

Daratumumab (Darzalex[®]) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2017

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel analizy.....	11
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	13
3 Perspektywa i horyzont czasowy.....	14
4 Technika analityczna	15
4.1 Metody.....	15
4.2 Populacje docelowe	16
4.3 Opis modelu	16
4.3.1 Podejście do modelowania krzywych przeżycia	17
4.3.1 Leczenie.....	19
4.3.1.1 Czas trwania leczenia (Przed progresją).....	19
4.3.1.2 Kolejne leczenie (Po progresji, Podczas leczenia)	19
4.3.2 Uzasadnienie dla struktury modelu	19
4.3.3 Pomiary wyników modelu.....	20
4.4 Dane wejściowe.....	20
4.4.1 Skuteczność leczenia.....	21
4.4.1.1 Dostosowywanie rozkładów parametrycznych do danych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia.....	21
4.4.1.2 Przeżycie wolne od progresji.....	21
4.4.1.2.1 [REDACTED].....	21
4.4.1.2.2 [REDACTED].....	22
4.4.1.3 Całkowite przeżycie	23
4.4.1.3.1 [REDACTED].....	23
4.4.1.3.2 [REDACTED].....	25
4.4.1.3.3 Prawdopodobieństwo zgonu podczas stanu PFS.....	28
4.4.2 Czas do zakończenia leczenia.....	28
4.4.2.1.1 [REDACTED].....	28
4.4.2.1.2 [REDACTED].....	29
4.4.3 Dane wejściowe dotyczące bezpieczeństwa.....	29
4.4.4 Ocena wyników zdrowotnych	31
4.4.5 Dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych.....	33
4.4.5.1 Koszty leków.....	34
4.4.5.2 Intensywność dawki.....	35
4.4.5.3 Koszt podania leków.....	36
4.4.5.4 Koszty monitorowania	36

4.4.5.4.1	Monitorowanie w programie lekowym	36
4.4.5.4.2	Standardowe monitorowanie przed progresją	37
4.4.5.4.3	Standardowe monitorowanie po progresji	38
4.4.5.5	Koszty BSC	39
4.4.5.6	Koszty kolejnych linii leczenia	40
4.4.5.7	Koszty opieki końca życia	43
4.4.5.8	Koszty leczenia działań niepożądanych	43
4.4.6	Dyskontowanie	44
4.4.7	Podsumowanie założeń i parametrów modelu	44
4.5	Walidacja modelu	48
4.5.1.1	Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	48
4.5.1.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	49
4.6	Analiza wrażliwości	52
4.6.1.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	52
4.6.1.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	56
4.7	Analiza progowa	57
5	Wyniki analizy - ██████████	58
5.1	Wariant ██████	58
5.1.1	Analiza podstawowa	58
5.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	59
5.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	60
5.1.4	Analiza progowa	62
5.2	Wariant ██████	64
5.2.1	Analiza podstawowa	64
5.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	65
5.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	66
5.2.4	Analiza progowa	67
6	Wyniki analizy - ██████████	70
6.1	Wariant ██████	70
6.1.1	Analiza podstawowa	70
6.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	71
6.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	72
6.1.4	Analiza progowa	74
6.2	Wariant ██████	76
6.2.1	Analiza podstawowa	76
6.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	77
6.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	78
6.2.4	Analiza progowa	79
7	Ograniczenia	82

8	Dyskusja	84
9	Wyniki końcowe	87
10	Podsumowanie i wnioski końcowe	90
11	Aneks	91
11.1	Treść ankiety	91
11.2	Analiza danych dotyczących użyteczności z badania CASTOR	109
11.3	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	110
11.4	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	113
11.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.	121
12	Spis rysunków	124
13	Spis tabel	125
14	Piśmiennictwo	128

Wykaz skrótów i akronimów

1PL	populacja pacjentów po pierwszej linii leczenia (ang. <i>1-prior line</i>)
2-3PL	populacja pacjentów po drugiej lub trzeciej linii leczenia (ang. <i>2-or-3-prior line, 2,3PL</i>)
AIC	kryterium Informacyjnego Akaike (ang. <i>Akaike information criterion</i>)
AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjnego (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BOR	bortezomib
BSA	powierzchnia ciała pacjentów (ang. <i>body surface area</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CSR	badanie kliniczne (ang. <i>clinical study report</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
DARA	Daratumumab
DEX	deksametazon (ang. <i>dexamethasone</i>)
DoT	czas trwania leczenia (ang. <i>duration of treatment</i>)
DVd	Schemat leczenia daratumumab + bortezomib (Velcade®) + deksametazon
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment
EQ-5D	Kwestionariusz grupy EuroQol (ang. <i>European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire</i>)
EQ-5D-5L	pięciopoziomowa wersja kwestionariusza grupy EuroQol (ang. <i>EQ-5D-Five Levels</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IPD	indywidualne dane pacjenta (ang. <i>individual patient data</i>)
ISS	Międzynarodowy system określania stadium choroby (ang. <i>International Staging System</i>)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IV	dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
KM	Kaplan-Meier
LY	rok życia (ang. <i>life-year</i>)
MM	szpiczak mnogi/pazmocytowy (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MR	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance</i>)
MZ	Minister Zdrowia
N/A	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)

PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PI	inhibitor proteasomu (ang. <i>proteasome inhibitor</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison</i>)
PPS	PPS – przeżycie po progresji (ang. <i>post-progression survival</i>)
PO	doustnie (łac. <i>per os</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analyses</i>)
PSM	ang. <i>partitioned survival model</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDI	Średnia względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensities</i>)
RPSFT	<i>rank-preserving structural failure time</i>
RRMM	nawrotowy lub oporny na leczenie szpiczka mnogi (ang. <i>relapsed or refractory multiple myeloma</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SC	podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SLR	Systematyczny przegląd literatury (ang. <i>systematic literature review</i>)
TA	ocena technologii medycznej (ang. <i>technology appraisal</i>)
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to discontinuation</i>)
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
US	Stany Zjednoczone (ang. <i>United States</i>)
DVd	Schemat leczenia bortezomib (Velcade®) + deksametazon

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania daratumumabu (Darzalex®, DARA) w skojarzeniu z bortezomibem (BOR) i deksametazonem (ang. *dexamethasone*, DEX) w porównaniu z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (ang. *multiple myeloma*, MM) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Do wnioskowanego programu kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy ze szpiczakiem plazmocytozy, u których spełnione

-
-

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę [REDACTED]. Model jest skróconym kalkulem wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego Evidera, a następnie został zaadaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów, koszty zakupu, podania i monitorowania choroby, schemat dalszego leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia.

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolny od progresji) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3. i 4. stopnia) oraz użyteczności (użyteczność chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w stanie bez progresji i w stanie progresji choroby) pochodzące z oceny populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym III fazy CASTOR. Populacja chorych w badaniu jest szersza od wnioskowanej - do badania włączono chorych z nawrotowym/i lub opornym szpiczakiem mnogim po co najmniej jednej linii leczenia. [REDACTED]

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono wykorzystując model typu PSM (ang. *partitioned survival model*). W analizie podstawowej uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, a w ramach analizy wrażliwości dodatkowo perspektywę wspólną NFZ i pacjenta. Szacowano wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła 64 lata).

W modelu przyjęto 30-letni horyzont czasowy, który ze względu na charakter schorzenia odpowiada dożywniemu horyzontowi czasowemu (mediana wieku pacjentów: 64 lata). Długość cyklu wynosi 1 tydzień. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Wyniki analizy podstawowej uwzględniono w Analizie wpływu na budżet. Subpopulacje pacjentów uwzględnione w niniejszej analizie wraz z odpowiadającymi im subpopulacjom w analizie wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

Analiza ekonomiczna	Analiza wpływu na budżet

Wyniki analizy podstawowej uwzględniono w Analizie wpływu na budżet. [redacted] uwzględnionej w Analizie wpływu na budżet, a populacja pacjentów [redacted] leczenia odpowiada [redacted] (patrz Analiza wpływu na budżet).

Uwzględnione koszty dla dwóch subpopulacji związane z leczeniem w [redacted] chorych ze szpiczakiem mnogim oparto na danych dotyczących zużycia zasobów, opracowanych przez [redacted] w części dotyczącej dalszego leczenia) ekspertów klinicznych oraz na obowiązujących wycenach procedur medycznych – Zarządzenia NFZ i cenach leków wraz z poziomem finansowania - komunikaty DGL za ostatni miesiąc oraz Obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2017 r., a także danych pochodzących z opublikowanych analiz weryfikacyjnych we wskazaniu: nawrotowy lub oporny na leczenie szpiczak mnogi (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna, Panabinostat Analiza weryfikacyjna). Podejście odpowiada rzeczywistym kosztom ponoszonym przez płatnika i jest zgodne z praktyką weryfikacji raportów przez Analityków AOTMiT.

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 134 514 PLN/QALY.

Wyniki

Poniżej przedstawiono wyniki analizy z perspektywy NFZ [redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, likely clinical trial results or patient data, which has been completely obscured by black bars.]

Wnioski

Daratumumab przynosi chorym istotne korzyści kliniczne w postaci wydłużenia życia w pełnym zdrowiu o 4,79 lat w przypadku stosowania [Redacted] oraz o 4,07 lat w przypadku stosowania [Redacted]

[Redacted text block, likely a continuation of the conclusions or a summary statement, which has been completely obscured by black bars.]

Konsekwencją braku danych klinicznych dla bendamustyny, na podstawie których byłoby możliwe porównanie kliniczne, jest brak możliwości porównania ekonomicznego i wykazania kosztowej efektywności względem tego komparatora w populacji chorych [REDACTED]. Należy jednak oczekiwać, że wskazywany przez Prezesa URPL niekorzystny profil bezpieczeństwa bendamustyny będzie czynnikiem zmniejszającym zastosowanie tej substancji czynnej w praktyce klinicznej. Istotnym ograniczeniem dla uwzględnienia bendamustyny jako komparatora był również brak zarejestrowanych wskazań dla nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy (tj. w drugiej i kolejnych liniach leczenia PCM) w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a także brak randomizowanych badań klinicznych w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy w porównaniu z innym aktywnym leczeniem, brak uwzględnienia przez NICE w procesie oceny terapii DARA+BOR+DEX oraz wykazanie przez NICE [REDACTED] w leczeniu pacjentów z opornym lub nawracającym szpiczakiem mnogim. Brak porównania z bendamustyną nie stanowi więc istotnego ograniczenia analizy.

Biorąc pod uwagę fakt, że [REDACTED]

[REDACTED] Wynika to z nowego mechanizmu działania daratumumabu. Poprzez specyficzne oddziaływanie na komórki szpiczakowe CD38+ daratumumab jest w stanie indukować śmierć tych komórek poprzez różne mechanizmy immunologiczne i apoptozę, dzięki czemu przynosi znaczne korzyści kliniczne u chorych ze szpiczakiem plazmocytozy.

Zapewnienie dostępu do terapii o nowym mechanizmie działania i udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia w pełnym zdrowiu oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w docelowej populacji chorych, wpisuje się w ciągle aktualne priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania daratumumabu (Darzalex®, DARA) w skojarzeniu z bortezomibem (BOR) i deksametazonem (ang. *dexamethasone*, DEX) w porównaniu z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (ang. *multiple myeloma*, MM) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównania się z bendamustyną nie jest możliwe wykazanie wpływu na budżet względem tego dodatkowego komparatora w populacji chorych po [REDACTED] leczenia. Należy jednak oczekiwać, że wskazywany przez Prezesa URPL niekorzystny profil bezpieczeństwa bendamustyny będzie czynnikiem zmniejszającym znacznie tej substancji czynnej w praktyce klinicznej (URPL 2017). Poniżej przedstawiono w punktach podsumowanie ograniczeń bendamustyny jako komparatora dla terapii daratumumabem:

- alerty bezpieczeństwa wskazujące na zwiększoną śmiertelność (URPL),
- brak zarejestrowanych wskazań dla nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy (tj. w drugiej i kolejnych liniach leczenia PCM) w Charakterystyce Produktu Leczniczego (BEN ChPL),
- brak badań RCT w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy w porównaniu z innym aktywnym leczeniem (niepotwierdzona skuteczność; badania RCT w PCM dla bendamustyny albo dotyczą 1 linii leczenia, albo porównania różnych dawek bendamustyny, patrz Analiza kliniczna),
- brak uwzględnienia przez NICE w procesie oceny terapii DARA+BOR+DEX (ID933),
- porównanie pośrednie przeprowadzone przez NICE wykazało [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (NICE ID933, patrz Analiza problemu decyzyjnego).

Brak porównania z bendamustyną nie stanowi ograniczenia analizy i wnioskowania o kosztowej efektywności daratumumabu.

Do wnioskowanego programu kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012). Zgodnie z aktualnymi

wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza Problemu Decyzyjnego).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	
interwencja (I)	daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
komparator (C)	bortezomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) perspektywa wspólna NFZ i pacjenta (w ramach analizy wrażliwości)
horyzont czasowy	30 lat (dożywotni)
parametry	skuteczność i zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> • na podstawie badań klinicznych użyteczność stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> • na podstawie badania klinicznego oraz przeglądu systematycznego koszty: <ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty medyczne ustalone w ramach badania ankietowego i z opublikowanych analiz weryfikacyjnych
wyniki (O)	koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY) koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

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

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej oraz ceny, [REDACTED]
[REDACTED] dla daratumumabu
opisano w rozdz. 3.2.2 Analizy problemu decyzyjnego.

3 Perspektywa i horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

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

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu randomizowanym III fazy CASTOR porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DARA+ BOR+ DEX vs BOR+ DEX wynosiła 64 lata, Palumbo 2016), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Wnioskowe jest stosowanie daratumumabu w ramach programu lekowego i brak współpłacenia przez chorego, tym samym spodziewana jest tożsamości wyników dla perspektywy płatnika oraz perspektywy połączonej. Nie mniej, nie wszystkie leki stosowane w leczeniu chorych ze szpiczakiem są refundowane (chory ponosi część kosztów deksametazonu, dalszego leczenia, monitorowania choroby, najlepszej terapii wspomagającej i leczenia zdarzeń niepożądanych), stąd w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.

W niniejszej ocenie zastosowano dożywotni horyzont czasowy (30 lat) w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów w naturalnym przebiegu MM. Ponadto, ze względu na fakt, iż badaniem wynikiem jest przeżycie, horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby wychwycić długoterminowe efekty kliniczne i ekonomiczne lekoopornego nawracającego szpiczaka mnogiego, stanowiącego nieuleczalną chorobę wymagającą leczenia do końca życia.

Mediana wieku chorych w randomizowanym badaniu III fazy CASTOR porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DARA+ BOR+ DEX vs BOR+ DEX wynosiła 64 lata (Palumbo 2016). Zgodnie z danymi literaturowymi zachorowania na szpiczaka występują rzadko u osób poniżej 60 r.ż. – 5% (<2% przed 40. r.ż.; Szczeklik 2016), a mediana wieku chorych wynosi 72 lata (PGSz 2017, ESMO 2017). W związku z tym wybrano 30-letni horyzont czasowy. Można przyjąć, że model odpowiada horyzontowi dożywotniemu. Długość cyklu zaimplementowana w modelu wynosiła 1 tydzień.

4 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów-efektywności.

4.1 Metody

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę [REDAKTOWANE]. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego Evidera, a następnie został zaadaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów, koszty zakupu, podania i monitorowania choroby, schemat dalszego leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia.

W modelu wykorzystano wyniki randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego CASTOR, które przeprowadzono w ramach programu rozwoju klinicznego we wskazaniu nawrotowego lub nawrotowego i opornego MM przez firmę [REDAKTOWANE] Palumbo 2016, CSR CASTOR – dane nieopublikowane), w zakresie twardych punktów końcowych, tj. przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS). Z uwagi na wysoką skuteczność daratumumabu, okres badania CASTOR nie był wystarczający do wychwycenia mediany przeżycia (mediana okresu obserwacji uwzględnionych w modelu wynosiła 19,4 miesiąca). W związku z powyższym wyniki badania ekstrapolowano poza horyzont czasowy badania klinicznego z zastosowaniem technik modelowania.

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem [REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów oraz oszacowania kosztów terapii w ramieniu daratumumabu i komparatora, kolejnych etapów terapii (dalszego leczenia), leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki końca życia. Dodatkowo, wartości użyteczności uzyskane w badaniu CASTOR przeliczono z wykorzystaniem polskich zestawów użyteczności.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących użyteczności, zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury

modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

4.2 Populacje docelowe

Populacja docelowa z programu lekowego odpowiada populacji z badania klinicznego CASTOR porównującego DARA+BOR+DEX vs BOR+DEX wśród pacjentów z nawracającym lekoopornym szpiczakiem mnogim.

W analizie uwzględniono:

-
-
-

Wyniki przedstawiono (patrz odpowiednio rozdz.5 i 6).

Populację ITT (*Overall*) zakwalifikowaną do badania CASTOR stanowili pacjenci z nawracającym lekoopornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali uprzednio przynajmniej jedną linię leczenia i u których odnotowano przynajmniej częściową odpowiedź na jedną lub więcej wcześniejszych terapii.

4.3 Opis modelu

Model umożliwia uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy schemat DARA+ BOR+ DEX (daratumumab + bortezomib + deksametazon) jest kosztowo-efektywny w stosunku do schematu BOR+DEX (bortezomib + deksametazon) stosowanym w lekoopornym nawracającym szpiczaku mnogim po uprzednim zastosowaniu jednej lub większej liczby linii leczenia. Pacjenci z nawracającym lekoopornym szpiczakiem mnogim wymagają dożywotniego leczenia, a ponadto podczas jego trwania otrzymają prawdopodobnie wiele linii leczenia. W związku z tym istotne są koszty i wyniki związane ze stosowaniem licznych linii leczenia. Szczegółowe modelowanie każdej linii leczenia skutkuje multiplikowaniem koniecznych parametrów i założeń, ponieważ każda sekwencja leczenia jest unikalna. Wiąże się to z gromadzeniem licznych źródeł danych dotyczących różnych linii leczenia, ale w badaniach nie są zazwyczaj raportowane wyniki z uwzględnieniem otrzymywanej wcześniej terapii, więc niezbędne było przyjęcie uproszczających założeń, co do zagregowanej informacji dotyczącej sposobu leczenia po progresji.

W modelu zamiast indywidualnej symulacji na poziomie pacjenta, wybrano podejście kohortowe, co podyktowane było niewystarczającą liczbą zgonów w badaniu klinicznym, szczególnie w przypadku daratumumabu, który wykazał trend w kierunku istotnej korzyści w zakresie przeżycia.

Do śledzenia pacjentów z nawracającym lekoopornym szpiczakiem mnogim przez kolejne linie, aż do zgonu wybrano strukturę modelu przejść o 3 stanach zdrowia powszechnie

akceptowaną w HTA. Trzy modelowane stany zdrowia to: stan przed progresją, po progresji i zgon. Aby zapewnić odpowiednie modelowanie kosztów związanych z leczeniem niezbędne było ciągłe śledzenie statusu leczenia w stanie przed progresją i po progresji:

- bez progresji:
 - w trakcie leczenia;
 - poza leczeniem;
- po progresji:
 - w trakcie kolejnego leczenia;
 - poza leczeniem/podczas opieki paliatywnej;
- zgon.

Model przygotowano w programie Microsoft Excel, korzystając ze strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*), z zastosowaniem 3 stanów, w ramach której obszar pod krzywymi przeżycia wykorzystywany jest do obliczenia skumulowanych lat życia i QALY.

Model został oparty na danych z zakresu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, które pochodzą z randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego III fazy CASTOR.

Różnica pomiędzy polami pod krzywą OS i PFS jest równoważna z czasem spędzonym w stanie progresji choroby. W ramach tego podejścia nie są wymagane prawdopodobieństwa przejścia, a zastosowanie cykli modelu jest stosowane jedynie w przypadku uwzględnienia dyskontowania. Czas zdarzeń klinicznych nie jest ograniczony określoną wcześniej długością cyklu.

Pacjenci kwalifikujący się do leczenia wchodzi do modelu, rozpoczynają leczenie. Pacjenci, z progresją choroby, którzy nie zmarli podczas pierwszej modelowanej linii leczenia przechodzą do stanu zdrowia po progresji i mogą otrzymywać kolejne terapie. Pacjenci mogą umrzeć w dowolnym momencie w modelu.

Do każdego stanu zdrowia przypisano koszty. Użyteczności zastosowano zgodnie ze statusem progresji choroby oraz rodzajem otrzymywanego leczenia. Jako że progresja modelu następuje cykl po cyklu, dane dotyczące kosztów i użyteczności zsumowano odpowiednio dla ramienia interwencji i komparatora, co umożliwiło obliczenie różnic w kosztach i efektywności po ukończeniu modelu dla ramienia DARA+BOR+DEX i BOR+DEX.

