Palumbo A, Richardson PG, Schlag R, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Kentos A, Cavo M, Golenkov A, Komarnicki M, Mateos MV, Esseltine DL, Cakana A, Liu K, Deraedt W, van de Velde H, San Miguel JF. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. *Blood.* 2010 Nov 11;116(19):3743-50.
- HAS 2008** Haute Autorité de santé. Opinon 16 July 2008. THALIDOMIDE PHARMION 50mg hard capsules CIP code : (572 677-6), http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/thalidomide_pharmion_ct_5573.pdf, (ostatni dostęp 25.10.2012 r.)
- Hicks 2008** Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, Walker IR, Herst JA, Meyer RM, Imrie K; Hematology Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(5):442-52.
- Hulin 2009** Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, Dib M, Guillerme G, Salles B, Eschard JP, Lenain P, Casassus P, Azais I, Decaux O, Garderet L, Mathiot C, Fontan J, Lafon I, Virion JM, Moreau P. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3664-70.
- IHiT** Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Rekomendowane schematy terapeutyczne w rozpoznaniu szpiczaka plazmocytoowego, <http://www.ihit.waw.pl/rekomendowane-schematy-terapeutyczne-530.html> (ostatni dostęp 30.10.2012 r.)
- IMWG 2009** Palumbo A., et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of

- multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* (2009), 1–15 http://myeloma.org/pdfs/IMWG_guidelines_ineligible.pdf (ostatni dostęp 24.10.2012 r.)
- Kapoor 2011** Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, Mikhael JR, Roy V, Kyle RA, Greipp PR, Kumar S, Mandrekar SJ. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia*. 2011;25(4):689-96.
- KRN** Raport na podstawie danych Centrum Onkologii – Krajowy Rejestr Nowotworów <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (data dostępu 24.10.2012 r.)
- Kumar 2011** Kumar A, Hozo I, Wheatley K, Djulbegovic B. Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. *Am J Hematol*. 2011;86(1):18-24.
- Mateos 2010** Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel JF. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2259-66.
- MSAG 2011** Quach H., Prince M. (koord). et al. Medical Scientific Advisory Group (MSAG) to the Myeloma Foundation of Australia. Clinical Practice Guideline MULTIPLE MYELOMA. <http://www.myeloma.org.au/LinkClick.aspx?fileticket=5TdcjoGc278%3D&tabid=150&mid=575> (ostatni dostęp 23.10.2012 r.)
- NCCN 2013** Anderson K.C. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma Version 1.2013 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf (ostatni dostęp 30.10.2012 r.)
- NICE 2011** National Institute for Health and Clinical Excellence. Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma. Technology appraisal guidance 228. Issue date: July 2011 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13515/55420/55420.pdf>, (ostatni dostęp 25.10.2012 r.)
- obwieszczenie MZ – 28.06.2012 r.** Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. Wykaz refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_leki_28062012.pdf (ostatni dostęp 24.10.2012 r.)
- obwieszczenie MZ – 28.08.2012 r.** Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/listalekow_obwieszczeniev_201208281829.pdf (ostatni dostęp 24.10.2012 r.)
- Obwieszczenie URPL** Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Leczniczych z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/6/akt.pdf (ostatni dostęp 19.10.2012 r.)
- Palumbo 2006** Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, Cangialosi C, Grasso M, Rossini F, Galli M, Catalano L, Zamagni E, Petrucci MT, De Stefano V, Ceccarelli M, Ambrosini MT, Avonto I, Falco P, Ciccone G, Liberati AM, Musto P, Boccadoro M; Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9513):825-31.
- Palumbo 2008** Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, Montanaro M, Ria R, Capaldi A, Zambello R, Benevolo G, Derudas D, Dore F, Cavallo F, Gay F, Falco P, Ciccone G, Musto P, Cavo M, Boccadoro M. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3107-14.
