

Produkt leczniczy Kyprolis®  
(karfilzomib) w leczeniu dorosłych  
pacjentów z nawrotowym lub  
opornym szpiczakiem mnogim  
– analiza ekonomiczna

**Instytut Arcana**  
Ul. Płk. S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
www.inar.pl

Kraków, luty 2019  
aktualizacja: wrzesień 2019



## SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY .....	4
INDEKS SKRÓTÓW .....	5
STRESZCZENIE .....	6
<b>1. ANALIZA EKONOMICZNA.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. METODYKA .....</b>	<b>9</b>
1.1.1. CEL ANALIZY .....	9
1.1.2. ZDEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	9
1.1.3. ZDEFINIOWANIE STRATEGII ANALITYCZNEJ .....	11
1.1.4. PERSPEKTYWA .....	11
1.1.5. HORYZONT CZASOWY .....	12
1.1.6. DYSKONTOWANIE.....	12
1.1.7. TECHNIKA ANALITYCZNA .....	12
<b>1.2. MODEL DECYZYJNY .....</b>	<b>13</b>
1.2.1. OPIS MODELU.....	13
1.2.2. GŁÓWNE ZAŁOŻENIA MODELU.....	15
1.2.3. WALIDACJA MODELU .....	16
<b>1.3. PARAMETRY MODELU.....</b>	<b>17</b>
1.3.1. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA POPULACJI W MODELU .....	17
<b>1.3.2. DANE DOTYCZĄCE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ.....</b>	<b>17</b>
1.3.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby.....	18
1.3.2.2. Przeżycie całkowite .....	23
1.3.2.3. Czas do przerwania leczenia .....	32
1.3.3. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE.....	37
1.3.4. UŻYTECZNOŚCI.....	38
1.3.4.1. Spadek użyteczności związany z działaniami niepożądanymi .....	40
<b>1.4. KOSZTY .....</b>	<b>41</b>
1.4.1. KOSZT PRODUKTU LECZNICZEGO KYPROLIS® .....	42
1.4.2. KOSZTY LEKÓW W SCHEMATACH Kd, Rd i Vd.....	43
1.4.3. KOSZTY HOSPITALIZACJI ZWIĄZANEJ Z PODANIEM LEKÓW .....	45
1.4.4. KOSZTY DIAGNOSTYKI I MONITOROWANIA .....	46
1.4.5. KOSZTY LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH .....	47
1.4.6. KOSZTY PO PROGRESJI CHOROBY.....	51
1.4.7. KOSZT OPIEKI PALIATYWNEJ .....	56
<b>1.5. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ.....</b>	<b>56</b>
<b>1.6. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU .....</b>	<b>57</b>
<b>1.7. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....</b>	<b>57</b>
1.7.1. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI .....	57

1.7.2.	ANALIZA PODSTAWOWA .....	61
1.7.2.1.	WARIANT DODATKOWY UWZGLĘDNIAJĄCY DAWKOWANIE POCHODZĄCE Z BADANIA ARROW ...	62
1.7.2.2.	DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....	63
1.7.2.3.	PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....	89
1.8.	OGRANICZENIA I DYSKUSJA .....	97
1.9.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	100
2.	ZAŁĄCZNIKI .....	101
2.1.	KOSZTY JEDNOSTKOWE OPAKOWAŃ LEKÓW STOSOWANYCH W SZPICZAKU MNOGIM; NA PODSTAWIE OBWIESZCZENIA MINISTRA.....	101
2.2.	PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH .....	115
2.3.	STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH .....	115
2.3.1.	DIAGRAM WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH .....	119
2.3.2.	CHARAKTERYSTYKA ANALIZ EKONOMICZNYCH WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU .....	119
2.4.	STRATEGIE WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI .....	121
2.4.1.	DIAGRAM WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI .....	122
2.4.2.	CHARAKTERYSTYKA PUBLIKACJI DOTYCZĄCYCH UŻYTECZNOŚCI WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU .....	124
2.5.	KWOTY REFUNDACJI ZA PRODUKT LECZNICZY IMVONID (POMALIDOMID): DANE NFZ I ESTYMACJE WŁASNE .....	126
2.6.	PARAMETRY WEJŚCIOWE MODELU .....	128
3.	PIŚMIENNICTWO.....	153
4.	SPIS TABEL .....	157
5.	SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW .....	160

## DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

<b>ZLECENIODAWCA</b>	<b>Amgen Biotechnologia Sp. z o. o.</b>	ul. Domaniewska 50 02-672 Warszawa, Polska
<b>WYKONAWCA</b>	<b>Instytut Arcana Sp. z o.o.</b>	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
<b>DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY</b>	luty 2019 r. aktualizacja: wrzesień 2019	

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Metodyka analizy</li><li>• Wyszukiwanie i analiza danych</li><li>• Zbieranie danych kosztowych</li><li>• Budowa kalkulatora</li><li>• Wykonanie obliczeń</li><li>• Opracowanie dokumentu</li><li>• Kontrola poprawności danych i obliczeń</li><li>• Nadzór merytoryczny</li><li>• Aktualizacja analizy ([REDAKOWANE] aktualizacja kosztów /za wyjątkiem kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych;/ redakcja dokumentu)</li></ul>
[REDAKOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Wyszukiwanie i analiza danych</li><li>• Zbieranie danych kosztowych</li><li>• Wykonanie obliczeń</li><li>• Opracowanie dokumentu</li><li>• Kontrola poprawności danych i obliczeń</li></ul>
[REDAKOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Wyszukiwanie i analiza danych</li></ul>
[REDAKOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>• Koordynator prac</li><li>• Nadzór merytoryczny</li></ul>
[REDAKOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

## LISTA EKSPERTÓW KLINICZNYCH UDZIELAJĄCYCH KONSULTACJI W RAMACH ANALIZY

[REDAKOWANE]	Oszacowanie udziałów w rynku - aktualna praktyka kliniczna
[REDAKOWANE]	Oszacowanie udziałów w rynku - aktualna praktyka kliniczna

## KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia Sp. z o. o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>CEA</b>	Analiza efektywności kosztów (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CUA</b>	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> )
<b>DDD</b>	Definiowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>DSA</b>	Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i> )
<b>EFS</b>	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>i.v.</b>	Dożylnie (łac. <i>intra vene/intravenosus</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>Kd</b>	Schemat karfilzomib + deksametazon
<b>LYG</b>	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
<b>mg</b>	Miligram
<b>mIn</b>	Milion
<b>MM</b>	Szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>p.o.</b>	Doustnie (łac. <i>per os</i> )
<b>Pd</b>	Schemat pomalidomid + deksametazon
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PICO</b>	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> )
<b>PSA</b>	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> )
<b>QLQ-C30</b>	Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową
<b>r.</b>	Rok
<b>RCT</b>	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>Rd</b>	Schemat lenalidomid + deksametazon
<b>RDI</b>	Średnia względna intensywność dawki (ang. <i>Relative dose intensity</i> )
<b>RRMM</b>	Nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi (ang. <i>relapsed or refractory multiple myeloma</i> )
<b>RSS</b>	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
<b>s.c.</b>	podskórnice (łac. <i>sub cutis</i> )
<b>TTD</b>	Czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i> )
<b>tys.</b>	Tysiąc
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>ww.</b>	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Kyprolis® (karfilzomib), stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem (schemat leczenia Kd), w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia.

Wnioskuje się o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis® w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”. Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c tiret 2 Ustawy o refundacji niniejsza analiza ekonomiczna wchodzi w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis®.

### Metodyka i założenia

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia.

Ocenianą interwencją stanowi leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, zawartość opakowania 10 mg i 30 mg) w skojarzeniu z deksametazonem (Kd).

Biorąc pod uwagę aktualne polskie standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, potwierdzone wynikami badania ankietowego, jak również refundację leków ze środków publicznych, aktualną praktykę kliniczną stanowi przede wszystkim leczenie schematem Rd tj. lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem, stosowanym w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”. Kolejną interwencją alternatywną dla rozpatrywanej interwencji stanowi schemat Vd, tj. leczenie bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (bortezomib jest finansowany z środków płatnika publicznego w ramach chemioterapii).

Ze względu na wykazane w analizie efektywności klinicznej [16] istotne statystycznie różnice w wynikach klinicznych pomiędzy interwencją, a komparatorami, opłacalność stosowania produktu leczniczego Kyprolis® została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA).