4.3.1 Podejście do modelowania krzywych przeżycia

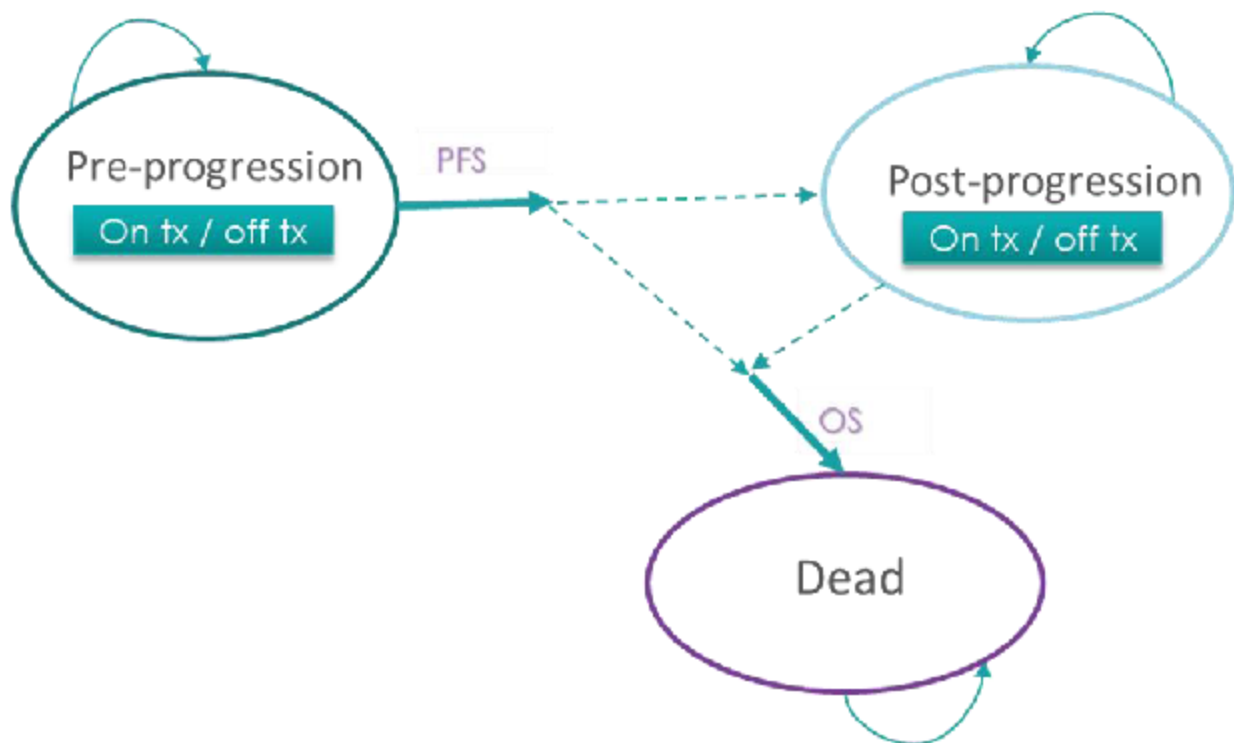
Obserwowana jest tendencja do niepełnego uchwycenia OS w badaniach klinicznych. Ma to szczególnie znaczenie w przypadku daratumumabu, który wykazał trend w kierunku istotnej korzyści przeżycia, a więc, do prowadzenia do niewielu zgonów wychwyconych w badaniu CASTOR. Ze względu na istniejący problem niepewności w modelowaniu OS oraz niewystarczające dane dotyczące korzyści w zakresie OS związanych z kolejnymi terapiami zdecydowano o prognozowaniu OS za pomocą modelu *survival partition*.

W podejściu tym stosowane są krzywe PFS i OS specyficzne dla leczenia oraz niezależne dla komparatora. W podejściu tym nie są liczone bezpośrednie przejścia między stanami, ale dokonywany jest podział populacji na grupy. Metoda wymaga, aby w każdym momencie

odsetek pacjentów znajdujący się pod krzywą PFS znajdował się w stanie zdrowia przed progresją, odsetek pacjentów nad krzywą OS w stanie zgonu, a pozostali pacjenci w stanie po progresji. Ponadto w modelu wychwytywane są odsetki pacjentów będących w trakcie leczenia i nieleczonych w każdym stanie zdrowia, przy użyciu tego samego podejścia: pacjenci poniżej krzywej czasu do przerwania leczenia (TTD) są w trakcie leczenia, a odsetek pacjentów pomiędzy krzywymi TTD i PFS musi znajdować się w stanie przed progresją oraz być nieleczonych. Podobnie w stanie po progresji odsetek pacjentów przyjmujących kolejne leczenie wychwytywany jest na podstawie modelowania odsetka pacjentów rozpoczynających kolejne leczenie po progresji (pacjenci nie umierają w PFS obliczanym przy użyciu innych podejść), a przerwanie kolejnego leczenia zachodzi z powodu zgonu lub innych przyczyn.

W modelu *survival partition* skuteczność leczenia w odniesieniu do PFS nie wpływa bezpośrednio na OS. Dodatkowo skuteczność kolejnych terapii jest zawarta w danych dotyczących OS, podczas gdy ich koszt należy oszacować (dla terapii stosowanych w dalszej kolejności po komparatorach z modelu).

Ryc. 1. Struktura modelu *Survival Partition*.



Linie przerywane reprezentują fakt, że przejścia między stanami zdrowia nie są bezpośrednio śledzone, zamiast tego odsetki pacjentów w każdym stanie zdrowia liczone są z wykorzystaniem podejścia *Survival Partition* w każdym punkcie czasowym.

OS = całkowite przeżycie; PFS = przeżycie wolne od progresji.

4.3.1 Leczenie

4.3.1.1 Czas trwania leczenia (Przed progresją)

Krzywe TTD włączono do wszystkich schematów leczenia, aby uwzględnić fakt, że pacjenci mogą przerwać leczenie ze względu na przyczyny niezwiązane z progresją, takie jak nietolerowane zdarzenia niepożądane (AE). TTD modelowano niezależnie od PFS, ponieważ przyczyny rezygnacji z leczenia nie musiały być związane ze skutecznością leczenia.

4.3.1.2 Kolejne leczenie (Po progresji, Podczas leczenia)

Pacjenci ze szpiczakiem mnogim otrzymują wiele linii leczenia, w związku z czym kolejne terapie reprezentują istotny element kosztów i korzyści zdrowotnych. Modelowanie kolejnych terapii stanowi krytyczny aspekt oceny kosztów-efektywności. Wybór i skuteczność leczenia w kolejnych liniach może zależeć od wybranych terapii i skuteczności w poprzednich liniach leczenia. Zależność ta generuje znaczące wyzwanie pod kątem modelowania, jako że niewiele jest danych dostępnych z badań klinicznych dotyczących:

- liczby kolejnych linii leczenia,
- terapii zastosowanych w kolejnych liniach,
- czasu trwania kolejnych terapii,
- skuteczności klinicznej kolejnych linii leczenia, szczególnie w kontekście wcześniejszej historii leczenia.

Brak tych podstawowych informacji do szczegółowego modelowania kolejnych linii leczenia zdeterminował wykorzystanie uproszczonego podejścia w celu włączenia ich wpływu w ewaluacji. W modelu, pacjenci przerywający pierwsze modelowane leczenie mogą kontynuować w kolejnej terapii składającej się z koszyka potencjalnych opcji terapeutycznych. Szczegóły dotyczące określenia opcji terapeutycznych w modelu przedstawiono w Rozdziale 4.4.5.6.

4.3.2 Uzasadnienie dla struktury modelu

Model ekonomiczny przygotowano w oparciu o następujące założenia:

- **Ścieżki kliniczne i terapeutyczne:** Ścieżki kliniczne i terapeutyczne dla nawracającego lekoopornego szpiczaka mnogiego wybrano tak, aby zapewnić wychwycenie w modelu kluczowych aspektów choroby i praktyk klinicznych. Kluczowe aspekty kliniczne wpływające zarówno na wyniki kliniczne i decyzje dotyczące leczenia obejmowały czas trwania PFS, OS i leczenia oraz opcje terapeutyczne w kolejnych liniach. Eksperti kliniczni na etapie tworzenia modelu dostarczyli dane wejściowe dotyczące stosowanej ścieżki klinicznej w celu zapewnienia, że odzwierciedlała kluczowe aspekty obecnej praktyki klinicznej.
- **Dane z badania CASTOR:** Dokonano analizy badania CASTOR (Palumbo 2016), aby zapewnić, że w modelu odzwierciedlone były kluczowe punkty końcowe z badania oraz, że uchwycono w nim unikalną wartość daratumumabu w tym schemacie. Punkty końcowe z badania były spójne z kluczowymi aspektami klinicznymi badania

zidentyfikowanymi w przeglądzie ścieżki klinicznej i terapeutycznej. Znacząca skuteczność daratumumabu w zakresie PFS stanowiła główny czynnik w procesie wyboru podejścia modelowania. Przy tak niespotykanej poprawie PFS oraz istotnej poprawie OS konieczny był wybór podejścia modelowania zapewniający elastyczność w sposobie szacowania długoterminowego przeżycia.

- **Dane pochodzące od ekspertów klinicznych i z zakresu ekonomiki zdrowia:** Eksperti dokonali rekomendacji w zakresie podejść modelowania, długości horyzontu czasowego modelu oraz ewaluacji użyteczności dla populacji ITT z badania.
- **Wnioski HTA i opublikowane badania:** Przeprowadzono dokładny przegląd oraz krytyczną ocenę wniosków HTA dotyczących lekoopomego nawracającego szpiczaka mnogiego (anglojęzyczne wnioskowania do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), Scottish Medicines Consortium (SMC), Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Zorginstituut Nederland (ZIN) i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)). Przegląd ujawnił, że podejście PSM stanowiło powszechne podejście do modelowania w tym wskazaniu. Ponadto przeprowadzono systematyczny przegląd literatury w celu zidentyfikowania opublikowanych ocen ekonomicznych. Główne wyniki odzwierciedlały te zidentyfikowane w przeglądzie wniosków HTA - modele przejścia stanów zdrowia (jak w przypadku modelu *survival partition*) były w ogromnym stopniu preferowane, przy uwzględnieniu zmiennych stopni złożoności uchwyconych w warunkach lekoopomego, nawracającego szpiczaka mnogiego.
- **Dane wejściowe pochodzące od firm współdziałających [REDAKTOWANE]:** Aby zapewnić, że podejście modelowania uwzględniało potrzeby i aktualne trendy lokalnych organów odpowiedzialnych za decyzje refundacyjne, podczas powstawania modelu korzystano z konsultacji [REDAKTOWANE] (Op Cos).

Podejście *survival partition*, które wykorzystano już w poprzednich raportach HTA (NICE TA427, pCODR 10029, Niwolumab Analiza weryfikacyjna) jest rekomendowane ze względu na jego względną prostotę, akceptację jako podejścia stosowanego we wskazaniach onkologicznych, użycie dostępnych danych i możliwość uchwycenia unikalnego mechanizmu działania daratumumabu.

4.3.3 Pomiary wyników modelu

Wyniki modelu obejmują całkowite i inkrementalne koszty i wyniki zdrowotne wyrażone jako lata życia (LY) i zyskane lata życia uwarunkowane jego jakością (QALY). W związku z tym w modelu można zastosować analizę kosztów-efektywności obliczając inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER) jako koszty inkrementalne na inkrementalne zyskane lata życia, jak również analizę kosztów-użyteczności obliczając inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) jako inkrementalne koszty na inkrementalny zyskany QALY.

4.4 Dane wejściowe

Na dane wejściowe składają się dane dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa, użyteczności i dane kosztowe; ich streszczenie przedstawiono w następujących rozdziałach.

4.4.1 Skuteczność leczenia

W niniejszym rozdziale podsumowano metody i dane wejściowe wykorzystane do symulacji czasu, jaki pacjenci spędzają w każdym stanie zdrowia modelu, co ostatecznie generuje zagregowane koszty, LY i QALY.

4.4.1.1 Dostosowywanie rozkładów parametrycznych do danych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia

Podczas modelowania OS i PFS testowano 6 rozkładów parametrycznych i danych dotyczących przerwania leczenia, zgodnie z rekomendacjami NICE Decision Support Unit w zakresie ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia (NICE Decision Support Unit).

Biorąc pod uwagę długość obserwacji w badaniu CASTOR i brak danych w horyzoncie dożywočním uznano, że przy wyborze krzywych należy zwrócić szczególną uwagę na wiarygodność kliniczną tak, aby długoterminowe prognozy OS nie wskazywały na ryzyko przeszacowania. Proces wyboru krzywych pod kątem trafności klinicznej jest szczególnie ważny dla parametru OS [REDACTED] daratumumab, gdzie spodziewane wyniki dotyczące przeżycia mogą sięgać wielu lat.

4.4.1.2 Przeżycie wolne od progresji

Wyniki PFS prognozowano poza horyzontem badania z wykorzystaniem statystycznej dokładności dopasowania oraz jego klinicznej wiarygodności. Wyniki PFS nie mają bezpośredniego wpływu na przeżycie, ale stanowią istotny czynnik determinujący jakość życia (wyższa wartość użyteczności w stanie bez progresji choroby).

Wartości AIC i BIC dla poszczególnych rozkładów w zależności od badanej populacji przedstawiono w Arkuszu kalkulacyjnym Excel (odpowiednio: zakładka Parameter Estimates oraz Clinical Inputs).

W doborze krzywych do analiz wrażliwości kierowano się dokładnością dopasowania oraz wiarygodnością danych długoterminowych. Ze względu na brak krzywych Kaplana-Meiera dla PFS, dokładność dopasowania rozkładów oceniano jedynie przy pomocy kryteriów AIC i BIC. Dla OS posłużono się dodatkowo metodą graficznego dopasowania krzywej do danych surowych. Oceniano również medianę przeżycia wynikającą z rozważanych krzywych.

4.4.1.2.1 [REDACTED]

W przypadku populacji [REDACTED] statystycznie najlepsze dopasowanie dla PFS zapewniał rozkład log-logistyczny dla BOR+DEX (niewiele większą przewagą wykazał się rozkład Weibulla) i rozkład wykładniczy dla DARA+BOR+DEX (patrz tabela poniżej). Następne w kolejności dopasowania były rozkłady Gompertza i Weibulla.

W analizie populacji pacjentów stosujących z [REDACTED] do modelowania PFS wybrano krzywe Weibulla, która generuje wyniki na najbardziej wiarygodnym klinicznie poziomie. Dla ramienia DARA+BOR+DEX osiągnięto medianę PFS na poziomie [REDACTED]

W analizie wrażliwości testowano rozkład log-logistyczny, który był najlepiej dopasowany pod względem kryteriów AIC i BIC w ramienia BOR+DEX (Tab. 3).

Tab. 2. Ocena dopasowania parametrycznego dla PFS w badaniu CASTOR - s

Analizowany rozkład	Vd		DVd	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	257,042	262,497	207,885	213,493
Log-normalny	261,123	266,578	209,012	214,620
Log-logistyczny	256,299	261,753	208,089	213,697
Wykładniczy	271,364	274,091	206,932	209,736
Uogólniony gamma	258,372	266,554	209,794	218,206
Gompertza	263,706	269,160	208,515	214,123

AIC – Kryterium Informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criteria*); BIC – Bayesowskie Kryterium Informacyjne (ang. *Akaike Information Criteria*); DVd – daratumumab + bortezomib + deksametazon (ang. *daratumumab + bortezomib + dexamethasone*); PFS – przeżycie bez progresji (ang. *progression-free survival*); Vd – bortezomib + deksametazon (ang. *bortezomib + dexamethasone*)

Tab. 3. Wybrane w analizie rozkłady PFS -

Wariant	Rozkład		Uzasadnienie
	Vd	DVd	
Analiza podstawowa	Weibulla	Weibulla	dobrze dopasowanie wg kryteriów AIC i BIC; realistyczna mediana PFS dla DVd
Analizy wrażliwości	log-logistyczny	Weibulla	najlepsze dopasowanie wg kryteriów AIC i BIC
	log-logistyczny	log-logistyczny	dobrze dopasowanie wg kryteriów AIC i BIC

4.4.1.2.2 Populacja

W przypadku populacji statystycznie najlepsze dopasowanie dla PFS zapewniał rozkład Weibulla dla BOR+DEX i wykładniczy dla DARA+BOR+DEX (w drugiej kolejności najlepiej dopasowany był rozkład Weibulla).

Mediana PFS oszacowana rozkładem Weibulla i wykładniczym w ramieniu DARA+BOR+DEX była prawie identyczna stąd dla spójności między ramionami, wykorzystano w obu ramionach rozkład Weibulla. Otrzymany wynik jest wiarygodny klinicznie.

W analizie wrażliwości testowano rozkład wykładniczy oraz uogólniony gamma, ze względu na dobre dopasowania pod względem kryteriów AIC i BIC (Tab. 5).

Tab. 4. Ocena dopasowania parametrycznego dla PFS w badaniu CASTOR -

Analizowany rozkład	Vd		DVd	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Analiza populacji pacjentów				

	Vd		DVd	
Weibulla	477,633	482,960	432,386	437,732
Log-normalny	487,803	493,130	439,225	444,570
Log-logistyczny	487,041	492,367	434,181	439,526
Wykładniczy	483,587	486,251	430,953	433,625
Uogólniony gamma	478,535	486,526	434,158	442,177
Gompertza	476,743	482,069	432,402	437,748

AIC – Kryterium Informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criteria*); BIC – Bayesowskie Kryterium Informacyjne (ang. *Akaike Information Criteria*); DVd – daratumumab + bortezomib + deksametazon (ang. *daratumumab + bortezomib + dexamethasone*); PFS – przeżycie bez progresji (ang. *progression-free survival*); Vd – bortezomib + deksametazon (ang. *bortezomib + dexamethasone*)

Tab. 5. Wybrane w analizie rozkłady PFS - ██████████

Wariant	Rozkład		Uzasadnienie
	Vd	DVd	
Analiza podstawowa	Weibulla	Weibulla	dobre dopasowanie wg kryteriów AIC i BIC; spójność wyboru rozkładów między ramionami
Analizy wrażliwości	Weibulla	wykładniczy	najlepsze dopasowanie wg kryteriów AIC i BIC
	uogólniony gamma	Weibulla	dobre dopasowanie wg kryteriów AIC i BIC

4.4.1.3 Całkowite przeżycie

4.4.1.3.1 ██████████

Analizując dane ██████████ na podstawie wykresów (Ryc. 2, Ryc. 3) oraz dane dotyczące median OS wymodelowanych na podstawie poszczególnych rozkładów obserwowano dużą zmienność w długości dalszego życia.

Wybierając typ rozkładu analizowano dopasowanie krzywych dla BOR+DEX i DARA+BOR+DEX oraz dane z rejestru 2513 chorych ze szpiczakiem z Czech, na podstawie których, mediana OS wyniosła 47 mies. od momentu rozpoczęcia pierwszej linii leczenia i 27,2 miesi. od momentu rozpoczęcia leczenia drugiej linii. Zgodnie z danymi z rejestru 46% chorych w leczeniu I linii otrzymywało bortezomib (Hajek 2016). Tym samym, wyniki z rejestru mogą stanowić przybliżenie długości życia chorych leczonych w pierwszej linii bortezomibem. Stąd w ramieniu BOR+DEX wybrano rozkład gamma, w którym wygenerowana medianę OS najbliższą danym z praktyki klinicznej. Na podstawie rozkładu gamma wygenerowano medianę OS na poziomie ██████████, i rozkład ten wybrano jako wariant podstawowy analizy.

W ramieniu DAR+BOR+DEX wybrano rozkład wykładniczy, który pomimo, że nie jest najlepiej dopasowany statystycznie rozkładem (Tab. 6) generuje najniższe (konserwatywne) mediany przeżycia.

W analizie wrażliwości testowano rozkład Weibulla oraz uogólniony gamma, ze względu na dobre dopasowania pod względem kryteriów AIC i BIC i realistyczną medianę przeżycia dla DAR+BOR+DEX (Tab. 7).

Tab. 6. Stopień dopasowania OS w badaniu CASTOR - ██████████

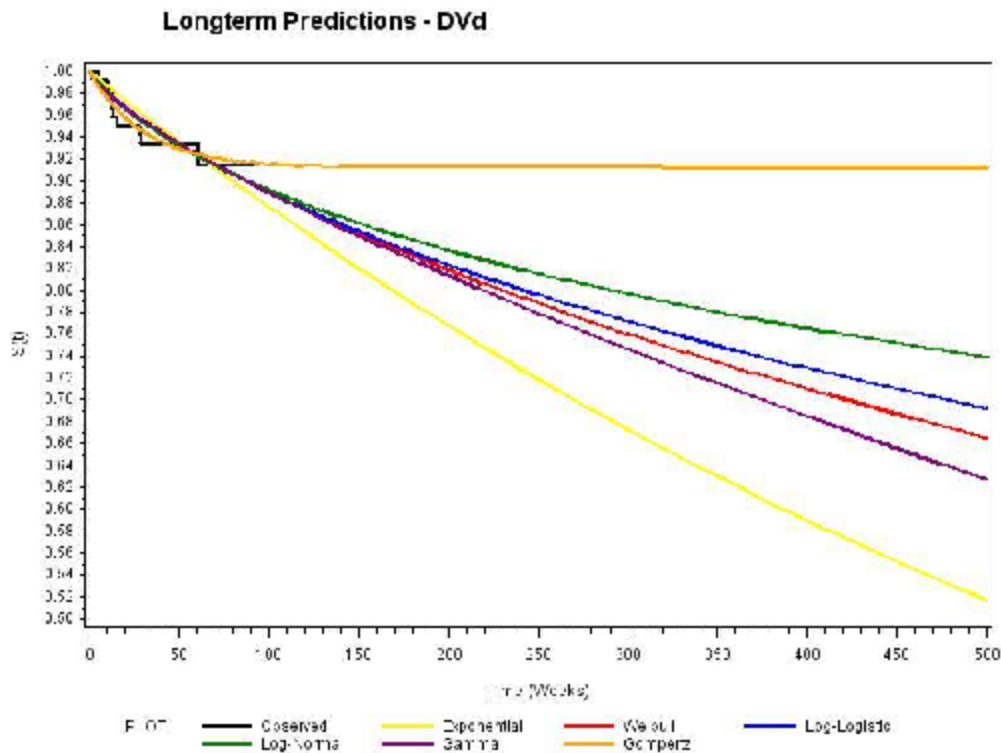
Analizowany rozkład	Vd	BIC	DVd	BIC
	AIC		AIC	
Weibulla	142,346	147,801	90,867	96,475
Log-normalny	142,074	147,529	89,785	95,393
Log-logistyczny	142,202	147,657	90,752	96,360
Wykładniczy	140,418	143,146	89,542	92,346
Uogólniony gamma	144,536	152,718	92,983	101,395
Gompertza	142,413	147,868	88,879	94,487

AIC – Kryterium Informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criteria*); BIC – Bayesowskie Kryterium Informacyjne (ang. *Akaike Information Criteria*); DVd – daratumumab + bortezomib + deksametazon (ang. *daratumumab + bortezomib + dexamethasone*); OS = przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); Vd – bortezomib + deksametazon (ang. *bortezomib + dexamethasone*).