- PBAC 2009** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, Thalidomide, capsule, 50 mg Thalidomide Pharmion®, March 2009, [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F22E12C6DE5A15ADCA2575D8001F43C6/\\$File/Thalidomide%20CELGENE%20PSD%206-2%202009-03%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F22E12C6DE5A15ADCA2575D8001F43C6/$File/Thalidomide%20CELGENE%20PSD%206-2%202009-03%20FINAL.pdf), (ostatni dostęp 30.10.2012 r.)
- PGSz 2009** Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego. *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40, Nr 3, str. 753-782

PGSz 2010	Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznania i leczenia szpiczaka plazmocytozy w roku 2010, Jurczyszyn A, Skotnicki AB. (red) Szpiczak mnogi kompleksowa diagnostyka i terapia, Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Kraków 2010, str. 173-181 http://szpiczak.org/lang/hematologia/ksiazki/pdf/szpiczak_mnogi_t1_new.pdf (ostatni dostęp 19.10.2012 r.)
PGSz 2012	Dmoszyńska A., et la. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy na rok 2012, Acta Haematologica Polonica; 43 (1):7-47
Picot 2011	Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2011;15(41):1-204.
Prescrire 2009	Prescrire International. Treatment of multiple myeloma 2009 update. December 2009/vol 19 No 104: 263-266 (Translated from Rev Prescrire July 2009; 29 (309):519-522) http://english.prescrire.org/en/Summary.aspx (ostatni dostęp 24.10.2012 r.)
Prescrire 2012	Thalidomide and lenalidomide: overview of the French pharmacovigilance database. Mainly neurological disorders associated with thalidomide. Prescrire International. March 2012: 21 (125): 72
PUO 2009	Dmoszyńska. A., Szpiczak plazmocytozy i inne dyskrazje plazmocytozy. Nowotwory układów krwiotwórczego i limfoidalnego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2009 http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/ (ostatni dostęp 24.10.2012 r.)
REMS	THALOMID (thalidomide). Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (S.T.E.P.S.). http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM222649.pdf [dostęp 20.10.2012]
Richardson 2011	Richardson P, Schlag R, Khuageva N, Dimopoulos M, Shpilberg O, Kropff M, Vekemans MC, Petrucci MT, Rossiev V, Hou J, Robak T, Mateos MV, Anderson K, Esseltine DL, Cakana A, Liu K, Deraedt W, van de Velde H, San Miguel JF. Characterization of haematological parameters with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in newly diagnosed myeloma, with evaluation of long-term outcomes and risk of thromboembolic events with use of erythropoiesis-stimulating agents: analysis of the VISTA trial. Br J Haematol. 2011 Apr;153(2):212-21.
Sacchi 2011	Sacchi S, Marcheselli R, Lazzaro A, Morabito F, Fragasso A, Di Renzo N, Balleari E, Neri S, Quarta G, Ferrara R, Vigliotti ML, Polimeno G, Musto P, Consoli U, Zoboli A, Buda G, Pastorini A, Masini L. A randomized trial with melphalan and prednisone versus melphalan and prednisone plus thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. Leuk Lymphoma. 2011;52(10):1942-8.
San Miguel 2008	San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med. 2008 Aug 28;359(9):906-17.
SMC 2008	Scottish Medicines Consortium. Thalidomide (Thalidomide Pharmion®). December 2008.
SMC 2009	Scottish Medicines Consortium, Assessment of thalidomide, 50mg hard capsule (Thalidomide Pharmion®)No. (525/08), January 2009, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/thalidomide_Thalidomide_Pharmion_FINAL_DEC_08_for_website.pdf (ostatni dostęp 30.10.2012 r.)
Spicka 2011	Spicka I, Mateos MV, Redman K, Dimopoulos MA, Richardson PG. An overview of the VISTA trial: newly diagnosed, untreated patients with multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation. Immunotherapy. 2011 Sep;3(9):1033-40.
Strona AOTM	Strona internetowa Agencji Oceny Technologii Medycznych http://www.aotm.gov.pl/index.php (ostatni dostęp 19.10.2012 r.)