W ramach modelowania oszacowano koszty wynikające ze stosowania interwencji, komparatora głównego (Rd), komparatora dodatkowego (Vd) oraz komparatora uśrednionego (aktualna praktyka kliniczna – Rd + Vd ważone obecnymi udziałami w rynku) u jednego „uśrednionego” pacjenta z populacji docelowej w horyzoncie czasowym.

W niniejszej analizie oszacowano wyniki zdrowotne, wyrażone jako uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnej) u jednego „uśrednionego” pacjenta z populacji docelowej w horyzoncie czasowym. Obliczono również, uzyskane lata życia (LYG). Parametr ten wykazał wpływ zastosowania porównywanych technologii medycznych na przeżycie całkowite bez rozróżnienia jakości życia w poszczególnych stanach zdrowia.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków przed progresją (produkt leczniczy Kyprolis®, pozostałe leki stosowane w ramach analizowanych schematów leczenia), koszty związane z podaniem leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty leczenia po progresji choroby oraz koszty opieki paliatywnej. Koszty oszacowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia (wykaz leków refundowanych), Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej, komunikaty NFZ (kwoty oraz liczby zrefundowanych opakowań leków), statystyki NFZ dla Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), opublikowane polskie analizy ekonomiczne i analizy wpływu na budżet.

Dyskontowanie zostało przeprowadzone na poziomie: 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjęto na poziomie: 139 953 PLN/QALY.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono również następujące analizy:

- analizę progową, w której wyznaczono cenę progową opakowania jednostkowego produktu leczniczego Kyprolis®, przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość był równy wysokości progu opłacalności (139 953 PLN/QALY);

- deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy wprowadzaniu do modelu alternatywnych wartości parametrów wejściowych;
- probabilistyczną analizę wrażliwości, w której wartościom wejściowym do modelu przypisano rozkłady prawdopodobieństwa; w ramach PSA przeprowadzono 2 000 symulacji, przy czym w każdej symulacji wartość parametrów losowana była zgodnie z przyjętym rozkładem prawdopodobieństwa.

Wszystkie wyniki zaprezentowano dla perspektywy ekonomicznej NFZ (płatnik publiczny), z uwzględnieniem RSS i bez RSS dla produktu leczniczego Kyprolis®.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [36] oraz zgodnie z Wytocznymi AOTMiT [3].

## Wyniki analizy

W analizie oszacowano **łącznie koszty (zdyskontowane na poziomie 5% w skali roku) w horyzoncie dożywotnym, wynikające z zastosowania schematu Kd na** [REDACTED].

W przypadku głównego komparatora, jakim jest schemat Rd koszty te kształtują się na poziomie [REDACTED], w przypadku Vd wynosi [REDACTED], w przypadku komparatora uśrednionego, [REDACTED].

**Największą część kosztów stanowią kwoty przeznaczone na refundację leków wchodzących w skład omawianych schematów leczenia. Dla karfilzomibu koszt refundacji wynosi odpowiednio** [REDACTED]. Dla głównego komparatora Rd koszt ten szacowany jest na poziomie [REDACTED].

Leczenie schematem Kd w porównaniu z Rd przynosi znacznie lepsze efekty zdrowotne. Całkowita liczba lat życia skorygowanych o jakość w horyzoncie analizy wynosi 4,58 QALY w przypadku leczenia schematem Kd oraz 3,54 QALY w przypadku leczenia schematem Rd (uwzględniono dyskontowanie na poziomie 3,5% w skali roku). W związku z powyższym zastosowanie Kd w populacji docelowej pozwala osiągnąć dodatkowe korzyści w efektach zdrowotnych o wartości 1,04 QALY.

W modelu oszacowano, iż w przypadku zastosowania leczenia schematem Kd liczba zyskanych lat życia wynosi 5,97 LYG, natomiast w przypadku wyboru schematu Rd, 4,61 LYG. Powyższe dane wskazują, że **zastosowanie leczenia schematem Kd pozwoli osiągnąć wydłużenie przeżycia całkowitego o 1,36 LYG.**

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), przy zastąpieniu przez terapię Kd:

- schematu Rd wynosi: 242 003 PLN (bez uwzględnienia RSS); [REDACTED];
- schematu Vd wynosi: 259 682 PLN (bez uwzględnienia RSS); [REDACTED];
- aktualną praktyką kliniczną (komparator uśredniony) wynosi: 249 656 PLN (bez uwzględnienia RSS); [REDACTED].