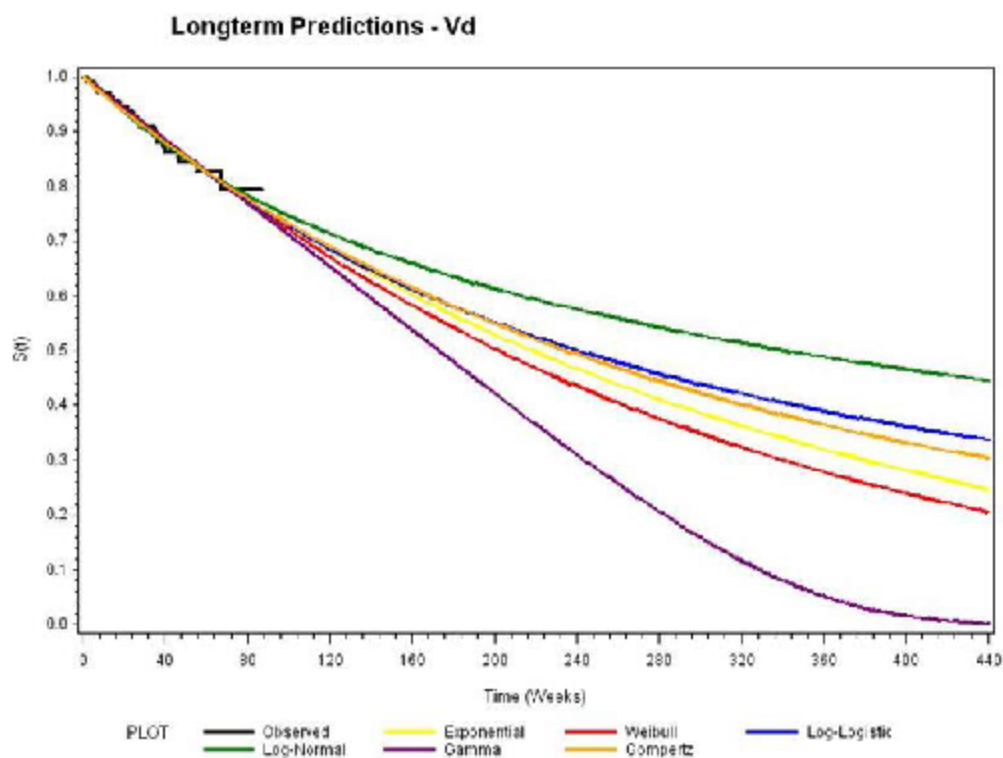
Tab. 7. Wybrane w analizie rozkłady OS - ██████████

Wariant	Rozkład		Uzasadnienie
	Vd	DVd	
Analiza podstawowa	uogólniony gamma	wykładniczy	dobre dopasowanie wg kryteriów AIC i BIC; realistyczna mediana przeżycia dla DVd i Vd
Analizy wrażliwości	uogólniony gamma	Weibulla	dobre dopasowanie wg kryteriów AIC i BIC; realistyczna mediana przeżycia dla DVd i Vd
	uogólniony gamma	uogólniony gamma	akceptowalny poziom dopasowania wg kryteriów AIC i BIC; realistyczna mediana przeżycia dla DVd i Vd

Ryc. 2. Długoterminowa prognoza dla DARA+BOR+DEX - ██████████



Ryc. 3. Długoterminowa prognoza dla BOR+DEX - ██████████



4.4.1.3.2 ██████████

Analizując dane o ██████████ obserwowano znacznie mniejszą zmienność długości dalszego życia niż w przypadku s ██████████, co wynika z mniejszej niepewności wyników (wykresy: Ryc. 4, Ryc. 5).

W przypadku populacji [REDAKTOWANE] statystycznie najlepsze dopasowanie dla OS zapewniał rozkład wykładniczy i log-logistyczny dla BOR+DEX i rozkład Gomperta oraz log-normalny dla DARA+BOR+DEX.

W kontekście długoterminowej wiarygodności klinicznej między dwoma zarówno rozkład Gomperta jak i log-logistyczne był związany z długimi przeżyciami w ramieniu DARA+BOR+DEX (mediana 112 miesięcy dla rozkładu log-logistyczne; [REDAKTOWANE] w ramieniu DARA+BOR+DEX dla rozkładu log-normalnego i nieoznaczona mediana OS dla rozkładu Gomperta).

Rozkład Weibulla był najbardziej konserwatywny przy akceptowalnym dopasowaniu rozkładu do danych z badania i został uznany za wariant podstawowy w modelowaniu wyników dla populacji ITT oraz dla ramienia DARA+BOR+DEX w subpopulacji chorych po [REDAKTOWANE]. W ramieniu BOR+DEX na podstawie dopasowania statystycznego przyjęto rozkład wykładniczy.

W ramach analizy wrażliwości testowano w ramieniu BOR+DEX rozkład Weibulla oraz log-logistyczny dla ramienia BOR+DEX (dobre dopasowanie wg kryteriów AIC i BIC, realistyczna mediana przeżycia; Tab. 9).

Tab. 8. Stopień dopasowania OS w badaniu CASTOR - [REDAKTOWANE]

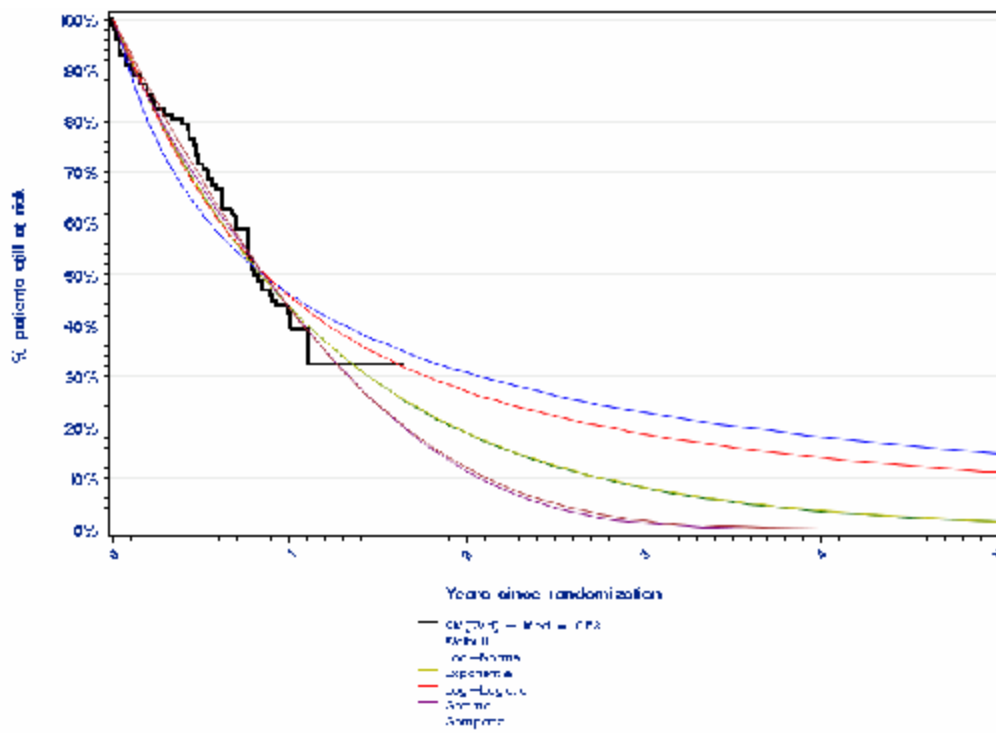
Analizowany rozkład	Vd		DVd	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	296,110	301,437	209,517	214,863
Log-normalny	294,482	299,809	208,084	213,430
Log-logistyczny	295,769	301,096	209,160	214,506
Wykładniczy	295,387	298,051	214,682	217,355
Uogólniony gamma	296,063	304,053	209,353	217,372
Gomperta	296,935	302,262	207,886	213,232

AIC – Kryterium Informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criteria*); BIC – Bayesowskie Kryterium Informacyjne (ang. *Akaike Information Criteria*); DVd – daratumumab + bortezomib + deksametazon (ang. *daratumumab + bortezomib + dexamethasone*); OS = przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); Vd – bortezomib + deksametazon (ang. *bortezomib + dexamethasone*).

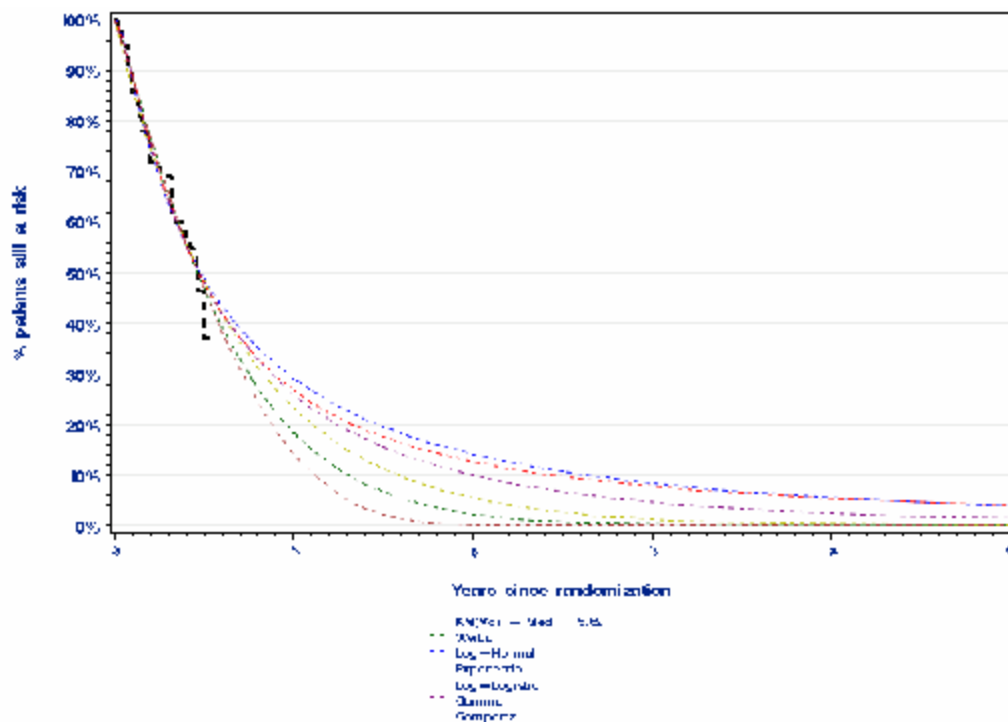
Tab. 9. Wybrane w analizie rozkłady OS - [REDAKTOWANE]

Wariant	Rozkład		Uzasadnienie
	Vd	DVd	
Analiza podstawowa	Wykładniczy	Weibulla	dobre dopasowanie wg kryteriów AIC i BIC; realistyczna mediana przeżycia
Analizy wrażliwości	Weibulla	Weibulla	dobre dopasowanie wg kryteriów AIC i BIC; realistyczna mediana przeżycia
	log-logistyczny	Weibulla	dobre dopasowanie wg kryteriów AIC i BIC; realistyczna mediana przeżycia

Ryc. 4. Długoterminowa prognoza dla DAR+BOR+DEX - [REDACTED]



Ryc. 5. Długoterminowa prognoza dla BOR+DEX - [REDACTED]



4.4.1.3.3 Prawdopodobieństwo zgonu podczas stanu PFS

Częstość progresji w każdym cyklu modelu śledzono, aby umożliwić monitorowanie pacjentów otrzymujących kolejne terapie i PFS. Ponieważ pacjenci mogą umrzeć bezpośrednio w stanie PFS, zgon podczas stanu PFS włączono do oszacowania częstości progresji. Częstość występowania progresji obliczono następująco:

$$(PFS_{\tau(n-1)} - PFS_{\tau(n)}) \text{ *współczynnik zgonu w stanie } PFS_{\tau(n-1)}$$

Dla każdego cyklu modelu dla pacjentów w stanach zdrowia PFS zastosowano stały współczynnik zgonu (10,8%) oszacowany na podstawie danych z badania CASTOR (pacjenci przyjmujący DARA+BOR+DEX i BOR+DEX). Założono, że prawdopodobieństwo zgonu w fazie PFS jest takie samo dla obu grup.

4.4.2 Czas do zakończenia leczenia

W modelu czas trwania leczenia modelowano niezależnie od skuteczności, mimo że parametry wejściowe krzywych PFS i TTD są naturalnie skorelowane. Aby uniknąć konfliktu w zakresie długoterminowej projekcji TTD i PFS w modelu obecne jest ograniczenie czasu trwania leczenia tak, aby nie przekraczał PFS, niezależnie od opcji projekcji wybranej dla PFS lub TTD. Krzywą TTD przypisano do każdego ramienia komparatora dopasowując krzywe parametryczne na podstawie indywidualnych danych pacjentów (IPD, ang. *individual patient data*) z badań CASTOR. Metoda ta wykorzystuje bardziej wszechstronne wykorzystanie danych z badania i skutkuje uzyskaniem TTD spójnych z danymi dotyczącymi skuteczności w zakresie PFS i OS.

Daratumumab jest podawany co tydzień przez pierwsze 9 tygodni, co 3 tyg. w tygodniach 10-24 i co 4 tyg. później aż do wystąpienia progresji choroby, toksyczności lub innych (DARA ChPL, Palumbo 2016). Wszyscy pacjenci otrzymywali do 8 cykli (21 dni w cyklu) bortezomibu. Szczegółowy opis schematów leczenia znajduje się w rozdz. 4.4.5.1.

Zgodnie z zapisami programu lekowego jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak co najmniej częściowej remisji po 4 cyklach leczenia. W analizie uwzględniono przerywanie terapii na podstawie krzywych parametrycznych dla danych z badania CASTOR. Brak jest odpowiednich danych dotyczących odsetka pacjentów z co najmniej częściową remisją po 4 cyklach leczenia daratumumabem, zetem rozważane kryterium wykluczenia nie jest uwzględnione w krzywych TTD, co stanowi podejście konserwatywne analizy.

4.4.2.1.1

Do modelowania czasu do zakończenia leczenia w subpopulacji chorych wykorzystano statystycznie najlepiej dopasowane krzywe dla schematów DARA+BOR+DEX i BOR+DEX. Rozkład wykładniczy stanowiła statystycznie najlepsze dopasowanie dla DARA+BOR+DEX zgodnie z wartościami AIC/BIC. Wszystkie rozkłady dopasowują się dobrze do danych dla schematu BOR+DEX z okresu trwania badania, przy czym zachowując jednorodność wybrano również rozkład wykładniczy. Dla schematu BOR+DEX zastosowano maksymalną długość leczenia, tak jak w badaniu CASTOR, tym samym wybór rozkładu nie ma istotnego wpływu na wyniki.

Tab. 10. Stopień dopasowania czasu do zakończenia leczenia w badaniu CASTOR - ██████████

Analizowany rozkład	Vd		DVd	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	212,610	218,029	235,161	240,719
Log-normalny	211,693	217,112	235,686	241,244
Log-logistyczny	211,812	217,232	235,223	240,781
Wykładniczy	215,397	218,106	233,281	236,060
Uogólniony gamma	213,593	221,722	237,105	245,443
Gompertza	215,038	220,457	235,171	240,729

AIC – Kryterium Informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criteria*); BIC – Bayesowskie Kryterium Informacyjne (ang. *Akaike Information Criteria*); DVd – daratumumab + bortezomib + deksametazon (ang. *daratumumab + bortezomib + dexamethasone*); OS = przeżywanie całkowite (ang. *overall survival*); Vd – bortezomib + deksametazon (ang. *bortezomib + dexamethasone*).

4.4.2.1.2 ██████████

Do modelowania czasu do zakończenia leczenia w ██████████ wykorzystano statystycznie najlepiej dopasowane krzywe dla schematów DARA+BOR+DEX i BOR+DEX. Rozkład wykładniczy stanowił statystycznie najlepsze dopasowanie dla obu ramion zgodnie z wartościami AIC/BIC. Podobnie jak w populacji chorych ██████████ dla schematu BOR+DEX zastosowano maksymalną długość leczenia ██████████, tak jak w badaniu CASTOR, tym samym wybór rozkładu nie ma istotnego wpływu na wyniki.

Tab. 11. Stopień dopasowania czasu do zakończenia leczenia w badaniu CASTOR - ██████████

Analizowany rozkład	Vd		DVd	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	307,471	312,681	466,218	471,468
Log-normalny	307,001	312,212	481,641	486,891
Log-logistyczny	307,488	312,699	472,200	477,450
Wykładniczy	306,639	309,244	464,222	466,847
Uogólniony gamma	308,776	316,591	465,279	473,154
Gompertza	307,952	313,163	464,937	470,187

AIC – Kryterium Informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criteria*); BIC – Bayesowskie Kryterium Informacyjne (ang. *Akaike Information Criteria*); DVd – daratumumab + bortezomib + deksametazon (ang. *daratumumab + bortezomib + dexamethasone*); OS = przeżywanie całkowite (ang. *overall survival*); Vd – bortezomib + deksametazon (ang. *bortezomib + dexamethasone*).

4.4.3 Dane wejściowe dotyczące bezpieczeństwa

W modelu wykorzystano skumulowane prawdopodobieństwo doświadczenia zdarzeń niepożądanych AE (ang. *adverse event*) podczas całego czasu trwania leczenia. Współczynniki częstości AE dostosowane o ekspozycję dostępne są na podstawie badania CASTOR. Celem analizy ekonomicznej jest wychwycenie wszystkich konsekwencji leczenia, natomiast współczynniki AE dostosowane o ekspozycję uwzględniają jedynie pierwsze

wystąpienie AE. Ich użycie oznaczałoby założenie, iż kolejne AE mają takie samo prawdopodobieństwo wystąpienia, jak pierwsze zdarzenie niepożądane. W modelu zastosowano prostsze podejście opierające się na skumulowanych prawdopodobieństwach wystąpienia AE podczas leczenia. Założono, że są one niezależne od PFS i czasu trwania leczenia. Koszty leczenia AE zastosowano w postaci jednej kwoty ryczałtowej na początku każdego leczenia.

Szpiczak mnogi wiąże się z różnorodnymi powikłaniami, takimi jak hiperkalcemia, uszkodzenie nerek, anemia i choroba kości. W wyniku tych powikłań pacjenci mogą doświadczać i raportować różne objawy związane z chorobą. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem są również częste i obejmują m.in. osłabienie, zmęczenie, ból kości, utratę wagi, dezorientacja, nadmierne pragnienie oraz zaparcia.

W modelu zawarto AE w przypadku których zdarzenia 3 i wyższego stopnia raportowano u co najmniej 1% pacjentów w dowolnym ramieniu leczenia w badaniu CASTOR. Uznano, że zasada włączania jest adekwatna i wystarczająca do uchwycenia zdarzeń niepożądanych doświadczanych przez pacjentów na tyle spójnie, aby odznaczały się trafnością w warunkach rzeczywistych, gdzie AE monitorowane są mniej restrykcyjne w porównaniu z warunkami badania klinicznego. Jest to podejście konserwatywne, ponieważ ignorowane są zdarzenia niepożądane które wystąpiłyby częściej dla komparatorów w modelu, w związku z czym niedoceniane są relatywne koszty leczenia na korzyść komparatorów. W modelu AE wpływają zarówno na koszty, jak i użyteczności pacjentów otrzymujących leczenie.

Lista zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia została sporządzona dla schematów DARA+BOR+DEX i BOR+DEX (patrz tabela poniżej) z badania CASTOR. Do analizy włączono zdarzenia niepożądane, które występowały z częstością $\geq 1\%$ w którymkolwiek z ramion z badania CASTOR (zaznaczone pogrubieniem).

Dla analizowanych subpopulacji założono identyczny profil bezpieczeństwa jak w populacji ITT.

Tab. 12. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu CASTOR.