Strona EMA	Strona internetowa European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/ (ostatni dostęp 19.10.2012 r.)
Strona NFZ	Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia http://nfz.gov.pl/new/index.php (ostatni dostęp 26.10.2012 r.)
Strona URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://bip.urpl.gov.pl/ (ostatni dostęp 22.10.2012 r.)
Szczeklik 2011	Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytozy. Szczeklik A. (red.) Choroby wewnętrzne 2011. Stan

		wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, wyd. 3, str. 1625-1630
URPL 2011		Komunikat DDL/2011/02 z dnia 18.04.2011. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3011/original/Thalidomid_VTE_DL_Final.pdf?1330003437 [dostęp 20.10.2012]
URPL 2012		Komunikat w sprawie zamieszczania ostrzeżenia o teratogennym działaniu leku na opakowaniach zewnętrznych i w ulótkach dla pacjentów z dnia 04.11.2008 http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1133/original/komunikat_leki_p-wskazane_w_ci_y.pdf [dostęp 20.10.2012]
Uzupełnienie		██████████ et al., UZUPEŁNIENIE. Nr sprawy: R12071050. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████, wrzesień 2012
Van Agthoven 2004		Van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, Uyl-de Groot CA, van der Holt B, Lokhorst HM, Sonneveld P. A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study. Eur J Cancer 2004;40(8):1159–69.
Verelst 2011		Verelst SG, Termorshuizen F, Uyl-de Groot CA, Schaafsma MR, Ammerlaan AH, Wittebol S, Sinnige HA, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst HM, Sonneveld P, Wijermans PW; Dutch-Belgium Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). Effect of thalidomide with melphalan and prednisone on health-related quality of life (HRQoL) in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis in a randomized trial. Ann Hematol. 2011;90(12):1427-39.
Waage 2010		Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, Dahl IM, Forsberg K, Gulbrandsen N, Haukås E, Hjertner O, Hjorth M, Karlsson T, Knudsen LM, Nielsen JL, Linder O, Mellqvist UH, Nesthus I, Rolke J, Strandberg M, Sørbø JH, Wisløff F, Juliusson G, Turesson I; Nordic Myeloma Study Group. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. Blood. 2010;116(9):1405-12.
Wang 2011		Wang L, Cui J, Liu L, Sheng Z. Postrelapse survival rate correlates with first-line treatment strategy with thalidomide in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. Hematol Oncol. 2011 Dec 20. doi: 10.1002/hon.1025.
Wijermans 2010		Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst H, Sonneveld P; Dutch-Belgium Cooperative Group HOVON. Phase III study of the value of Thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. J Clin Oncol. 2010;28(19):3160-6.
wniosek o objęcie refundacją		Wniosek o objęcie refundacją, o ustalenie ceny, o wykreślenie z wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobu medycznego dotyczący produktu leczniczego Thalidomide Celgene
Zarządzenie NFZ 43/2012/DGL		Zarządzenie Nr 43/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
Zarządzenie NFZ 61/2012/DGL		Zarządzenie Nr 61/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
Zarządzenie NFZ 81/2011/DSOZ		Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ et al., Analiza problemu decyzyjnego. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████, czerwiec 2012;
- Zal. 2. ██████████ et al., Analiza kliniczna. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████, czerwiec 2012;
- Zal. 3. ██████████ et al., Analiza ekonomiczna. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████, lipiec 2012;
- Zal. 4. ██████████ et al., Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████, lipiec 2012;
- Zal. 5. ██████████ et al., Analiza racjonalizacyjna. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████, lipiec 2012.
- Zal. 6. ██████████ et al., UZUPEŁNIENIE. Nr sprawy: R12071050. Talidomid (Thalidomide Celgene®) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem w I linii leczenia szpiczaka mnogiego. ██████████, wrzesień 2012.
- Zal. 7. Strategie wyszukiwania badań klinicznych wg AOTM
- Zal. 8. Ocena badań klinicznych w skali Jadad włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy wg AOTM