Niniejsza analiza wykazała, że dla porównania Kd vs Rd leczenie terapią Kd [REDACTED] jest kosztowo efektywne [REDACTED].

Tabela 1. Wyniki analizy ekonomicznej

Parametr	Interwencja		Komparator	
	Kd	Rd	Vd	Aktualna praktyka (komparator uśredniony)
<i>Analiza podstawowa: dawkowanie karfilzomibu zgodnie z badaniem ENDEAVOR 56,0 mg/m<sup>2</sup> (dwa razy /tydz. = 6 podań / cykl) z uwzględnieniem RSS</i>				
Koszt całkowity leczenia (PLN)	██████	██████	██████	██████
Efekt LYG	5,97	4,61	3,08	4,22
Efekt QALY	4,58	3,54	2,26	3,21
Koszt inkrementalny (PLN)	██████	██████	██████	██████
Efekt inkrementalny LYG	██████	1,36	2,89	1,75
Efekt inkrementalny QALY	██████	1,04	2,32	1,37
ICUR (PLN/QALY)	██████	██████	██████	██████
<i>Analiza podstawowa: dawkowanie karfilzomibu zgodnie z badaniem ENDEAVOR 56,0 mg/m<sup>2</sup> (dwa razy /tydz. = 6 podań / cykl) bez uwzględnienia RSS</i>				
Koszt całkowity leczenia (PLN)	██████	██████	██████	██████
Efekt LYG	5,97	4,61	3,08	4,22
Efekt QALY	4,58	3,54	2,26	3,21
Koszt inkrementalny (PLN)	██████	██████	██████	██████
Efekt inkrementalny LYG	██████	1,36	2,89	1,75
Efekt inkrementalny QALY	██████	1,04	2,32	1,37
ICUR (PLN/QALY)	██████	242 003	259 682	249 656
<i>Analiza dodatkowa: dawkowanie karfilzomibu zgodnie z badaniem ARROW 70,0 mg/m<sup>2</sup> (raz /tydz = 3 podań / cykl) z uwzględnieniem RSS</i>				
ICUR (PLN/QALY)	██████	██████	██████	██████
<i>Analiza podstawowa: dawkowanie karfilzomibu zgodnie z badaniem ARROW 70,0 mg/m<sup>2</sup> (raz /tydz =3 podań / cykl) bez uwzględnienia RSS</i>				
ICUR (PLN/QALY)	██████	██████	██████	██████

### Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) wiązałoby się ze znaczną poprawą wyników zdrowotnych u dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim.

Biorąc pod uwagę wyniki niniejszej analizy oraz wysokość progu opłacalności obowiązującego w Polsce (139 953 PLN za uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) ██████████

██████████ dla porównania ze schematem Rd, terapia Kd jest dominująca, a dla porównania z Vd jest interwencją kosztowo-efektywną.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Kyprolis® zapewniłoby pacjentom dostęp do terapii najnowszej generacji, przynoszącej wymierne korzyści w efektach zdrowotnych w porównaniu z aktualnymi standardami opieki oraz terapii dającej nadzieję na normalne życie poprzez uzyskanie kontroli nad nieuleczalną chorobą.



## 1. ANALIZA EKONOMICZNA

### 1.1. Metodyka

#### 1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Amgen Biotechnologia Sp. z o. o.

Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c Ustawy o refundacji [43] niniejsza analiza ekonomiczna stanowi załącznik w zakresie uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kyprolis® w ramach programu lekowego

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z następującymi aktami prawnymi oraz polskimi wytycznymi przeprowadzenia analiz ekonomicznych wchodzących w skład raportów HTA (ocena technologii medycznych, ang. *health technology assessment*):

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 [36] (zwanym dalej *Wymaganiami minimalnymi*);
- Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych [3] (zwanymi dalej *Wytycznymi AOTMiT*).

#### 1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w schemacie z deksametazonem (Kd) w terapii dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia, wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę.

Analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego (APD) oraz analizą kliniczną [17, 16]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

##### **Populacja (P)**

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim (ang. *relapsed or refractory multiple myeloma, RRRM*), u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia.

Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji, projektem programu lekowego oraz zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu Kyprolis® [7].