Zdarzenia niepożądane	DARA+BOR+DEX	BOR+DEX
Gorączka neutropeniczna	1,6%	0,4%
Neutropenia	13,2%	4,6%
Niedokrwistość	14,8%	16,0%
Małopłytkowość	45,3%	32,9%
Limfopenia	9,9%	2,5%
Leukopenia	2,5%	2,1%
Zapalenie płuc	9,1%	9,7%
Biegunka	3,7%	1,3%
Zmęczenie	4,9%	3,4%
Neuropatia obwodowa	5,8%	7,6%
Nadciśnienie	6,6%	0,8%
Hipokaliemia	2,5%	1,3%
Duszność	3,7%	0,8%
Ból pleców	2,1%	1,3%
Infekcje	3,3%	0,8%

Zdarzenia niepożądane	DARA+BOR+DEX	BOR+DEX
Arytmie	0,4%	
Choroba zakrzepowo- zatorowa	0,4%	1,3%
Zaparcie		0,8%

BOR = bortezomib; DARA = daratumumab; DEX = deksametazon.

Pogrubieniem zaznaczono zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w jakimkolwiek ramieniu z badania CASTOR.

4.4.4 Ocena wyników zdrowotnych

Do każdego stanu zdrowia i zdarzenia w modelu zastosowano wartości użyteczności, aby wychwycić jakość życia pacjentów związaną z leczeniem oraz wynikami związanymi z chorobą. Tam, gdzie było to możliwe, wyniki zaczerpnięto z analiz danych z kwestionariusza pięciowymiarowego EuroQoL (EQ-5D-5L) z badania CASTOR. Dane z badania są preferowane jako źródło wejściowych użyteczności, ponieważ ich wykorzystanie umożliwiło przypisanie użyteczności i skuteczności z tej samej populacji, z której zaczerpnięto dane na temat skuteczności. Co więcej kwestionariusz EQ-5D-5L zaczyna być narzędziem preferowanym do gromadzenia danych o jakości życia zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016. W przypadkach, gdy danych wejściowych na temat użyteczności nie można było zaczerpnąć z badania, identyfikowane je podczas wykonanego przez autorów modelu systematycznego przeglądu literatury dowodów z badań klinicznych dotyczących wyników zgłaszanych przez pacjentów i badań dotyczących użyteczności.

W analizie użyteczności PFS i PPS obliczano przy użyciu polskich norm użyteczności (Golicki 2010) - patrz Aneks 11.2. Brak jest uzasadnienia dla wykorzystania użyteczności innych niż zmierzonych w badaniach klinicznych.

Wyniki z badań wykazały, że jakość życia początkowo wzrastała i pozostawała stosunkowo wysoka w czasie całego badania. Między ramionami leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Przeprowadzono analizy mające na celu uzyskanie użyteczności specyficznych dla odpowiedzi, jednak oszacowane użyteczności nie różnią się statystycznie w zakresie poziomu odpowiedzi, zatem w modelu stosowana jest taka sama użyteczność dla wszystkich pacjentów w stanie zdrowia przed progresją obliczona jako średnia wszystkich mierzonych użyteczności przed progresją za pomocą powtarzanych pomiarów z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych. Losowe wartości użyteczności dla wielokrotnych pomiarów w wielu cyklach zostały wykorzystane do obliczeń dla stanu przed progresją. Przeciętna wartość użyteczności mierzonych podczas ostatniej obserwacji wśród pacjentów w trakcie progresji choroby została wykorzystana w stanie zdrowia po progresji.

W modelu QALY oszacowano jako odsetek pacjentów w każdym stanie zdrowia w danym cyklu pomnożony przez wagi użyteczności tych stanów i pomnożony ponownie przez odsetek roku reprezentowanego przez cykl.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości użyteczności wykorzystane jako źródła danych dla stanów zdrowia i zdarzeń w modelu. Spadki użyteczności ze względu na AE obliczono na podstawie odsetka AE (zgodnie z Tab. 12), a informacje na temat czasu trwania AE i związanych z nimi spadków użyteczności z opublikowanej literatury zidentyfikowanej podczas przeglądu systematycznego wykonanego przez autorów pierwotnego modelu. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem sugerują spadki użyteczności i użyteczności

związane z leczeniem związane z AE charakterystycznymi dla leczenia. Obniżenia użyteczności zastosowano jako jednorazowe w podstawowej wartości użyteczności w czasie 0. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych zastosowano w odniesieniu do określonego okresu czasu na podstawie wartości raportowanych we wniosku dot. pomalidomidu złożonym do NICE (NICE TA427).

Dla analizowanych subpopulacji założono identyczne wartości użyteczności jak w populacji ITT.

Tab. 13. Podsumowanie użyteczności wykorzystanych w modelu.

Parametr	Średnia wartość użyteczności (SE)	Źródło	
Użyteczność podczas PFS	██████████	Analiza danych EQ-5D-5L z badania CASTOR; polskie normy użyteczności	
Użyteczność podczas PPS	██████████	Analiza danych EQ-5D-5L z badania CASTOR; polskie normy użyteczności	
Zdarzenia niepożądane	Czas trwania AE (Dni)	Spadek użyteczności	Źródło
Gorączka neutropeniczna	9,4	-0,39	Launois 1996
Neutropenia	13,2	-0,145	Brown 2013/ Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014)
Anemia	10,7	-0,31	Brown 2013/ Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014)
Trombocytopenia	14,1	-0,31	Brown 2013/ Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014)
Limfopenia	15,5	-0,065	Założono najniższą wartość z zakresu (Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014))
Leukopenia*	14,7	-0,065	Założono najniższą wartość z zakresu (Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014))
Zapalenie płuc	12	-0,19	Brown 2013/ Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014)
Biegunka	12	-0,103	Lloyd 2006
Zmęczenie	14,6	-0,115	Lloyd 2006
Neuropatia obwodowa	8	-0,065	Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014)
Nadciśnienie			N/A

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); EQ-5D – Kwestionariusz grupy EuroQol (ang. *European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire*); EQ-5D-5L – pięciopoziomowa wersja kwestionariusza grupy EuroQol (ang. *EQ-5D-Five Levels*); N/A – nie dotyczy (ang. *not applicable*); PFS – przeżycie bez progresji (ang. *progression-free survival*); PPS – przeżycie po progresji (ang. *post-progression survival*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); TA – ocena technologii (ang. *technology appraisal*)

4.4.5 Dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych

Kategorie kosztów w modelu obejmowały: koszty terapii (nabycie i podanie leku) zastosowane do czasu trwania aktywnego leczenia (określonego za pomocą schematu dawkowania i danych dotyczących czasu trwania leczenia z badań klinicznych), koszty rutynowej opieki w czasie obserwacji oraz koszty nieplanowanych zdarzeń takich jak zdarzenia niepożądane i progresja oraz koszty opieki terminalnej.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe. Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono poniżej.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła 64 lata), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. Zgodnie z danymi literaturowymi zachorowania na szpiczaka występują rzadko u osób poniżej 60 r.ż. – 5% (<2% przed 40. r.ż.; Szczeklik 2016), a mediana wieku chorych wynosi 72 lata (PGSz 2017, ESMO 2017).

Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych ze szpiczakiem mnogim (patrz rozdz.11.1) oraz na danych pochodzących z analiz weryfikacyjnych raportów HTA we wskazaniu: szpiczak mnogi (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna, Panabinostat Analiza weryfikacyjna).

W badaniu ankietowym udział wzięli następujący eksperci:

██
 ██
 ██
 ██
 ██
 ██
 ██
 ██
 ██
 ██
 ██

Średnią masę ciała pacjenta przyjęto na poziomie ██████████ (Adelphi Myeloma data), a powierzchnię ciała pacjenta na 1,71 m² (dane NFZ za: Panabinostat Analiza weryfikacyjna). Obie wartości testowano w ramach analiz wrażliwości.

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - daratumumabu - dane ██████████ od Wnioskodawcy;
 - leków refundowanych - koszty poszczególnych leków na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatniego miesiąca, tj. lipca 2017 r

(Komunikaty DGL) oraz/lub Obwieszczenia MZ w odniesieniu do kosztów z perspektywy NFZ, jeśli były niższe niż wynikające z danych sprzedażowych oraz dopłat pacjenta (Obwieszczenie MZ);

- koszty procedur medycznych:
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna – Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - chemioterapia – Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Zarządzenie Nr 95/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - hospitalizacja – Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - programy lekowe – Zarządzenie nr 98/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie – Zarządzenie Nr 77/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wyceny punktowe przyjęto na 1 PLN zgodnie ze zmianami w Zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia obowiązującymi od 1 października 2017 r.

Koszty zdarzeń niepożądanych obliczono na podstawie zasobów i średniego czasu pobytu w szpitalu związanego z leczeniem epizodu.

4.4.5.1 Koszty leków

Dane dotyczące dawkowania leków pozyskano z badania CASTOR i innych dostępnych źródeł – patrz tabela poniżej.

Tab. 14. Podsumowanie dawkowania leków.

Schemat/lek	Dawka /po daniu	Podania /cykl	Długość cyklu, dni	Źródło
DARA+BOR+DEX				
■	■	■	■	CASTOR CSR
■	■	■	■	
■	■	■	■	
■	■	■	■	
■	■	■	■	
BOR+DEX				
■	■	■	■	CASTOR CSR
■	■	■	■	

BOR – bortezomib; DARA – daratumumab; DEX – deksametazon.

Koszty daratumumabu oszacowano na podstawie ceny podanej przez Wnioskodawcę, natomiast koszty bortezomibu i deksametazonu na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatniego miesiąca, tj. lipca 2017 r. (Komunikaty DGL) oraz/lub Obwieszczenia MZ w odniesieniu do kosztów z perspektywy NFZ, jeśli były niższe niż wynikające z danych

sprzedażowych oraz dopłat pacjenta. Uwzględnienie danych sprzedażowych z ostatniego miesiąca pozwala uwzględnić najbardziej aktualne koszty substancji czynnych, co jest szczególnie istotne w przypadku bortezomibu, którego cena obliczona na podstawie danych sprzedażowych DGL w ostatnich miesiącach spada. Oszacowanie kosztów leków na podstawie danych DGL z całego roku wiązałyby się z zawyżeniem kosztów bortezomibu.

Tab. 15. Koszty leków.

Lek	Dawka	Liczba dawek w opak.	Cena opak. NFZ, PLN	Cena opak. NFZ + pacjent, PLN	Źródło
					Dane Wnioskodawcy
BOR	3,5 mg	1	389,13	389,13	Komunikaty DGL (i Obwieszczenie MZ)
DEX	20,0 mg	20	252,83	371,09	

BOR – bortezomib; DARA – daratumumab; DEX – deksametazon

Leki stosowane dodatkowo (tj. metyloprednizolon, paracetamol, difenhydramina, roztwór chlorku sodu) podawane są w ramach hospitalizacji.

Koszty pozostałych leków (stosowanych w dalszym leczeniu, BSC i w leczeniu zdarzeń niepożądanych zestawiono) w Arkuszu kalkulacyjnym z danymi kosztowymi.

4.4.5.2 Intensywność dawki

W badaniach klinicznych, podobnie jak w rzeczywistych warunkach, pacjenci nie zawsze otrzymują pełne dawki przepisanej terapii. W związku z tym dane z badań klinicznych mogą najlepiej odzwierciedlać skuteczność dawki otrzymanej, a nie dawki zaplanowanej do podania. Aby uwzględnić ten fakt, intensywność dawki rozważano w modelu ekonomicznym i wykorzystano do dostosowania kosztów leku proporcjonalnie do dawek otrzymanych przez pacjentów w badaniu klinicznym.

Ekspozycję pacjenta na schemat podczas leczenia odzwierciedla względna intensywność dawki. Względna intensywność dawki obliczana jest jako średnia dawek na cykl leczenia podzielona przez dawki w cyklu zgodnie z projektem badania. Zastosowanie obu czynników w kalkulacji kosztu leku zapewnia spójność ekspozycji leku ze skutecznością danych z badania CASTOR.

Tab. 16. Intensywność dawkowania.

Intensywność dawkowania	DARA	BOR	DEX
DARA+BOR+DEX	93,7%	81,7%	87,3%
BOR+DEX	N/A	87,2%	90,9%

BOR – bortezomib; DARA – daratumumab; DEX – deksametazon.

4.4.5.3 Koszt podania leków

Podanie leku dożylnie (ang. *intravenous*, IV) lub podskórnym (ang. *subcutaneous*, SC) wymaga wizyty pacjenta w ośrodku. Z tego powodu do modelu włączono koszty podania leków IV i SC. W przypadku bortezomibu przyjęto, że część podań w schemacie DVd będzie odbywało się w ramach hospitalizacji związanej z podaniem daratumumabu.

Leki podawane doustnie nie generują kosztów podania

Tab. 17. Koszty podania leków.

Lek	Sposób podania	Procedura	Koszt PLN/podanie
Daratumumab	Infuzja dożylna	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72
Bortezomib	Podanie razem z daratumumabem	W ramach hospitalizacji związanej z podaniem daratumumabu	0,00
	Infuzja dożylna	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56
	Podanie podskórne	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią lub Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	108,16 lub 162,24
Deksametazon	Podanie doustne	Brak	0

Koszty procedur oszacowano na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 98/2017/DGL i Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 54/2017/DGL.

Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że [REDAKTOWANE] pacjentów przyjmuje bortezomib w formie infuzji dożylniej, a pozostały odsetek podskórnie (dokładne obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym Excel z danymi kosztowymi).

Tab. 18. Odsetek pacjentów przyjmujących bortezomib dożylnie.

Kategoria	Odsetek	Źródło
Pacjenci przyjmujący bortezomib dożylnie	[REDAKTOWANE]	wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych

4.4.5.4 Koszty monitorowania

4.4.5.4.1 Monitorowanie w programie lekowym

Dla ramienia DVd koszty monitorowania terapii oszacowano na poziomie diagnostyki klinicznej w programie lekowym B.54. Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego - patrz tabela poniżej. Koszt ten został [REDAKTOWANE]

Tab. 19. Koszt monitorowania w ramieniu DARA +BOR+DEX - przed progresją.

Kod	Nazwa	Wartość punktowa za rok	Wartość punktu, PLN	Koszt cyklu 7-dniowego
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	2920,32	1,00	56,16

4.4.5.4.2 Standardowe monitorowanie przed progresją

Zgodnie z opinią 4 ekspertów w skład monitorowania choroby w drugiej oraz trzeciej i czwartej linii leczenia, w przypadku chorych ze szpiczakiem plazmocytozy wchodzi:

[REDACTED] - patrz rozdz.0 oraz szczegółowe wyniki badania ankietowego w arkuszu kosztowym Excel.

Koszty monitorowania choroby przed progresją [REDACTED] oszacowano na [REDACTED] [REDACTED] na [REDACTED] w tygodniowym cyklu - patrz tabela poniżej.

Tab. 20. Standardowe monitorowanie przed progresją.

Procedura	Liczba wizyt/badań w okresie miesięcy	Wycena punktowa/ długość leczenia	Wartość punktu/cena za 1 mg	Koszt, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Procedura	Liczba wizyt/badań w okresie miesiący	w 12	Wycena punktowa/długość leczenia	Wartość punku/cena za 1 mg	Koszt, PLN
[redacted]					
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

4.4.5.4.3 Standardowe monitorowanie po progresji

Koszty monitorowania choroby po progresji, oszacowano na [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] w tygodniowym cyklu - patrz tabela poniżej.

Tab. 21. Standardowe monitorowanie przed progresją.

Procedura	Liczba wizyt/badań w okresie miesiący	w 12	Wycena punktowa/długość leczenia	Wartość punku/cena za 1 mg	Koszt, PLN
[redacted]					
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Procedura	Liczba wizyt/badań w okresie miesięcy	w 12	Wycena punktowa/ długość leczenia	Wartość punktu/cena za 1 mg	Koszt, PLN
██████████		██	██	██	██
██████████		██	██	██	██
██████████		██	██	██	██
██		██	██	██	██
██		██	██	██	██
██		██	██	██	██
██████████		██	██	██	██
██████████					██
██████████					██

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

4.4.5.5 Koszty BSC

Koszty BSC obliczono na podstawie polskich danych zaczerpniętych z ankiety przeprowadzonej wśród 4 ekspertów klinicznych (patrz rozdz.11.1).

Na koszty BSC składały się ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████ (patrz rozdz. 11.1 oraz szczegółowe wyniki badania ankietowego w arkuszu kosztowym Excel).

Koszty tygodniowego cyklu BSC oszacowano na ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta - patrz tabela poniżej.

Tab. 22. Koszty BSC w przeliczeniu na 1 tydzień.

Kategoria	Koszt NFZ, PLN	Koszt NFZ + pacjent, PLN	Źródło
Leki	██	██	wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych
Monitorowanie	██	██	
Łącznie	██	██	

4.4.5.6 Koszty kolejnych linii leczenia

Po progresji odnotowanej u pacjentów leczonych dowolnym komparatorem, w modelu możliwy jest wybór odsetka pacjentów, którzy otrzymają leczenie po progresji składające się z koszyka potencjalnych opcji terapeutycznych o następującej charakterystyce:

- Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie w ramach kolejnej terapii stanowi specyficzny dla komparatora parametr modelu. Zaczepnięto go z wyników badania ankietowego (patrz rozdz. 11.1 i arkusz kalkulacyjny Excel z danymi kosztowymi).
- Koszyk kolejnych terapii składa się ze zbioru potencjalnie dostępnych terapii w ramach późniejszych linii leczenia. Wagi różnych kolejnych terapii są określone dla leczenia stosowanego w początkowo modelowanym leczeniu („pierwotne leczenie” w modelu). Jako że ta informacja jest niedostępna z odpowiednich badań klinicznych, model opiera się na grupie różnych dostępnych terapii w późniejszych liniach i zasadach określających, czy dane leczenie może nastąpić po określony leczeniu w poprzednich liniach. Grupę terapii zaczerpnięto z opinii ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem szpiczaka plazmocytoowego (patrz Aneks 11.1).
- Czas trwania kolejnego leczenia jest informacją wejściową specyficzną dla komparatora, która powinna zależeć od wcześniejszej historii leczenia, jednakże brak jest stosownych informacji z badań klinicznych. W związku z powyższym w analizie podstawowej założono, że po każdej terapii nawracającego lekoopornego szpiczaka mnogiego następuje kolejne leczenie o tej samej długości. Jako że pacjenci z nawracającym lekoopornym szpiczakiem mnogim otrzymują zazwyczaj leczenie do śmierci, założono medianę OS dla pacjentów (Kumar 2012), którzy otrzymali trzecią i dalsze linie leczenia. Ze względu na brak specyficznych danych (co związane jest ze spowolnioną progresją pacjentów w ramieniu DVd w badaniu CASTOR) w analizie założono, że po każdej terapii następowało kolejne leczenie o takiej samej długości. Ponieważ pacjenci ze szpiczakiem mnogim leczeni są do śmierci, założono, że mediana OS dla pacjentów w 3. i późniejszych liniach leczenia stanowi rozsądną reprezentację dla mediany długości kolejnych terapii. Biorąc pod uwagę medianę czasu trwania leczenia modelowano stały współczynnik przerwania leczenia dla kolejnych terapii.

Wyzwania związane z modelowaniem kolejnych terapii przedstawiono w rozdziale 4.3.1.2.

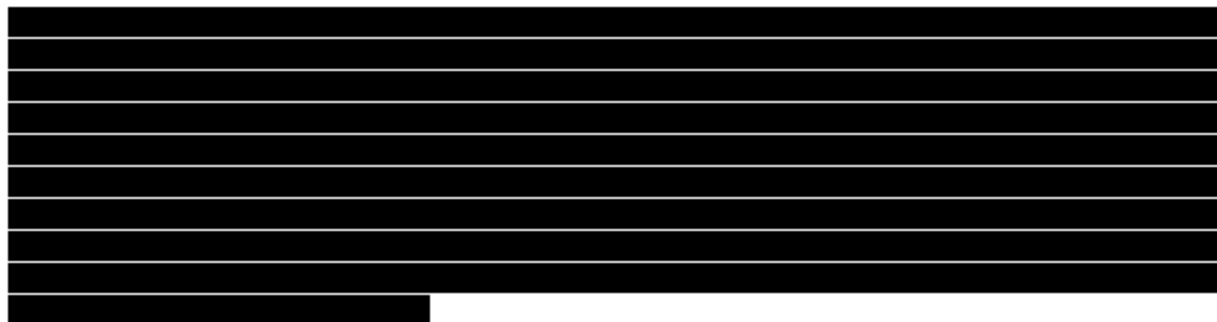
Survival partition model uwzględnia skuteczność kolejnych terapii w oszacowaniach OS, w związku z czym dla kolejnych terapii włączono jedynie dane kosztowe (bez dodatkowych danych dotyczących skuteczności dalszych linii leczenia).

Czas trwania kolejnych terapii podano w przybliżeniu na podstawie mediany przeżycia w badaniu obserwacyjnym pacjentów w trzeciej oraz dalszych liniach leczenia (Kumar 2012).

Poniżej przedstawiono wyniki badania ankietowego.

Schemat leczenia	Udział pacjentów
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████

*Schematy włączone do analizy.



Do modelu włączono po 3 najczęściej występujące schematy/grupy schematów ██████████
██████████



Całkowity udział wybranych schematów wynosi ██████.

Do modelu włączono po 3 najczęściej występujące schematy/grupy schematów w ██████████
██████████



Całkowity udział wybranych schematów wynosi ██████.

Koszty leków w dalszym leczeniu dopełniono do 100%, co stanowi podejście konserwatywne w przeciwieństwie do uzupełnienia brakujących odsetków brakiem leczenia (koszty 0 PLN).

* Założono, że koszt leków wynosi 0 PLN.

4.4.5.7 Koszty opieki końca życia

Koszt opieki końca życia oszacowano za Analizę weryfikacyjną dla pomalidomidu (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna) na poziomie 2 915,54 - patrz tabela poniżej.

Tab. 25. Koszt opieki końca życia na podstawie Analizy weryfikacyjnej dla pomalidomidu.

Kategoria	Koszt	Źródło danych
Opieka końca życia	2 915,54	Pomalidomid Analiza weryfikacyjna

4.4.5.8 Koszty leczenia działań niepożądanych

W celu uwzględnienia różnic w czasie ekspozycji, do obliczenia całkowitego kosztu zdarzeń niepożądanych wykorzystywano skumulowane prawdopodobieństwa specyficzne dla leczenia dla populacji ITT podczas całego czasu trwania badania. Całkowity koszt zdarzenia niepożądanego na pacjenta zastosowano jako opłatę ryczałtową na początku leczenia. Koszty leczenia działań niepożądanych obliczono na podstawie danych polskich zaczerpniętych z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych (patrz rozdz. 11.1) oraz z opublikowanych Analiz weryfikacyjnych (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna, Panobinostat Analiza weryfikacyjna) dotyczących raportowania liczby zużytych zasobów związanych z każdym zdarzeniem. W Tabeli poniżej przedstawiono przeciętne koszty dla każdego ze zdarzeń 3 lub 4 stopnia. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia zastosowano do odsetka każdego zdarzenia dla interwencji i komparatorów (patrz rozdz. 4.4.3), aby uzyskać łączny koszt zdarzeń niepożądanych związanych z danym leczeniem. Poniższa lista przedstawia koszty jedynie dla 1% progu częstości w badaniu CASTOR.

Tab. 26. Koszty zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia. *

Zdarzenie niepożądane	Koszt NFZ, PLN	Koszt NFZ + pacjent, PLN	Źródło
Gorączka neutropeniczna	████	████	Pomalidomid Analiza weryfikacyjna, Panobinostat Analiza weryfikacyjna, wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych
Neutropenia	████	████	
Niedokrwistość	████	████	
Trombocytopenia	████	████	
Leukopenia	████	████	
Limfopenia	████	████	
Zapalenie płuc	████	████	
Biegunka	████	████	
Zmęczenie	████	████	
Neuropatia obwodowa	████	████	
Nadciśnienie	████	████	
Hypokalemia	████	████	
Duszność	████	████	
Ból pleców	████	████	
Infekcje	████	████	
Choroba zakrzepowo- zatorowa	████	████	

*Koszty podano dla zdarzeń niepożądanych o $\geq 1\%$ progu częstości w badaniu CASTOR.

4.4.6 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ 2012).

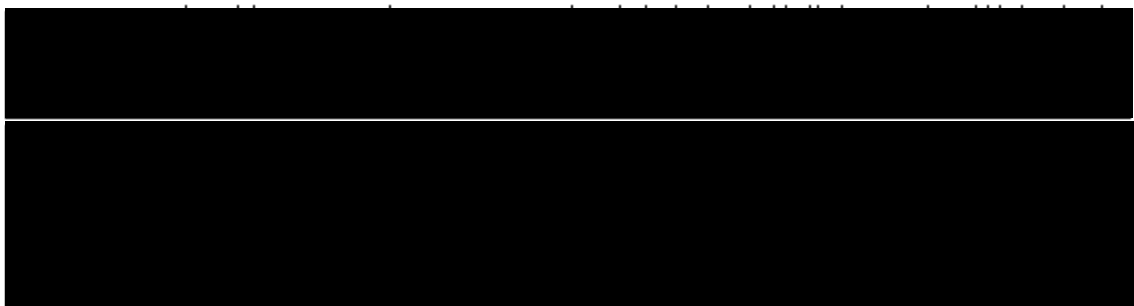
W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (AOTMiT 2016).

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

4.4.7 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych w punktach i tabelach.

1. Model przygotowano w programie Microsoft Excel, korzystając ze strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*), z zastosowaniem 3 stanów, w ramach której obszar pod krzywymi przeżycia wykorzystywany jest do obliczenia skumulowanych lat życia i QALY.
2. W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolny od progresji) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3. i 4. stopnia) oraz użyteczności (użyteczność chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w stanie bez progresji i w stanie progresji choroby) pochodzące z oceny populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym III fazy CASTOR. Populacja chorych w badaniu jest szersza od wnioskowanej - do badania włączono chorych z nawrotowym/i lub



3. Założono, że rzeczywiste przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji są zgodne z wybranymi rozkładami PFS i OS - patrz rozdz. 4.4.1 i tabela poniżej.
4. Częstość występowania progresji obliczono następująco:

$$(PFS_{T(n-1)} - PFS_{T(n)}) * \text{współczynnik zgonu w stanie } PFS_{T(n-1)}$$

5. Dla każdego cyklu modelu dla pacjentów w stanach zdrowia PFS zastosowano stały współczynnik zgonu (10,8%) oszacowany na podstawie danych z badania CASTOR (pacjenci przyjmujący DARA+BOR+DEX i BOR+DEX). Założono, że prawdopodobieństwo zgonu w fazie PFS jest takie samo dla obu grup.

6. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.
7. Wszyscy pacjenci w danym stanie zdrowia mają podobną jakość życia. Podobnie - wszyscy pacjenci w danym stanie zdrowia charakteryzują się podobnym kosztem obserwacji (bez kosztów leków) na cykl jeżeli znajdują się w stanie przed progresją lub po progresji w fazie aktywnego leczenia. Jediną różnicę stanowi długość czasu, jaki spędzają w tym stanie zdrowia, co stanowi różnicę w całkowitym koszcie i QALY pomiędzy komparatorami.
8. Do każdego stanu zdrowia i zdarzenia w modelu zastosowano wartości użyteczności, aby wychwycić jakość życia pacjentów związaną z leczeniem oraz wynikami związanymi z chorobą. Tam, gdzie było to możliwe, wykorzystano wyniki z analiz danych z kwestionariusza pięciowymiarowego EuroQoL (EQ-5D-5L) z badania CASTOR przy wykorzystaniu polskich norm użyteczności.
9. W modelu wykorzystano skumulowane prawdopodobieństwo doświadczenia AE podczas całego czasu trwania leczenia. Założono, że są one niezależne od PFS i czasu trwania leczenia. Koszty leczenia AE zastosowano w postaci jednej kwoty ryczałtowej na początku każdego leczenia. Przyjęto, że częstości w populacji ITT będą odpowiadać częstością zdarzeń niepożądanych w obu subpopulacjach.
10. W modelu zawarto AE w przypadku których zdarzenia 3 i wyższego stopnia raportowano u co najmniej 1% pacjentów w dowolnym ramieniu leczenia w badaniu CASTOR.
11. Ze względu na fakt, że większość pacjentów będzie wymagała opieki końca życia - została ona uwzględniona w modelu. Zastosowano jednorazowy spadek użyteczności i jednorazowy koszt, aby odzwierciedlić poniesione koszty i preferencje zdrowotne w tym stanie.
12. Założono, że po wystąpieniu progresji podczas leczenia pacjenci otrzymują terapię z wyboru ekspertów. Dla wszystkich pacjentów w stanie zdrowia po progresji w modelu zastosowano dla tych terapii średni koszt nabycia i podania leku.
13. Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 4 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych ze szpiczakiem mnogim (patrz rozdz.0) oraz na danych pochodzących z analiz weryfikacyjnych raportów HTA we wskazaniu: szpiczak mnogi (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna, Panabinostat Analiza weryfikacyjna).
14. Założono, że długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień.

Tab. 27. Podsumowanie parametrów klinicznych.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Warianty zastosowane w analizie			
model PFS	Dvd - rozkład Weibulla Vd - rozkład Weibulla	dobrze dopasowanie i wiarygodność kliniczna	4.4.1.1
model OS	Dvd: rozkład wykładniczy Vd: rozkład gamma	dobrze dopasowanie i wiarygodność kliniczna	4.4.1.2

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Warianty zastosowane [REDACTED]			
model PFS	DVd i Vd - rozkład Weibulla	dobrze dopasowanie i wiarygodność kliniczna	4.4.1.1
model OS	DVd: rozkład Weibulla Vd: rozkład wykładniczy	dobrze dopasowanie i wiarygodność kliniczna	4.4.1.2
Warianty zastosowane [REDACTED]			
model OS	DVd i Vd - rozkład Weibulla	dobrze dopasowanie i wiarygodność kliniczna	4.4.1.1
model PFS	DVd i Vd - rozkład Weibulla	dobrze dopasowanie i wiarygodność kliniczna	4.4.1.2
horyzont czasowy	30 lat	dożywni	3
masa ciała pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]	4.4.5
powierzchnia ciała pacjenta	1,71	dane NFZ z AWA dla panobinostatu	4.4.5
zdarzenia niepożądane	związane z leczeniem 3-4 stopnia i występujące z częstością $\geq 1\%$ w co najmniej 1 grupie	badania CASTOR	4.4.3
użyteczności	[REDACTED]	badanie CASTOR i polski zestaw użyteczności stanów zdrowia	4.4.4
redukcja użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Tab. 13	badanie CASTOR	4.4.3
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Tab. 12	badanie CASTOR	4.4.3
Dawkowanie	Tab. 14	CASTOR CSR, Richardson 2003, opinia ekspertów	4.4.5.1
względne intensywności dawek leków	w zależności od leku	badanie CASTOR	4.4.5.2
odsetek pacjentów przyjmujących bortezomib dożylnie	[REDACTED]	opinia ekspertów	4.4.5.3
stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	wytyczne AOTMiT 2016	4.4.6

Tab. 28. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN
Koszt zakupu leków, PLN		
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
BOR 400 mg	389,13	389,13
DEX 20x20 mg	252,83	371,09
dalsze leczenie w ██████████ (koszt średni z uwzględnieniem kosztów podania)	██████	██████
dalsze leczenie w ██████████ (koszt średni z uwzględnieniem kosztów podania)	██████	██████
Koszt podania leków, PLN/podanie		
daratumumabu infuzja dożylna	486,72	486,72
bortezomib, podanie razem z daratumumabem	486,72	486,72
bortezomib, infuzja dożylna	378,56	378,56
bortezomib, podanie podskórne	135,20	135,20
deksametazon, podanie doustne	0,00	0,00
Koszt standardowego monitorowania, PLN/7 dni		
monitorowanie standardowe w ciągu 7 dni przed progresją - druga linia leczenia	██████	██████
monitorowanie standardowe w ciągu 7 dni przed progresją - trzecia i czwarta linia leczenia	██████	██████
monitorowanie standardowe po progresji, która wystąpiła po drugiej linii leczenia w ciągu 7 dni	██████	██████
monitorowanie standardowe po progresji, która wystąpiła po trzeciej lub czwartej linii leczenia w ciągu 7 dni	██████	██████
Koszt diagnostyki w programie lekowym, PLN/7 dni		
Daratumumab	56,16	56,16
Opieka końca życia, PLN		
niezależnie od wcześniejszego leczenia	2915,54	2915,54
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie		
Gorączka neutropeniczna	██████	██████
Neutropenia	██████	██████
Niedokrwistość	██████	██████
Trombocytopenia	██████	██████
Leukopenia	██████	██████
Limfopenia	██████	██████
Zapalenie płuc	██████	██████
Biegunka	██████	██████
Zmęczenie	██████	██████
Neuropatia obwodowa	██████	██████
Nadciśnienie	██████	██████
Hypokalemia	██████	██████
Duszność	██████	██████
Ból pleców	██████	██████
Infekcje	██████	██████

Parametry	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN
Choroba zakrzepowo-zatorowa		

4.5 Walidacja modelu

Model poddano wewnętrznej walidacji.

Model był oceniany przez wewnętrznego badacza niezaangażowanego w powstawanie modelu. Podczas procesu walidacji przeprowadzono kompleksową i rygorystyczną kontrolę jakości, obejmującą walidację logicznej struktury modelu, wzorów matematycznych, sekwencji obliczeń oraz wartości wprowadzonych jako dane wejściowe. Evidera zastosowała standardową procedurę postępowania, wraz ze szczegółową listą kontrolną, aby zapewnić, że przeprowadzono walidację kompletną i dogłębną. Proces ten obejmował sprawdzanie doniesień (czy są połączone z odpowiednimi komórkami), implementację (czy w odniesieniu do parametrów użyto odpowiednich znaków itd.) oraz ewaluację trafności fasadowej przewidywanych wyników. Oczekiwana funkcja parametrów została sprawdzona za pomocą analizy wrażliwości ekstremalnych wartości. Proces ten obejmował także sprawdzanie funkcjonalności wbudowanych „makr”. Proces kontroli jakości był powtarzany, a w jego wyniku otrzymano arkusz uwzględniający konkretne przeprowadzone działania oraz ich wyniki. Sprawdzono również stosowność rozkładów użytych w analizie probabilistycznej modelu. Do dokonania walidacji w modelu zastosowano poprawki zidentyfikowanych błędów.

4.5.1.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 11.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla schematu DARA+BOR+DEX w porównaniu ze schematem BOR+DEX w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla schematu DARA+BOR+DEX w porównaniu ze schematem BOR+DEX w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 19 października 2017 r. nie zidentyfikowano

badzeń spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tym samym odniesienie wyników do innych warunków jest ograniczone.

4.5.1.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W niniejszej analizie przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w Analizie ekonomicznej dla pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu terapii lenalidomidem i/lub bortezomibem (Pomalidomid Analiza ekonomiczna). Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 11.4.

Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

Zgodnie z wyszukiwaniem pierwotnym, poszukiwano badań pierwotnych dotyczących wartości użyteczności u chorych ze szpiczakiem mnogim oraz opracowań wtórnych dotyczących przeglądów wartości użyteczności u chorych ze szpiczakiem mnogim, spełniających kryteria przeglądów systematycznych (tj. ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej). W związku z powyższym z analizy wykluczono analizy ekonomiczne, w których wtórnie wykorzystywano wartości użyteczności z innych badań, z wyjątkiem pełnych raportów HTA, w których sprawdzano, czy zostały przeprowadzone przeglądy systematyczne wartości użyteczności w szpiczaku mnogim. Z analizy wykluczono badania, które dotyczyły jedynie chorych wcześniej nieleczonych, z nowozdiagnozowanym szpiczakiem mnogim lub, w których nie wydzielono wyników dla szpiczaka mnogiego albo oceniano jedynie pojedynczych chorych ze szpiczakiem mnogim oraz badania mające na celu ocenę specyficznych podgrup chorych ze szpiczakiem mnogim, tj. z dodatkowymi schorzeniami (Pomalidomid Analiza ekonomiczna).

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych ze szpiczakiem mnogim pochodzące z odnalezionych badań. Obserwowane różnice w odnalezionych wartościach użyteczności mogą wynikać z różnych metod pomiaru oraz różnych populacji chorych włączonych do badań.

Wartości użyteczności w wśród chorych ze szpiczakiem mnogim w odnalezionych badaniach wahają się w granicach 0,501 (ocena chorych w zaawansowanym stadium choroby w badaniu Proskorovsky 2014) do 0,923 (ocena chorych, u których nie występują objawy choroby w badaniu Proskorovsky 2014).

Pomimo odnalezienia badań opisujących wartości użyteczności w populacji dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, w różnych stadiach zaawansowania nowotworu, w tym o ciężkim przebiegu, w analizie wykorzystano wartości użyteczności oszacowane w badaniu CASTOR, które stanowią najbardziej wiarygodne dane w analizowanej populacji chorych. Dodatkową przewagą tych danych jest możliwość uwzględniania polskich norm użyteczności.

Tab. 29. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego (na podstawie: Pomalidomid Analiza ekonomiczna - aktualizacja przeglądu systematycznego).

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności
Acaster 2014	EQ-5D	Chorzy z MM otrzymujący trzecią lub dalsze linie leczenia	N=122: 0,63 (0,29)
Proskorovsky 2014	EQ-5D	Dorośli chorzy z MM: bez objawów z lekkimi objawami o miarkowanym przebiegu choroby o ciężkim przebiegu choroby	N=154: 0,7 (0,3) N=17: 0,923 N=48: 0,806 N=50: 0,675 N=39: 0,501
Kvam 2011	EQ-5D	Średnia zmiana użyteczności w 3-miesięcznej obserwacji, MM - pogorszenie stanu zdrowia MM - poprawa stanu zdrowia	N=49: -0,10 N=79: 0,08
Slovacek 2007	EQ-5D VAS	Chorzy z MM po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych w wieku: 40-49 50-59 60-69 70-79	N=32; 0,666 N=2: 0,775 N=13: 0,673 N=13: 0,604 N=4: 0,712
Uyl-de Groot 2005	EQ-5D	Dorośli pacjenci z MM w różnym stadium choroby	N=25: 0,52 (0,33)
Kent 2014	SF-6D/VR-6D	Dorośli pacjenci z MM (brak szczegółowych danych)	N=192, 0,63 (95%CI: 0,62-0,65)
Ramsenthaler 2016	EQ-5D Index score/ EQ-5D VAS	Chorzy z nawrotowym szpiczakiem mnogim	N=184, średnia: 0,59 (SD=0,29)

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu	Wartości użyteczności
Weisel 2015	EQ-5D	Chorzy z MM otrzymujący trzecią lub dalsze linie leczenia - w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem - w grupie deksametazonu	N=302, 0,61** N=153, 0,59**
Naik 2016	EQ-5D	Dorośli pacjenci ze szpiczakiem (brak szczegółowych danych)	N=52, 0,78 (Kanada), 0,79 (Stany Zjednoczone), 0,72 (Wielka Brytania)

CI - przedział ufności (ang. confidence interval); MM - szpiczak mnogi (ang. Multiple Myeloma); EQ-5D - EuroQoL 5-Dimension; SF-6D - Short Form 6D; VAS - analogiczna skala wizualna (ang. visual analog scale); VR-6D - Veterans RAND 6D; * wartości początkowe, dane odczytane z wykresu.

4.6 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ 2012).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez deterministyczne analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 4.6.1.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 4.6.1.2).

4.6.1.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: rozkład OS, rozkład PFS, perspektywę analizy, populację, średnią masę i powierzchnię ciała pacjenta, odsetek pacjentów stosujących dalsze leczenie po progresji choroby oraz koszty oszacowane na podstawie opinii ekspertów.

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

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

Tab. 30. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności. Scenariusze dotyczące rozkładów OS i PFS dla

Wariant	Parametr PFS		Parametr OS	
	DVd	Vd	DVd	Vd
Analiza populacji pacjentów stosujących 1 wcześniejszą linię leczenia				
BC	rozkład Weibulla	rozkład Weibulla	rozkład wykładniczy	rozkład gamma
1A	rozkład Weibulla	rozkład log-logistyczny	rozkład wykładniczy	rozkład gamma
1B	rozkład log-logistyczny	rozkład log-logistyczny	rozkład wykładniczy	rozkład gamma
1C	rozkład Weibulla	rozkład Weibulla	rozkład Weibulla	rozkład gamma
1D	rozkład Weibulla	rozkład Weibulla	rozkład gamma	rozkład gamma

Tab. 31. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności. Scenariusze dotyczące rozkładów OS i PFS dla

Wariant	Parametr PFS		Parametr OS	
	DVd	Vd	DVd	Vd
Analiza populacji pacjentów stosujących 2-3 wcześniejsze linie leczenia				
BC	rozkład Weibulla	rozkład Weibulla	rozkład Weibulla	rozkład wykładniczy
1A	rozkład wykładniczy	rozkład Weibulla	rozkład Weibulla	rozkład wykładniczy
1B	rozkład Weibulla	rozkład gamma	rozkład Weibulla	rozkład wykładniczy
1C	rozkład Weibulla	rozkład Weibulla	rozkład Weibulla	rozkład Weibulla
1D	rozkład Weibulla	rozkład Weibulla	rozkład Weibulla	rozkład log-logistyczny

Tab. 32. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych
Warianty wspólne w obu analizach					
2	perspektywa płatnika	Płatnika	zgodnie z minimalnymi wymaganiami	wspólna	zgodnie z minimalnymi wymaganiami
3	populacja	[redacted]	zgodnie z programem lekowym	ITT OS: rozkład Weibulla PFS: rozkład Weibulla	Zgodnie z RCT
4A	długość dalszego leczenia po progresji choroby	9 mies.	badanie Kumar 2012 - mediana przeżycia w ≥3 linii leczenia	4 m-ce	dolny przedział ufności dla PFS z badania dla AWA-003 dla POW (AWA pomalidomid)
4B				14,0 m-cy	górnny przedział ufności dla PFS z badania PANOARAMA1 dla PAN
5	odsetek pacjentów stosujących dalsze leczenie po progresji choroby	[redacted]	opinia ekspertów	Dvd: 100% Vd: 100%	Założenie
6A	masa ciała pacjenta	[redacted]	[redacted]	[redacted]	odchylenie ze znakiem przeciwnym o różnicę wartości między analiza podstawową a wariantem 7B
6B				73,8 kg	AWA pomalidomid
7A	powierzchnia ciała pacjenta	1,71 m ²	dane NFZ z AWA dla PAN	[redacted]	odchylenie ze znakiem przeciwnym o różnicę wartości między analiza podstawową a wariantem 8B
7B				[redacted]	[redacted]
8A		w zależności od kategorii		-20%	

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych
8B	zmiana wszystkich kosztów poza kosztem jednostkowym zakupu daratumumab		opinia ekspertów i opublikowane analizy weryfikacyjne	+20%	Zgodnie z założeniami w AWA dla pomalidomid
9	redukcja użyteczności z powodu AE	w zależności od kategorii i schematu leczenia	Launois 1996, Brown 2013/ Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014), Lloyd 2006	0	Założenie
10	stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	wytyczne AOT/IT 2016	0% koszty i efekty	wytyczne AOT/IT 2016

4.6.1.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji).

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

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim daratumumab jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

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

Tab. 33. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.

Kategoria parametru	Parametry	Rozkład	Źródło danych
Intensywność dawkowania	w zależności od leku	rozkład beta	badanie CASTOR
Masa ciała i BSA	█ i 1,71 m ²	rozkład normalny	█ █ █ █ █ I Panobinostat Analiza weryfikacyjna
Odsetek pacjentów przyjmujących BOR IV	█	rozkład beta	opinia ekspertów
Użyteczności	█ █	rozkład beta	badanie CASTOR i polski zestaw użyteczności stanów zdrowia
	spadki związane ze zdarzeniami niepożądanymi: w zależności od kategorii	rozkład normalny	Brown 2013/ Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014), Lloyd 2006
PFS HR i OS HR	parametry w zależności od kategorii	rozkład gamma	badanie CASTOR
TTD, czas trwania dalszego leczenia, śmiertelność podczas PFS	w zależności od kategorii	rozkład normalny	badanie CASTOR
Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie	█ █	rozkład beta	badanie CASTOR

Kategoria parametru	Parametry	Rozkład	Źródło danych
Parametry PFS i OS	w zależności od kategorii	rozkład Choleskiego i normalny dla r. eksponentyjnego	
Koszty	Nabycia i podanie leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, opieki końca życia, monitorowania	rozkład beta	opinia ekspertów, opublikowane Analizy weryfikacyjne

4.7 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012), w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy [REDACTED]

[REDACTED] przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **134 514 PLN/QALY** (Obwieszczenie Prezesa GUS 2017). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

5 Wyniki analizy - [REDACTED]

[REDACTED]

Poniżej przedstawiono wyniki w szpiczaka mnogiego. [REDACTED]

5.1 Wariant [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

5.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 4.6.1.1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie daratumumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

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

5.2 Wariant [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 4.6.1.1.

5.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie daratumumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

[Redacted text block]

6 Wyniki analizy - [REDACTED]

Poniżej przedstawiono wyniki w populacji [REDACTED] szpiczaka mnogiego.

6.1 Wariant [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.1.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 4.6.1.1.

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



6.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie daratumumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

6.2 Wariant [REDACTED]

[REDACTED]

6.2.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

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

6.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie daratumumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe

wysokości progu opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Analizę podstawową przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ) ze względu na zakładany sposób finansowania daratumumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego). W zakresie głównych składowych kosztów wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome, w związku z tym wyniki analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) przedstawiono jedynie w ramach analizy wrażliwości.
- Konsekwencją braku danych klinicznych dla bendamustyny, na podstawie których byłoby możliwe porównanie kliniczne, jest brak możliwości porównania ekonomicznego i wykazania kosztowej efektywności względem tego komparatora w populacji chorych po [REDACTED]. Należy jednak oczekiwać, że wskazywany przez Prezesa URPL niekorzystny profil bezpieczeństwa bendamustyny będzie czynnikiem zmniejszającym zastosowanie tej substancji czynnej w praktyce klinicznej. Istotnym ograniczeniem dla uwzględnienia bendamustyny jako komparatora był również brak zarejestrowanych wskazań dla nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego (tj. w drugiej i kolejnych liniach leczenia PCM) w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a także brak randomizowanych badań klinicznych w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym w porównaniu z innym aktywnym leczeniem, brak uwzględnienia przez NICE w procesie oceny terapii DARA+BOR+DEX oraz wykazanie przez NICE [REDACTED] [REDACTED] w leczeniu pacjentów z opornym lub nawracającym szpiczakiem mnogim. Brak porównania z bendamustyną nie stanowi więc istotnego ograniczenia analizy.
- Z uwagi na wysoką skuteczność daratumumabu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, podczas obserwacji chorych z badania CASTOR (mediana czasu trwania obserwacji: 19,8 mies.) nie została osiągnięta mediana PFS i OS dla ramienia zawierającego daratumumab. Z tego powodu wyniki dotyczące przeżycia ekstrapolowano poza horyzont badania zapewniając horyzont dożywotni analizy. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zaleca ekstrapolację. W celu ekstrapolacji wyników z badania wykorzystano wybrane modele parametryczne. Wybór modeli parametrycznych stanowi istotny obszar decyzyjny i ma kluczowe znaczenia do oceny długofalowych skutków leczenia. Testowano wiele modeli parametrycznych i dopasowywano do obserwowanych PFS i OS, a największą niepewność oszacowania długofalowych efektów obserwowano dla OS w przypadku chorych [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].
- W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolny od progresji) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3. i 4. stopnia) oraz użyteczności (użyteczność chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w stanie bez progresji i w stanie progresji choroby) pochodzące z oceny populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym III fazy CASTOR. Populacja chorych w badaniu

jest szersza od wnioskowanej - do badania włączono chorych z nawrotowym/i lub opornym szpiczakiem mnogim po co najmniej jednej linii leczenia. W badaniu CASTOR



- Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte bezpośrednio na podstawie wyników badania klinicznego CASTOR, przy czym wyniki kwestionariusza przeliczono z wykorzystaniem zestawów użyteczności specyficznych dla Polski na podstawie badania Golicki 2010. Takie podejście znacznie podwyższa wiarygodność analizy w kontekście specyficznych (lokalnych) uwarunkowań jakości życia. Dodatkowo testowano wartości użyteczności zaczerpnięte z literatury. Przyjęto, że dla analizowanych subpopulacji wartości użyteczności będą identyczne jak w populacji ITT.
- Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających zużycie zasobów oraz koszty chorych z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia, w analizie uwzględniono koszty oparte na danych dotyczących zużycia zasobów, opracowanych przez ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych ze szpiczakiem mnogim oraz na obowiązujących wycenach procedur medycznych - Zarządzenia NFZ i cenach leków wraz z poziomem finansowania (komunikaty DGL za ostatni miesiąc oraz Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2017 r.), a także na danych pochodzących z analiz weryfikacyjnych opublikowanych w danym wskazaniu (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna, Panabinostat Analiza weryfikacyjna. Przypisanie kosztów tą metodą daje obraz rzeczywistego zużycia zasobów medycznych i uwiarygodnia przyjęte wartości.

8 Dyskusja

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności stosowania daratumumabu (Darzalex®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z

w porównaniu z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem.

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę [REDAKTOWANO]. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego Evidera. Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły strukturę leków stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia, koszty zakupu i podania leków oraz monitorowania choroby, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia.

W analizie uwzględniono:

- [REDAKTOWANO]
- [REDAKTOWANO]
- dodatkowo w ramach analizy wrażliwości populację ogólną (ang. *overall*) zgodną z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) z badania CASTOR.

Analizę podstawową [REDAKTOWANO] przeprowadzono w 4 wariantach

– [REDAKTOWANO]

W celu oszacowania niepewności parametrów użytych w modelu przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Model umożliwia testowanie zmienności wielu parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, stosowania dalszego leczenia, masy i powierzchni ciała pacjenta, stóp dyskontowych i parametrów kosztowych.

Podobnie założono, że częstości zdarzeń niepożądanych z badania CASTOR dla subpopulacji będą takie same jak w populacji ITT.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła 64 lata). Zgodnie z danymi literaturowymi zachorowania na szpiczaka występują rzadko u osób poniżej 60 r.ż. – 5% (<2% przed 40. r.ż.; Szczeklik 2016), a mediana wieku chorych wynosi 72 lata (PGSz 2017, ESMO 2017). Tym samym spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

W analizie ekonomicznej dawkowanie leków ze schematów DARA+BOR+DEX i BOR+DEX oraz intensywność dawkowania, która wprost odpowiada za otrzymane w badaniu wyniki zdrowotne i która wpływa na koszty leczenia przyjęto na podstawie danych z badania CASTOR. Schemat dalszego leczenia zaimplementowano na podstawie opinii ekspertów i testowano w ramach odchylenia kosztów o +/-20%.

Niniejsza analiza odpowiada stanowi na listopad 2017 r. Udział poszczególnych opakowań w kosztach leków przyjęto w oparciu o dane sprzedażowe NFZ za ostatni miesiąc, tj. lipiec 2017 r. Należy zauważyć, że zmiana udziałów poszczególnych preparatów leków uwzględnionych w modelu będzie miała pomijalnie mały wpływ na wyniki analizy. Ze względu na to, iż w wyniku możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz publikacji komunikatów DGL co miesiąc oraz publikacji przez MZ obowiązującego wykazu leków refundowanych co 2 miesiące, koszty i wyceny technologii oraz procedur mogą ulegać niewielkim zmianom.

Stosowanie schematu DARA+BOR+DEX **powodowało uzyskanie większej** w porównaniu do schematu BOR+DEX **liczby lat życia i lat życia skorygowanych o jakość oraz pozwoliło skuteczniej zapobiegać progresji choroby.** [REDACTED]

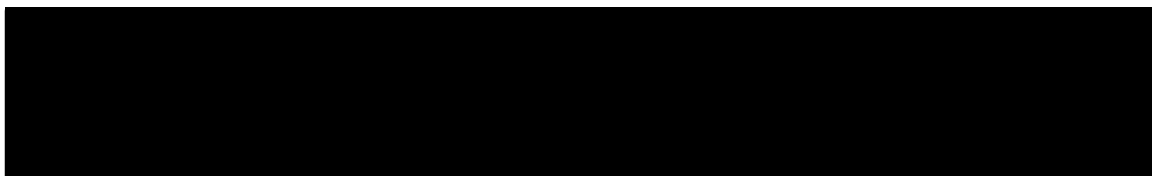
Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do kluczowych czynników, wykazała [REDACTED]

Przeprowadzona analiza wskazuje, iż daratumumab pozwala wydłużyć życie o 4,79 oraz 4,07 lata w pełnym zdrowiu (odpowiednio, w [REDACTED] [REDACTED], co uwzględniając zaawansowany stan choroby, należy uznać za znaczącą poprawę skuteczności leczenia.

Wprowadzenie finansowania leku daratumumab, który wykazał kosztowa efektywność w obu analizowanych [REDACTED] stanowi istotne poszerzenie opcji zarówno dla:

- [REDACTED]

-



9 Wyniki końcowe

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

[Redacted text block]

10 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim, u których zastosowano [REDAKTOWANO]

Analizę ekonomiczną oparto na wynikach badania CASTOR. Populacja chorych w badaniu jest szersza od wnioskowanej. Do analizy włączono subpopulacje chorych zbliżone do populacji wnioskowanych pod względem przebytych linii leczenia, które były predefiniowane w badaniu.

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę [REDAKTOWANO]. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego Evidera. Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły strukturę leków stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia, koszty zakupu i podania leków oraz monitorowania choroby, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia.

Analizę przeprowadzono wykorzystując model PSM. W analizie podstawowej uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, natomiast w ramach analizy wrażliwości dodatkowo testowano perspektywę wspólną NFZ i pacjenta. Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła 64 lata).

Daratumumab przynosi choremu istotne korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia o 5,96 i 5,22 lat oraz poprawy jakości życia o 4,79 i 4,07 lat życia skorygowanych o jakość [REDAKTOWANO]

Zapewnienie dostępu do terapii o nowym mechanizmie działania i udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia w pełnym zdrowiu oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w docelowej populacji chorych, wpisuje się w ciągle aktualne priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

11 Aneks

11.1 Treść ankiety

Celem niniejszego badania ankietowego jest zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych na temat zużycia zasobów w leczeniu dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Zebrane dane zostaną wykorzystane do oceny ekonomicznych skutków stosowania daratumumabu (DARA) w leczeniu docelowej populacji chorych zgodnie z opracowanym programem lekowym (Załącznik 1).

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

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

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

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

Ankieta składa się z 2 części:

1. **Schematy leczenia**, której celem jest określenie schematów stosowanych w poszczególnych liniach leczenia (w ramach aktualnego postępowania terapeutycznego oraz spodziewanych zmian po uzyskaniu refundacji dla leku Darzalex®).
2. **Zużycie zasobów**, której celem jest oszacowanie zużycia zasobów w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego.

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

Najważniejsze skróty:

DARA - daratumumab

BOR - bortezomib

LEN - lenalidomid

DVd - daratumumab + bortezomib + deksametazon

Vd - bortezomib + deksametazon

Wstęp i założenia

W części dotyczącej **schematów leczenia** założono, że do nowego programu lekowego będą kwalifikowani dorośli (≥ 18 lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, [REDACTED]

- [REDACTED]

- [REDACTED]

W ankiecie dotyczącej **zużycia zasobów** uwzględniono zużycie zasobów daratumumabu stosowanego w schemacie DARA + BOR + deksametazon (Dvd) oraz schematu bortezomib + deksametazon (Vd) u chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

Schematy leczenia

Celem tej części ankiety jest zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych na temat aktualnego postępowania terapeutycznego oraz spodziewanych zmian po refundacji DARA w leczeniu chorych w subpopulacjach uwzględnionych w analizie (patrz rozdz.1).

Akceptując upraszczające założenia, prosimy o weryfikację (przykładowych schematów) /uzupełnienie brakujących wartości **dla kilku najczęściej stosowanych** schematów leczenia w ramach każdej z sekwencji.

Proszę o wskazanie **kilku aktualnie najczęściej** stosowanych leków/schematów lekowych w

Schemat	Odsetek chorych
Łącznie	100%

Odsetek pacjentów wykazujących oporność na leczenie bortezomibem

Proszę wskazać u jakiego odsetka pacjentów, u których zastosowano jedną linię leczenia obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku występuje oporność na leczenie bortezomibem.

Kategoria	Odsetek chorych
Oporność na leczenie bortezomibem u pacjentów po przeszczepie i bortezomibie stosowanym w pierwszej linii leczenia	XX%

Schematy stosowane w kolejnych liniach leczenia

Proszę o wskazanie odsetka chorych którzy otrzymają aktywne leczenie i BSC (leczenie objawowe - brak aktywnego leczenia) [REDACTED]

po standardowej terapii [REDACTED]		po DARA [REDACTED]	
Typ leczenia	Odsetek chorych	Typ leczenia	Odsetek chorych
Aktywne leczenie		Aktywne leczenie	
BSC		BSC	
Łącznie	100%	Łącznie	100%

Proszę o wskazanie **kilku** najczęściej stosowanych leków/schematów lekowych (aktywnego leczenia) w [REDACTED]

Czy możemy przyjąć założenie, że w kolejnych liniach po leczeniu DARA będą stosowane podobne schematy lekowe jak po standardowej terapii?

Komentarz:

.....

po standardowej terapii [REDACTED]		po DARA [REDACTED]	
Schemat lekowy	Odsetek chorych	Schemat lekowy	Odsetek chorych
Łącznie	100%	Łącznie	100%

*w przypadku, gdy schematy leczenia będą inne po DARA niż po standardowej terapii.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej mógłby być stosowany u pacjentów, u których zastosowano

Aktualne schematy stosowane po leczeniu

Proszę o wskazanie **kilku aktualnie najczęściej** stosowanych leków/schematów/BSC lekowych po leczeniu BOR i LEN w trzeciej lub czwartej linii.

Schemat	Odsetek chorych
Łącznie	100%

Schematy stosowane w kolejnych liniach leczenia

Proszę o wskazanie odsetka chorych, którzy otrzymają aktywne leczenie i BSC (leczenie objawowe - brak aktywnego leczenia) w kolejnych liniach leczenia - tj. po leczeniu standardowym i po leczeniu DARA, w określonej populacji.

po standardowej terapii		po DARA	
Typ leczenia	Odsetek chorych	Typ leczenia	Odsetek chorych
Aktywne leczenie		Aktywne leczenie	
BSC		BSC	
Łącznie	100%	Łącznie	100%

Proszę o wskazanie kilku najczęściej stosowanych leków/schematów lekowych w kolejnych liniach leczenia - [REDACTED] populacji.

Czy możemy przyjąć założenie, że w kolejnych liniach po leczeniu DARA będą stosowane podobne schematy lekowe jak po standardowej terapii?

Komentarz:

.....

po standardowej terapii		po DARA*	
Schemat	Odsetek chorych	Schemat	Odsetek chorych
Łącznie	100%	Łącznie	100%

*w przypadku, gdy schematy leczenia będą inne po DARA niż po standardowej terapii.

Zużycie zasobów

Celem tej części ankiety jest zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych na temat zużycia zasobów w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego w zdefiniowanych subpopulacjach chorych (patrz rozdz. 1).

Zebrań dane zostaną wykorzystane do oceny ekonomicznych skutków stosowania DARA w leczeniu docelowej populacji chorych.

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

Po daniu leków

Prosimy o oszacowanie jaka część pacjentów przyjmujących BOR przyjmuje ten lek w postaci infuzji dożylniej.

Grupa chorych	Odsetek
Pacjenci przyjmujący BOR dożylnie	XX%

Schemat DVd

W tabeli poniżej przedstawiono schemat podawania poszczególnych leków DVd.

Lek	Cykle	Długość cyklu	Liczba podań w cyklu	Liczba podań w pierwszym roku	Liczba podań w drugim i kolejnym roku
Daratumumab	1-3	21	3	21	13
	4-8	21	1		
	≥9	28	1		
Bortezomib ^{*,**}	1-3	21	4 (w tym 2 podania razem z daratumumabem)	32 ^{***}	0
	4-8	21	4 (w tym 1 podanie razem z daratumumabem)		
Deksametazon [*]	1-8	21	8	64	0

* Maksymalnie 8 cykli.

** Założono, że część podań wykonywana będzie dożylnie, a część podskórnie (zgodnie z odsetkiem wskazanym w rozdziale 3.1).

*** 32 podania bortezomibu, z czego 11 podań łącznie z daratumumabem).

Prosimy o weryfikację danych dotyczących kosztów podawania leków w schemacie Vd, w tym BOR podawanego razem z DARA (założono brak dodatkowych kosztów podania) i podawanego oddzielnie - dożylnie lub podskórnie.

Lek	Sposób podania	Procedura	Koszt PLN/ podanie
Daratumumab	Infuzja dożylna	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72
Bortezomib	Podanie razem z daratumumabem	W ramach hospitalizacji związanej z podaniem daratumumabu	0,00
	Infuzja dożylna	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56
	Podanie podskórne	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią lub Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	108,16 lub 162,24
Deksametazon	Podanie doustne	Brak	0

Koszty procedur oszacowano na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 98/2017/DGL i Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 54/2017/DGL.

Komentarz:

.....

.....

.....

.....

Schemat Vd

W tabeli poniżej przedstawiono schemat podawania poszczególnych leków Vd.

Lek	Cykle	Długość cyklu	Liczba podań w cyklu	Liczba podań w pierwszym roku	Liczba podań w drugim i kolejnym roku
Bortezomib	1-8*	21	4**	32	0
Deksametazon	1-8*	21	8	64	0

*Maksymalnie 8 cykli. ** Założono, że część podań wykonywana będzie dożylnie, a część podskórnie.

Prosimy o weryfikację danych dotyczących kosztów podawania leków w schemacie Vd, w tym bortezomibu podawanego dożylnie i podskórnie.

Lek	Sposób podania	Procedura	Koszt PLN/podanie
BOR	Infuzja dożylna	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56
	Podanie podskórne	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią lub Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	108,16 lub 162,24
Deksametazon	Podanie doustne	Brak	0

Koszty procedur oszacowano na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 54/2017/DGL.

Komentarz:

.....

.....

.....

.....

Monitorowanie w okresie wolnym od progresji choroby

Monitorowanie podczas leczenia DVd (DARA +BOR + deksametazon)

Prosimy o weryfikację założenia zgodnie z którym koszt standardowego monitorowania podczas leczenia DARA w II/III/IV linii będzie równy kosztowi diagnostyki w programie lekowym „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego”.

Procedura	Wartość punktowa	PLN/punkt
Diagnostyka w programie Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	55	52,00

Komentarz:

.....

.....

.....

.....

W przypadku braku akceptacji powyższych kosztów prosimy o uzupełnienie brakujących wartości poprzez podanie zużycia zasobów w ciągu **12 miesięcy** dla DARA stosowanego z BOR i deksametazonem oddzielnie w II linii leczenia i oddzielnie w III i dalszych liniach leczenia.

Uwaga! Należy założyć, że część monitorowania leczenia będzie się odbywać również podczas hospitalizacji związanej z podaniem DARA i BOR (zgodnie z założeniami przyjętymi w rozdz. wyżej **łączna liczba hospitalizacji wyniesie ok. 40** w pierwszym roku stosowania DARA przy założeniu braku przerywania terapii).

Kategoria	Świadczenie	Średnia liczba wizyt/badań w okresie 12 miesięcy - DVD	
		II linia leczenia	III i dalsze linie leczenia
Koszty związane z programem	Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	XX	XX
Świadczenia specjalistyczne	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	XX	XX
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (m.in. RTG klatki piersiowej, USG)	XX	XX
	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	XX	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX
Badania kosztochłonne	TK	XX	XX
	MR	XX	XX
	Scyntygrafia	XX	XX
	PET	XX	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX
Inne	Okresowa ocena odpowiedzi	XX	XX
	inne... (jakie?)	XX	XX

Komentarz:

Standardowe monitorowanie podczas leczenia Vd (BOR + deksametazon)



W celu ustalenia średnich kosztów ponoszonych w trakcie leczenia pacjentów w drugiej linii leczenia stosujących schemat BOR + deksametazon (Vd) w [REDACTED] prosimy o uzupełnienie brakujących wartości poprzez podanie zużycia zasobów w ciągu **12 miesięcy dla chorych w trakcie leczenia (tj. przed progresją do kolejnej linii)**.

Poszczególne kolumny poniższej tabeli dotyczą zużycia zasobów (bez kosztów samych leków i kosztów podania).

Kategoria	Świadczenie	Średnia liczba wizyt/badań w okresie 12 miesięcy Vd przed progresją [REDACTED]
Świadczenia specjalistyczne	WM1 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	XX
	WM2 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (m.in. RTG klatki piersiowej, USG)	XX
	WM3 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	XX
	inne... (jakie?)	XX
Badania kosztochłonne	TK	XX
	MR	XX
	Scyntygrafia	XX
	PET	XX
	inne... (jakie?)	XX
Inne	Okresowa ocena odpowiedzi	XX
	inne... (jakie?)	XX

[REDACTED]

W celu ustalenia średnich kosztów ponoszonych w trakcie leczenia pacjentów w stosujących schemat bortezomib + deksametazon (Vd) [REDACTED] szpiczaka mnogiego (tj. po leczeniu bortezomibem i lenalidomidem) prosimy o uzupełnienie brakujących wartości poprzez podanie zużycia zasobów w ciągu **12 miesięcy dla chorych przed progresją**.

Poszczególne kolumny poniższej tabeli dotyczą zużycia zasobów (bez kosztów samych leków i kosztów podania).

Kategoria	Świadczenie	Średnia liczba wizyt/badań w okresie 12 miesięcy Vd przed progresją
Świadczenia specjalistyczne	WI1 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	XX
	WI2 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (m.in. RTG klatki piersiowej, USG)	XX
	WI3 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	XX
	inne... (jakie?)	XX
Badania kosztochłonne	TK	XX
	MR	XX
	Scyntygrafia	XX
	PET	XX
	inne... (jakie?)	XX
Inne	Okresowa ocena odpowiedzi	XX
	inne... (jakie?)	XX

Komentarz:

Monitorowanie w okresie po progresji choroby

Progresja po [REDAKTOWANE]

W celu ustalenia kosztów leczenia aktywnego szpiczaka mnogiego w okresie po progresji choroby, która nastąpiła [REDAKTOWANE] szpiczaka mnogiego, prosimy o uzupełnienie brakujących wartości poprzez podanie zużycia zasobów w ciągu **12 miesięcy (niezależnie od stosowanego schematu leczenia)**.

Prosimy nie uwzględniać w poniższej tabeli chorych stosujących leczenie BSC. Koszty ponoszone podczas monitorowania tej grupy chorych uwzględniono w rozdziale 0.

Kategoria	Świadczenie	Średnia liczba wizyt/badań w okresie 12 miesięcy
Świadczenia specjalistyczne	W1 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	XX
	W2 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (m.in. RTG klatki piersiowej, USG)	XX
	W3 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	XX
	inne... (jakie?)	XX
Badania kosztochłonne	TK	XX
	MR	XX
	Scyntygrafia	XX
	PET	XX
	inne... (jakie?)	XX
Inne	Okresowa ocena odpowiedzi	XX
	inne... (jakie?)	XX

Komentarz:

Progresja po

W celu ustalenia kosztów leczenia aktywnego szpiczaka mnogiego w okresie po progresji choroby, która nastąpiła [REDAKTOWANA] szpiczaka mnogiego, prosimy o uzupełnienie brakujących wartości poprzez podanie zużycia zasobów w ciągu **12 miesięcy (niezależnie od stosowanego schematu leczenia)**.

Prosimy nie uwzględniać w poniższej tabeli chorych stosujących leczenie BSC. Koszty ponoszone podczas monitorowania tej grupy chorych uwzględniono w rozdziale 0.

Kategoria	Świadczenie	Średnia liczba wizyt/badań w okresie 12 miesięcy
Świadczenia specjalistyczne	WI1 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	XX
	WI2 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (m.in. RTG klatki piersiowej, USG)	XX
	WI3 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	XX
	inne... (jakie?)	XX
Badania kosztochłonne	TK	XX
	MR	XX
	Scyntygrafia	XX
	PET	XX
	inne... (jakie?)	XX
Inne	Okresowa ocena odpowiedzi	XX
	inne... (jakie?)	XX

Zużycie zasobów medycznych związanych ze stosowaniem najlepszej terapii objawowej (BSC)

Chorzy po progresji, którzy nie będą kontynuować leczenia aktywnego, otrzymają najlepsze leczenie objawowe (ang. *best supportive care*, BSC) oraz opiekę końca życia/paliatywną.

W celu ustalenia kosztów leczenia objawowego szpiczaka mnogiego w okresie po progresji choroby (najlepsza terapia wspomagająca, ang. *best supportive care*, BSC) prosimy o uzupełnienie brakujących wartości poprzez podanie zużycia zasobów dotyczących leków oraz hospitalizacji, badań i zabiegów w ciągu **12 miesięcy** stosowania BSC.

Kategoria	Preparat/ Substancja czynna	Dawka dobową	Długość leczenia	Odsetek chorych
leki przeciwbólowe	fentanyl-system transdermalny	1,2 mg	ciagle	XX
	tramadol	200 mg	ciagle	XX
	ketoprofen	175 mg	ciagle	XX
	tramadol+paracetamol	37,5 + 325 mg	ciagle	XX
	morfina	100 mg	ciagle	XX
	dikofenak	100 mg	ciagle	XX
	gabapentyna	900 mg	ciagle	XX
	paracetamol	1000 mg	ciagle	XX
	oksykodon	40 mg	ciagle	XX
	inne...(jaki?)	XX	XX	XX
Glikokortykosteroidy	deksametazon	6 mg	ciagle	XX
	kortyzol	30 mg	ciagle	XX
	inne...(jaki?)	XX	XX	XX
Bisfosfoniary	zolendronian	4 mg	1 podanie co 4 tyg.	XX
	pamidronian	90 mg	1 podanie co 4 tyg.	XX
	klodronian	1600 mg	ciagle	XX
	inne...(jaki?)	XX	XX	XX
Leki przeciwwymiotne	ondansetron	9 mg	1 podanie co 2 tyg.	XX
	metoklopramid	0,02 mg	ciagle	XX
	tietyloperazyna	6,5 mg	ciagle	XX
	inne...(jaki?)	XX	XX	XX
Inne leki	inne...(jaki?)	XX	XX	XX
	inne...(jaki?)	XX	XX	XX

Kategoria	Świadczenie	Średnia liczba wizyt/badań w okresie 12 miesięcy - progresja po II linii leczenia
Świadczenia specjalistyczne	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	XX
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (m.in. RTG klatki piersiowej, USG)	XX
	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	XX
	inne...(jaki?)	XX
Badania kosztochłonne	TK	XX
	MR	XX
	Scyntygrafia	XX

	PET	XX
	inne...(jaki?)	XX
Radioterapia paliatywna	Teleradioterapia paliatywna (cały kurs) + Hospitalizacja do teleradioterapii / terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku > 17 r.ż.	XX
Leczenie radioizotopami	Porada kwalifikacyjna	XX
	Porada kontrolna	XX
	Stront	XX
	Samar	XX
	Hospitalizacja do brachyter. i t. izotopowej w oddziale radioter. / onkol. klin.	XX
	Samar	XX
	Stront	XX
Przeškórna wertebroplastyka	Zabieg	XX
Kyfoplastyka balonowa	Zabieg	XX
Dializa	Zabieg	XX
Plazmafereza	Zabieg	XX
Przetoczenie KKCz	Zabieg + hospitalizacja	XX
Inne	Okresowa ocena odpowiedzi	XX
	inne...(jaki?)	XX
	inne...(jaki?)	XX

Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych ≥ 3 stopnia występujących u $\geq 1\%$ pacjentów

W oparciu o wyniki badania klinicznego w kosztach leczenia działań niepożądanych ≥ 3 stopnia uwzględniono zdarzenia występujących u $\geq 1\%$ pacjentów. Większość kosztów zdarzeń niepożądanych została oszacowana w ramach wcześniejszych analiz ekonomicznych we wskazaniu: szpiczak mnogi. Pozostałe zdarzenia niepożądane stanowią: neuropatia obwodowa, nadciśnienie, duszność, ból pleców, infekcje i choroba zakrzepowo-zatorowa.

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

Prosimy o pisanie „0” tam gdzie nie wykonuje się żadnych specyficznych procedur u chorego.

Działanie niepożądane	Kategoria	Parametr	Odsetek chorych
Neuropatia obwodowa	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	25%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	1 hospitalizacja A31 Choroby nerwów obwodowych	10%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	gabapentyna 900 mg/d, ciagle pregabalina 75 mg/d, ciagle	10% 10%
	Inne... (jakie?)	XX	XX
Nadciśnienie	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	XX
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	XX	XX
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	XX	XX
	Inne... (jakie?)	XX	XX
Duszność	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	50% 50%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	D37 Inne choroby układu oddechowego	10%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	prednizon 30 mg przez 14 dni	XX
	Inne... (jakie?)	XX	XX

Ból pleców	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	80%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	Hospitalizacja H89c Choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni	20%
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	oksykodon 5 mg co 6 h przez 7 dni	50%
		paracetamol 1g co 6 h przez 7 dni	50%
Inne... (jakie?)	XX	XX	
Infekcje	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	1 (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	40%
		1 (W12 - Świadczenie specjalistyczne 2-go typu: bad lab/RTG)	20%
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	XX	XX
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	amoksycylina + kwas klawulanowy 2000 mg/d przez 7 dni	40%
ciprofloksacyna 1000 mg/d przez 7 dni		40%	
Inne... (jakie?)	XX	XX	
Choroba zakrzepowo-zatorowa	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):	XX	XX
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):	XX	XX
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):	XX	XX
	Inne... (jakie?)	XX	XX

Dziękujemy za udział w ankiecie

11.2 Analiza danych dotyczących użyteczności z badania CASTOR

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11.3 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia schematu DARA+BOR+DEX w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, w porównaniu do schematu BOR+DEX.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN Search filters).

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 19.10.2017 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

Nie odnaleziono badań oceniających opłacalność leczenia schematem DARA+BOR+DEX w porównaniu do schematu BOR+DEX.

Tab. 58. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla daratumumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.10.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	208 047
#2	Cost allocation [mh]	1 980
#3	Cost-benefit analysis [mh]	69 886
#4	Cost control [mh]	31 218
#5	Cost savings [mh]	10 360
#6	Cost of illness [mh]	22 206
#7	Cost sharing [mh]	4 065
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	208 047
#9	daratumumab [nm]	60
#10	daratumumab [tw]	191
#11	darzalex [tw]	5
#12	#9 OR #10 OR #11	192
#13	#8 AND #12	0

Tab. 59. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla daratumumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 19.10.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	74 882

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	125 861
#3	'Cost of illness'/exp	16 837
#4	'Cost control'/exp	59 652
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 016
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	253 432
#7	'daratumumab'/exp	683
#8	Darzalex	40
#9	#7 OR #8	684
#10	#6 AND #9	8

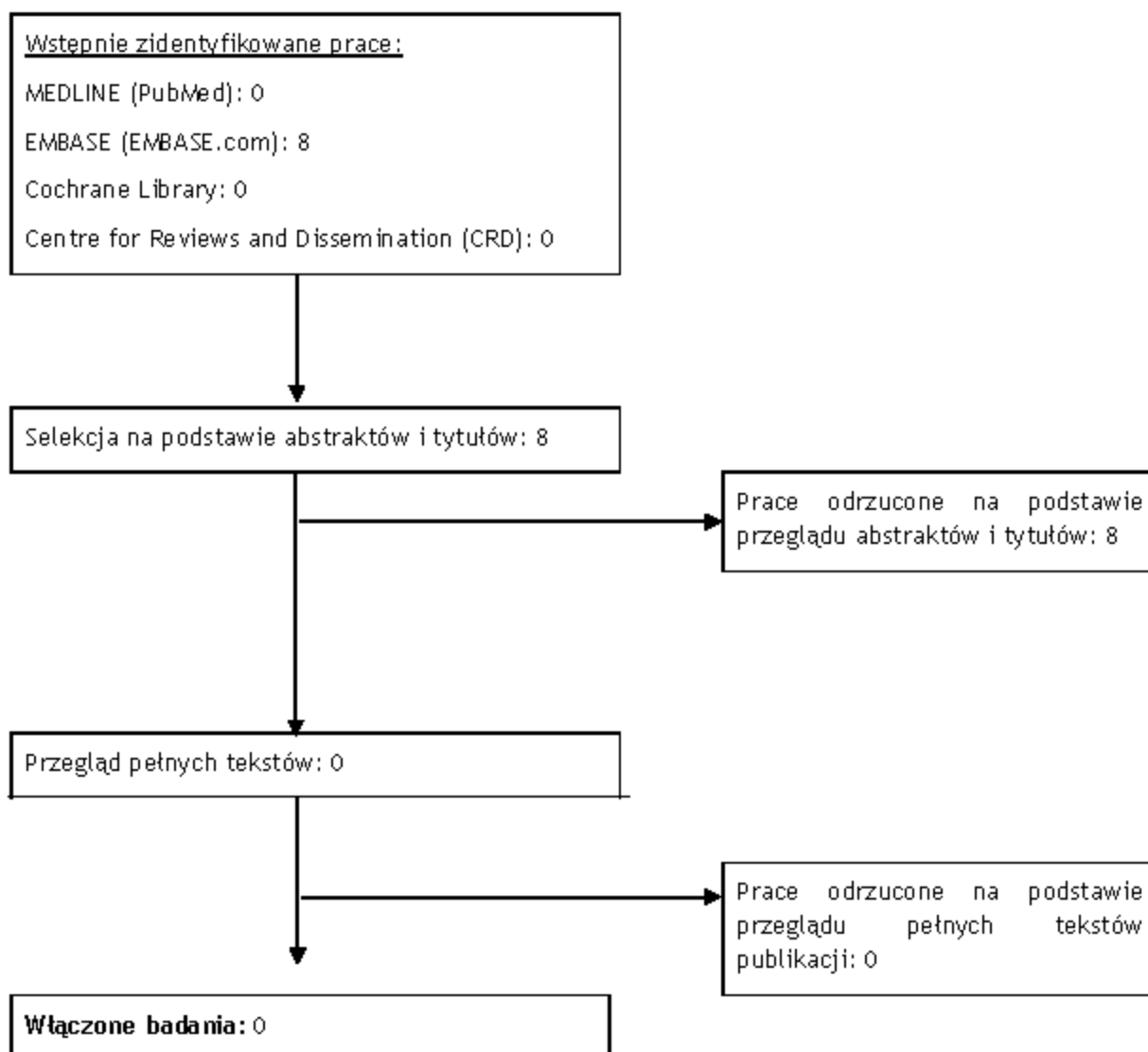
Tab. 60. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla daratumumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 19.10.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	25 450
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	18 396
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	1 295
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	1 018
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	1 337
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	43
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	25 450
#8	daratumumab	76
#9	Darzalex	0
#10	#8 or #9	76
#11	#7 and #10 and #11	0

Tab. 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla daratumumabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 19.10.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(daratumumab) OR (darzalex)	4
#2	cost*	24 321
#3	#1 AND #2 AND #3	0

Ryc. 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla daratumumabu (diagram QUOROM/PRISMA).



11.4 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano aktualizację przeglądu przeprowadzonego w ramach Analizy ekonomicznej dla pomalidomidu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego (Pomalidomid Analiza ekonomiczna; patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 19.10.2017 r. Poszukiwano badań opublikowanych po 01.06.2016 r. (data odcięcia w wyszukiwaniu pierwotnym: 15.12.2016 r.). Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 opublikowane badanie opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Dodatkowo do przeglądu włączono 8 badań odnalezionych w ramach przeglądu pierwotnego (patrz rozdz. 4.5.1.2; Pomalidomid Analiza ekonomiczna).

Tab. 62. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.10.2017 r. (na podstawie: Pomalidomid Analiza ekonomiczna).

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	multiple myeloma	45 559
#2	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	424 574
#3	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utility Index" OR "Health Utilities Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	73 141
#4	#1 AND #2 AND #3	39
#5	#4 Filters: Publication date from 2016/06/01 to 2017/10/19	4

Tab. 63. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 19.10.2017 r. (na podstawie: Pomalidomid Analiza ekonomiczna).

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	multiple AND ('myeloma'/ exp OR myeloma)	73 843
#2	utilit* OR 'quality of life'/exp OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly'/exp OR 'health related quality of life'/exp OR hrqol OR 'health gain'	599 995
#3	euroqol OR 'eq 5d' OR 'short form 36'/exp OR 'sf 36'/exp OR 'short form 6d' OR 'sf 6d' OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qwb	279 654
#4	#1 AND #3 AND #3	135
#5	#4 AND [embase]/ lim	127
#6	#5 AND (2016:py OR 2017:py)	34

Tab. 64. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy The Cochrane Library; dane na dzień 19.10.2017 r. (na podstawie: Pomalidomid Analiza ekonomiczna).

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	multiple myeloma	3 272
#2	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	72 587
#3	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utility Index" OR "Health Utilities Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	20 705
#4	#1 AND #3 AND #3	67
#5	#4 Online Publication Date from Jun 2016 to Oct 2017	4

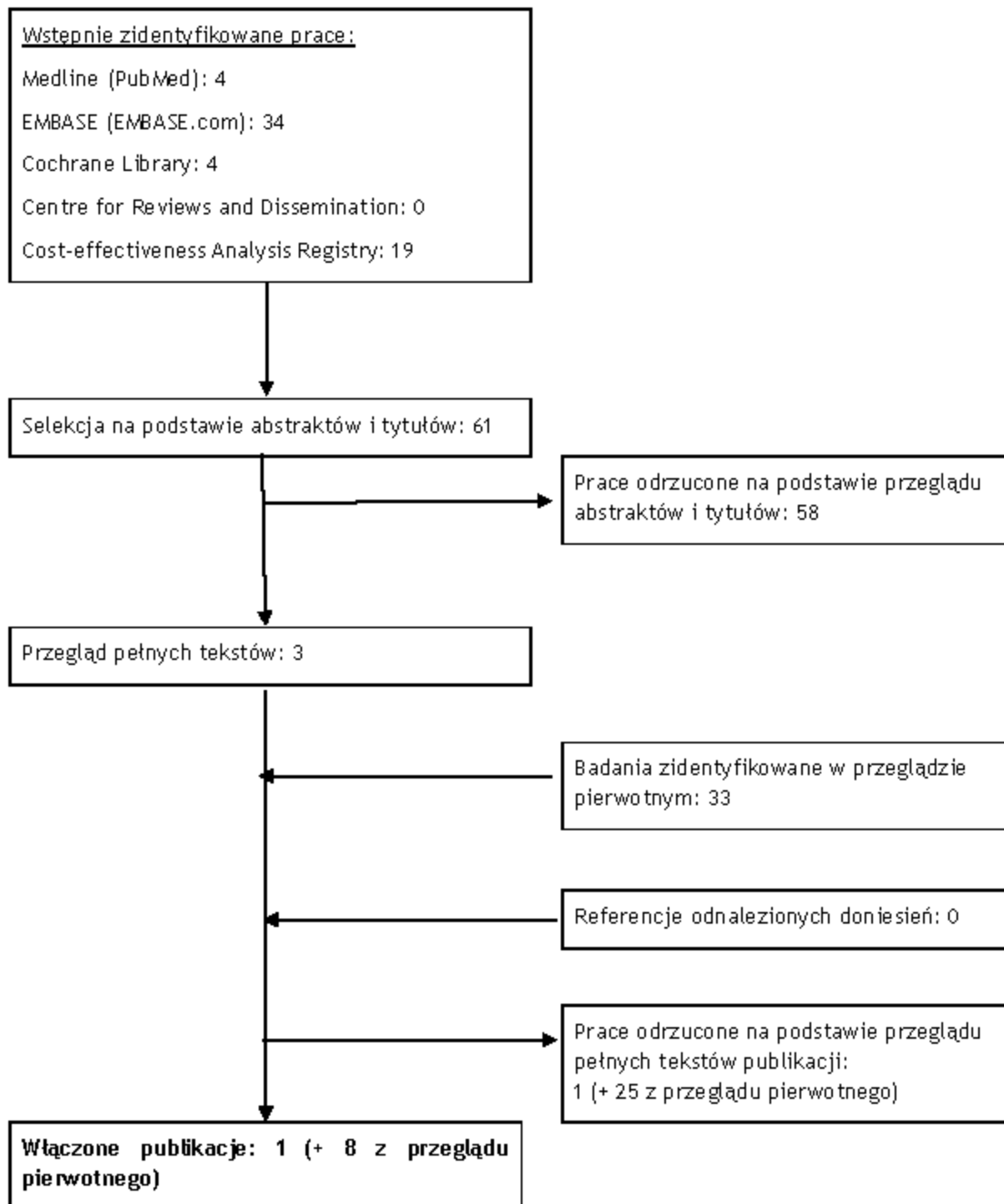
Tab. 65. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy The Centre for Reviews and Dissemination; dane na dzień 19.10. 2017 r. (na podstawie: Pomalidomid Analiza ekonomiczna).

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	multiple myeloma	228
#2	utilit*	5 382
#3	#1 AND #2	2
#4	#3 Record date 01/06/2016 to 19/10/2017	0

Tab. 66. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*, dane na dzień 15.12.2016 r. (na podstawie ; Pomalidomid Analiza ekonomiczna).

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	multiple myeloma	19

Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 67. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia (na podstawie ; Pomalidomid Analiza ekonomiczna).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Proskorovsky 2014	Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD i wsp. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2014; 12:35.
2	Acaster 2013	Acaster S, Gaugris S, Velikova G i wsp. Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. <i>Support Care Cancer</i> . 2013; 21 (2): 599-607.
3	Kvam 2011	Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F. Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. <i>Eur J Haematol</i> . 2011; 87 (4): 330-337.
4	Uyl-de Groot 2005	Uyl-de Groot CA, Buijt I, Gloudemans IJ i wsp. Health related quality of life in patients with multiple myeloma undergoing a double transplantation. <i>Eur J Haematol</i> . 2005; 74 (2): 136-143.
5	Slovacek 2007	Slovacek L, Slovackova B, Blazek M, Jebavy L. Quality of life in patients with multiple myeloma and malignant lymphoma undergoing autologous progenitor stem cell transplantation: The effect of selected psychosocial and health aspects on quality of life: A retrospective analysis. <i>Reports of Practical Oncology and Radiotherapy</i> . 2007; 12 (2): 101-108.
6	Kent 2014	Kent EE, Amba A, Mitchell SA, Clauser SB, Smith AW, Hays RD. Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers: Data from the SEER-MHOS linkage. <i>Cancer</i> . 2014 Nov 4.
7	Ramsenthaler 2016	Christina Ramsenthaler, Thomas R. Osborne, Wei Gao, Richard J. Siegert, Polly M. Edmonds, Stephen A. Schey and Irene J. Higginson. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. <i>BMC Cancer</i> . 2016 Jul 7;16:427.
8	Weisel 2015	Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Gibson CJ, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2015 Sep;15(9):519-30.
9	Naik 2016	Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, Irwin M, Pat V, Solomon H, Wang T, Hon H, Eng L, Mahler M, Thai H, Ho V, Xu W, Seung SJ, Wittmann N, Liu G. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. <i>Patient</i> . 2017 Feb;10(1):105-115.

Tab. 68. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia (na podstawie ; Pomalidomid Analiza ekonomiczna).

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Tatsuo Akechi, Sayo Aiki, Koji Sugano, Megumi Uchida, Atsuro Yamada, Hirokazu Komatsu, Takashi Ishida, Shigeru Kusumoto, Shinsuke Iida and Toru Okuyama. Does cognitive decline decrease health utility value in older adult patients with cancer? <i>Psychogeriatrics</i> . 2016 Jul 13. doi: 10.1111/psyg.12205. [Epub ahead of print]	Brak osobnych wyników w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim
2	R. Baz, H.M. Lin, A.-M. Hui, R.D. Harvey, K. Colson, K. Gallop, P. Swinburn, J. Laubach, D. Berg, P. Richardson. Development of a conceptual model	Brak danych dotyczących

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	to illustrate the impact of multiple myeloma and its treatment on health-related quality of life. <i>Support Care Cancer</i> . 2015 Sep;23(9):2789-97.	użyteczności stanu zdrowia
3	Boland E., Eister Ch., Ezaydi Y., MRCP, Greenfield D. M., Ahmedzai S. H., FRCP, Snowden J. A. Living With Advanced But Stable Multiple Myeloma: A Study of the Symptom Burden and Cumulative Effects of Disease and Intensive (Hematopoietic Stem Cell Transplant-Based) Treatment on Health-Related Quality of Life. <i>J Pain Symptom Manage</i> . 2013 Nov;46(5):671-80.	Brak danych dotyczących użyteczności stanu zdrowia
4	Crott R, Versteegh M, Uyl-de-Groot C. An assessment of the external validity of mapping QLQ-C30 to EQ-5D preferences. <i>Qual Life Res</i> . 2013; 22 (5): 1045-1054.	Badanie objęło populację chorych z wcześniej nieleczonym MM.
5	Etto LY, Morelli VM, Silva VC i wsp. Autologous stem cell transplantation improves quality of life in economically challenged, Brazilian multiple myeloma patients. <i>Clinics (Sao Paulo)</i> . 2011; 66 (11): 1855-1859.	Brak wartości użyteczności.
6	Hong B, Hermann EJ, Reuter C i wsp. Outcome of surgical decompression of spinal mass lesions in non-Hodgkin's lymphoma and plasmacytoma. <i>Clin Neurol Neurosurg</i> . 2013; 115 (12): 2476-2481.	Brak wartości użyteczności.
7	Khanna AJ, Reinhardt MK, Togawa D, Lieberman IH. Functional outcomes of kyphoplasty for the treatment of osteoporotic and osteolytic vertebral compression fractures. <i>Osteoporosis International</i> 2006; 17(6): 817-826.	Brak pomiaru użyteczności.
8	Kontodimopoulos N, Samartzis A, Papadopoulos AA, Niakas D. Reliability and validity of the Greek QLQ-C30 and QLQ-MY20 for measuring quality of life in patients with multiple myeloma. <i>ScientificWorldJournal</i> . 2012: 842867.	Brak wartości użyteczności.
9	Lind M, Vernon C, Cruickshank D i wsp. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. <i>Br J Cancer</i> . 2002; 86 (8): 1243-1249.	Chorzy z MM stanowili niecałe 11% badanych. Brak wartości użyteczności.
10	Walhotra K, Butler JS, Yu HM, Selvadurai S, D'Sa S, Rabin N, Kyriakou C, Yong K, Molloy S. Spinal disease in myeloma: cohort analysis at a specialist spinal surgery centre indicates benefit of early surgical augmentation or bracing. <i>BMC Cancer</i> . 2016 Jul 11; 16:444.	Chorzy ze szpiczakiem mnogim i chorobami kręgosłupa
11	Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker BW, Jackson SR, Stoppa AM, Simpson DR, Gimsing P, Palumbo A, Garderet L, Cavo M, Kumar S, Touzeau C, Buadi FK, Laubach JP, Berg DT, Lin J, Di Bacco A, Hui AM, van de Velde H, Richardson PG; TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. <i>NEngl J Med</i> . 2016 Apr 28;374(17):1621-34.	Brak danych dotyczących użyteczności stanu zdrowia
12	Rowen D, Brazier J, Young T i wsp. Deriving a preference-based measure for cancer using the EORTC QLQ-C30. <i>Value Health</i> . 2011; 14 (5): 721-731.	Badanie objęło populację chorych z nowo zdiagnozowanym MM.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
13	Rowen D, Young T, Brazier J, Gaugris S. Comparison of generic, condition-specific, and mapped health state utility values for multiple myeloma cancer. <i>Value Health</i> . 2012; 15 (8): 1059-1068.	Badanie objęło populację chorych z nowozdiagnozowanym MM.
14	Saccilotto IC, Bittencourt RI, Fischer CC, Quevedo A, Hirakata VN, Picon PD. Efficacy of a referral center for patient-centered care in multiple myeloma: a cohort study. <i>BMC Health Serv Res</i> . 2015 Oct 5;15:455.	Brak danych dotyczących użyteczności stanu zdrowia
15	Slováček L, Slováčková B, Jebavý L, Pavlík V. Quality of life in adult patients treated with peripheral blood progenitor cell transplantation: the effect of selected psychosocial, demographics and health aspects on quality of life: a retrospective analysis. <i>Acta Medica (Hradec Kralove)</i> . 2007;50(2): 119-24.	Brak osobnych wyników w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim
16	Teuffel O, Cheng S, Ethier MC i wsp. Health-related quality of life anticipated with different management strategies for febrile neutropenia in adult cancer patients. <i>Supportive Care in Cancer</i> 2012; 20 (11): 2755-2764.	Badanie objęło tylko 3 chorych z MM
17	Versteegh MM, Leunis A, Luime JJ, Boggild M, Uyl-de Groot CA, Stolk EA. Mapping QLQ-C30, HAQ, and MSIS-29 on EQ-5D. <i>Med Decis Making</i> . 2012 Jul-Aug;32(4):554-68.	Chorzy wcześniej nieleczeni
18	Wisløff F, Eika S, Hippe E i wsp. Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. <i>Nordic Myeloma Study Group. Br J Haematol</i> . 1996; 92 (3): 604-613.	Brak wartości użyteczności.
19	Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping from Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. <i>Med Decis Making</i> . 2015 Oct;35(7):912-26.	Chorzy wcześniej nieleczeni
Opracowania wtórne		
20	Comite d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Plerixafor (Mozobil) en pacients amb limfoma i mieloma múltiple. [Plerixafor (Mozobil) in patients with lymphoma and multiple myeloma] Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ -formerly CAHTA). 2010	Język hiszpański
21	Corso A, Mangiacavalli S, Cocito F, Pascutto C, Ferretti W, Pompa A, Ciampichini R, Pochintesta L, Mantovani LG. Long term evaluation of the impact of autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: a cost-effectiveness analysis. <i>PLoS One</i> . 2013 Sep 30;8(9): e75047	Opracowanie wtórne bez cech przeglądu systematycznego
22	Fragoulakis V, Kastritis E, Psaltopoulou T, Maniadakis N. Economic evaluation of therapies for patients suffering from relapsed-refractory multiple myeloma in Greece. <i>Cancer Manag Res</i> . 2013 Apr 10;5:37-48.	Opracowanie wtórne bez cech przeglądu systematycznego
23	Garrison LP Jr, Wang ST, Huang H, Ba-Mancini A, Shi H, Chen K, Korves C, Dhawan R, Cakana A, van de Velde H, Corzo D, Duh MS. The cost-effectiveness of initial treatment of multiple myeloma in the U.S. with bortezomib plus melphalan and prednisone versus thalidomide plus melphalan and prednisone or lenalidomide plus melphalan and	Opracowanie wtórne bez cech przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	prednisone with continuous lenalidomide maintenance treatment. <i>Oncologist</i> . 2013;18(1):27-36.	
24	Pandya C, Hashmi S, Khera N, Gertz MA, Disperzieri A, Hogan W, Siddiqui M, Noyes K, Kumar SK. Cost-effectiveness analysis of early vs. late autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. <i>Clin Transplant</i> . 2014 Oct;28(10):1084-91.	Opracowanie wtóme bez cech przeglądu systematycznego
25	Versteegh MM, Leunis A, Luime JJ, Boggild M, Uyl-de Groot CA, Stolk EA. Mapping QLQ-C30, HAQ, and MSIS-29 on EQ-5D. <i>Med Decis Making</i> . 2012 Jul-Aug;32(4):554-68.	Opracowanie wtóme bez cech przeglądu systematycznego
26	Borg, Sixten, Elvidge, Jamie, Hansson, Markus, Lee, Dawn, Nahi, Hareth, Persson, Ulf, Cost effectiveness of pomalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma in Sweden. , <i>Acta Oncol</i> ,2016 May; 55(5): 554-60	Opracowanie wtóme bez cech przeglądu systematycznego
27	Jakubowiak, Andrzej J, Aggarwal, Sanjay K, Barber, Beth L, Benedict, Agnes, Campioni, Marco, Giannopoulou, Andromachi, Houisse, Ivan, Panjabi, Sumeet, Tichy, Eszter, Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective. <i>J Med Econ</i> ,2016 Nov; 19(11):1-44	Opracowanie wtóme bez cech przeglądu systematycznego

11.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	5.1.1, 0, 6.1.1, 6.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	4.5, 5.1.2, 5.1.3, 5.2.2, 5.2.3, 6.1.2, 6.1.3, 6.2.2, 6.2.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	4.5.1.1, 11.3	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	5, 6	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	5, 6	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	5, 6	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	5, 6	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	5, 6	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	5.1.4, 5.2.4, 6.1.4, 6.2.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4.4.7	tak
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4.4.7	tak	

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	4.4.6, 5, 6	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	11.4	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	4.5	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	4.5	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	5.1.2, 5.1.3, 5.2.2, 5.2.3, 6.1.2, 6.1.3, 6.2.2, 6.2.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3, 5, 6	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3, 4.6.1.1, 5, 6	tak, w ramach analizy wrażliwości
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	3	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	11.1, 11.4	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	14	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

12 Spis rysunków

Ryc. 1. Struktura modelu <i>Survival Partition</i>	18
Ryc. 2. Długoterminowa prognoza dla DARA+BOR+DEX - [REDACTED]	25
Ryc. 3. Długoterminowa prognoza dla BOR+DEX - [REDACTED]	25
Ryc. 4. Długoterminowa prognoza dla DAR+BOR+DEX - [REDACTED]	27
Ryc. 5. Długoterminowa prognoza dla BOR+DEX - [REDACTED]	27
[REDACTED]	61
[REDACTED]	61
[REDACTED]	67
[REDACTED]	67
[REDACTED]	73
[REDACTED]	74
[REDACTED]	79
[REDACTED]	79
[REDACTED]	109
Ryc. 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla daratumumabu (diagram QUOROM/PRISMA)	112
Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).	116

13 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	12
Tab. 2. Ocena dopasowania parametrycznego dla PFS w badaniu CASTOR - [REDACTED] [REDACTED]	22
Tab. 3. Wybrane w analizie rozkłady PFS - [REDACTED]	22
Tab. 4. Ocena dopasowania parametrycznego dla PFS w badaniu CASTOR - [REDACTED] [REDACTED]	22
Tab. 5. Wybrane w analizie rozkłady PFS - [REDACTED]	23
Tab. 6. Stopień dopasowania OS w badaniu CASTOR - [REDACTED]	24
Tab. 7. Wybrane w analizie rozkłady OS - [REDACTED]	24
Tab. 8. Stopień dopasowania OS w badaniu CASTOR - [REDACTED]	26
Tab. 9. Wybrane w analizie rozkłady OS - [REDACTED]	26
Tab. 10. Stopień dopasowania czasu do zakończenia leczenia w badaniu CASTOR - [REDACTED]	29
Tab. 11. Stopień dopasowania czasu do zakończenia leczenia w badaniu CASTOR - [REDACTED]	29
Tab. 12. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu CASTOR.	30
Tab. 13. Podsumowanie użyteczności wykorzystanych w modelu.....	32
Tab. 14. Podsumowanie dawkowania leków.	34
Tab. 15. Koszty leków.....	35
Tab. 16. Intensywność dawkowania.	35
Tab. 17. Koszty podania leków.	36
Tab. 18. Odsetek pacjentów przyjmujących bortezomib dożylnie.....	36
Tab. 19. Koszt monitorowania w ramieniu DARA+BOR+DEX - przed progresją.	37
Tab. 20. Standardowe monitorowanie przed progresją.	37
Tab. 21. Standardowe monitorowanie przed progresją.....	38
Tab. 22. Koszty BSC w przeliczeniu na 1 tydz.	39
Tab. 23. Udział aktywnego leczenia.....	41
Tab. 24. Udział kolejnych terapii w aktywnym leczeniu.	41
Tab. 25. Koszt opieki końca życia na podstawie Analizy weryfikacyjnej dla pomalidomidu.43	
Tab. 26. Koszty zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia. *.....	43
Tab. 27. Podsumowanie parametrów klinicznych.	45
Tab. 28. Podsumowanie parametrów kosztowych.....	47
Tab. 29. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego (na podstawie: Pomalidomid Analiza ekonomiczna - aktualizacja przeglądu systematycznego).....	50

Tab. 30. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności. Scenariusze dotyczące rozkładów OS i PFS	
.....	53
Tab. 31. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności. Scenariusze dotyczące rozkładów OS i PFS	
.....	53
Tab. 32. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).	54
Tab. 33. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.	56
.....	58
.....	59
.....	59
.....	60
.....	60
.....	63
.....	64
.....	65
.....	65
.....	66
.....	66
.....	69
.....	71
.....	71
.....	71
.....	72
.....	73
.....	75
.....	76

.....	77
.....	77
.....	78
.....	78
.....	81
Tab. 58. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla daratumumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.10.2017 r.	110
Tab. 59. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla daratumumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 19.10.2017 r.	110
Tab. 60. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla daratumumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 19.10.2017 r.	111
Tab. 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla daratumumabu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 19.10.2017 r.	111
Tab. 62. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.10.2017 r. (na podstawie: Pomalidomid Analiza ekonomiczna).	113
Tab. 63. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 19.10.2017 r. (na podstawie: Pomalidomid Analiza ekonomiczna).	114
Tab. 64. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 19.10.2017 r. (na podstawie: Pomalidomid Analiza ekonomiczna).	114
Tab. 65. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 19.10. 2017 r. (na podstawie: Pomalidomid Analiza ekonomiczna).	114
Tab. 66. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów z drowia w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> , dane na dzień 15.12.2016 r. (na podstawie ; Pomalidomid Analiza ekonomiczna).	115
Tab. 67. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia (na podstawie ; Pomalidomid Analiza ekonomiczna).	117
Tab. 68. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia (na podstawie; Pomalidomid Analiza ekonomiczna).....	117

14 Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- Bacelar 2014** Bacelar MDA, Cooper C, Hyde C, Latimer N, Murray D. *The clinical and cost-effectiveness of lenalidomide for people who have received at least one prior therapy with bortezomib (partial review of TA171). Single Technology Appraisal NIHR HTA Programme (13/07/01). Matrix and Peninsula Technology Assessment Group. 2014.*
- CSR CASTOR** Janssen Research&Development. Clinical Study Report Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DvD) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Dane nieopublikowane.
- DARA ChPL** European Medicines Agency. Darzalex (daratumumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004077/human_med_001979.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp: 28.08.2017 r.
- EMA 2016** EMA Public Assessment Report. DARATUMUMAB Prescribing Information (first published May 2016). 2016; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf
- ESMO 2017** Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Apr 27.
- Golicki 2010** Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn.* 2010 Jul;120(7-8):276-81.
- Informator NFZ** Informator o umowach. Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>
- Komunikaty DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>
- Kropff 2007** Kropff M, Bisping G, Schuck E, et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* Aug 2007;138(3):330-337.
- Kumar 2012** Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia.* Jan 2012;26(1):149-157.
- Launois 1996** Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonneterre J. A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer. Docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine. *Pharmacoeconomics.* Nov 1996;10(5):504-521.
- Lloyd 2006** Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br. J. Cancer.* Sep 18 2006;95(6):683-690.

NICE Decision Support Unit 37	Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. <i>Med. Decis. Making.</i> Aug 2013;33(6):743-754.
NICE TA380	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Panobinostat for treating multiple myeloma after at least 2 previous treatments. Technology appraisal guidance (TA380). https://www.nice.org.uk/guidance/ta380/history
NICE TA427	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pomalidomide for multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib. Technology appraisal guidance (TA427). 2017; https://www.nice.org.uk/guidance/ta427
Niwolumab Analiza weryfikacyjna	AOTMiT. Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu. Analiza weryfikacyjna OT.4351.20.2017. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/064/AWA/064_AWA_OT_4351_20_OPDIVO_ch%C5%82oniak_Hodgkina_30.06.2017.pdf
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71)
Obwieszczenie Prezesa GUS 2017	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto. http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html
Palumbo 2016	Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. <i>N. Engl. J. Med.</i> Aug 25 2016;375(8):754-766.
Panabinostat Analiza weryfikacyjna	AOTMiT. Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (mnogiego). Analiza weryfikacyjna OT.4351.24.2016. Warszawa, sierpień 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/AWA/146_AWA_OT_4351_24_2016_Farydak_MM_2016.08.12.pdf
pCODR 10029	CADTH. Revlimid for Multiple Myeloma - Details. pCODR 10029. 2013. https://www.cadth.ca/revlimid-multiple-myeloma-details
PGSz 2017	Dmoszyńska A, Usnarska-Zubkiewicz L, Walewski J i in. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2017. <i>Acta Haematol Pol.</i> 2017.
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097.
Pomalidomid Analiza ekonomiczna	HealthQuest. Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Analiza ekonomiczna. Warszawa, grudzień 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AWA/038_AWA_OT_4351_8_Imnovid_AE_2017.05.17.pdf
Pomalidomid Analiza weryfikacyjna	AOTMiT. Pomalidomid (Imnovid®) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego. Analiza weryfikacyjna OT.4351.8.2017. Warszawa, maj 2017. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AWA/038_AWA_OT_4351_8_Imnovid_2017.05.17.pdf

QUOROM	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. <i>Lancet</i> 1999;354:1896-900.
Richardson 2003	Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. <i>N. Engl. J. Med.</i> Jun 26 2003;348(26):2609-2617
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Szczeklik 2016	Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2016.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
URPL 2017	Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowodorek bendamustyny - zwiększona śmiertelność obserwowana w ostatnich badaniach klinicznych bendamustyny. http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dotycz%C4%85cy-produkt%C3%B3w-leczniczych-zawieraj%C4%85cych
van Agthoven 2004	van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, et al. 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. <i>Eur. J. Cancer.</i> May 2004;40(8):1159-1169.
Zarządzenie Nr 54/2017/DGL NFZ	Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ NFZ	Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ NFZ	Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
Zarządzenie Nr 77/2016/DSOZ NFZ	Zarządzenie Nr 77/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 29 sierpnia 2017 r. w sprawie zmiany zarządzenia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
Zarządzenie Nr 90/2017/DGL NFZ	Zarządzenie Nr 90/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).
Zarządzenie Nr 95/2017/DGL NFZ	Zarządzenie Nr 95/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.

Zarządzenie Nr 98/2017/DGL NFZ Zarządzenie Nr 90/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).