### **Interwencja (I)**

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib, lek w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji; opakowania zawierające: 10 mg; 30 mg substancji) w skojarzeniu z deksametazonem (Kd).

Zgodnie z klasyfikacją anatomiczno-terapeutyczno-chemiczną (ATC) Kyprolis® znajduje się w grupie farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX45.

Karfilzomib jest inhibitorem proteasomów z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych. Wiąże się wybiórczo i nieodwracalnie z resztą N treoniny na końcu łańcucha zawierającego aktywne miejsca proteasomu 20S, rdzeniowym kompleksem katalitycznym w obrębie proteasomu 26S, ale nie działa lub działa w niewielkim stopniu na proteazy należące do innych klas. W modelach nieklinicznych karfilzomib wykazywał właściwości antyproliferacyjne i proapoptotyczne w nowotworach układu krwiotwórczego. U zwierząt karfilzomib hamował aktywność proteasomów we krwi i w tkankach, a także tempo wzrostu guza w modelach szpiczaka mnogiego. W badaniach *in vitro* wykazano niewielki toksyczny wpływ karfilzomibu na układ nerwowy oraz minimalną reakcję na proteazy inne niż proteasomalne [7].

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [17].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia produkt leczniczy Kyprolis® jest refundowany [31].

### **Komparator (C)**

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię [3].

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, ostatecznie do analizy HTA dla ocenianej interwencji jako komparator główny wybrano leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (schemat terapeutyczny Rd), jako komparator dodatkowy wybrano leczenie bortezomibem w połączeniu z deksametazonem (schemat terapeutyczny Vd).

W ramach programu lekowego leczenia szpiczaka mnogiego dostępne są również schematy 3-lekowe: DVd (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem oraz deksametazonem) i KRd (karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem). Jednak schematy te dostępne są w ramach programu lekowego od niedawna (niecałe 3 miesiące) więc nie stanowią aktualnie powszechnej praktyki klinicznej [17]. Należy również zaznaczyć, że kryteria włączenia do schematów 3-lekowych sprawiają, że schematy te dedykowane są wąskiej grupie pacjentów [17].

Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla „uśrednionego komparatora”, dla którego koszty i wyniki zdrowotne oszacowano proporcjonalnie do obecnych udziałów w rynku schematów Rd i Vd. Jako „uśredniony komparator” przyjęto aktualną praktykę, w skład której wchodzi właśnie schematy Rd i Vd (inne schematy refundowane w ramach programu lekowego leczenia szpiczaka mnogiego dostępne są od niedawna więc nie uwzględniono ich w „uśrednionym komparatorze”). Udział w liczbie pacjentów leczonych w liniach 2., 3. lub 4. obliczono w analizie wpływu na budżet: ■■■■ dla Rd i ■■■■ dla Vd [23].

Schemat leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) odrzucono na etapie analizy klinicznej z uwagi na fakt, iż nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dla komparatora, które umożliwiłyby przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego oraz analizy sieciowej ze schematem leczenia Kd [16].

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w APD (analizie problemu decyzyjnego) [17].

### **Efekty Zdrowotne (O)**

W niniejszej analizie oszacowano:

- wyniki zdrowotne, wyrażone jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych u jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej;
- wyniki zdrowotne, wyrażone jako zyskane lata życia (LYG, ang. *Life Years Gained*) w celu oceny wpływu zastosowania interwencji na przeżycie całkowite bez uwzględnienia jakości życia.

#### **1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej**

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [17] oraz wyniki analizy klinicznej [16], z wykorzystaniem ekonomicznego modelu globalnego udostępnionego przez Wnioskodawcę.

W modelu uwzględniono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych (wyniki te są zgodne z wynikami analizy klinicznej [16]).

#### **1.1.4. Perspektywa**

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [36] analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Z uwagi na fakt, iż substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent). W ramach programu lekowego nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców, a koszt terapii pokrywa płatnik publiczny.

W skład terapii Kd wchodzi karfilzomib oraz deksametazon. Obecnie deksametazon znajduje się na liście A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym i jest dostępny z niewielką odpłatnością ryczałtową ponoszoną przez pacjenta.

W skład schematu Rd wchodzi lenalidomid oraz deksametazon, natomiast schemat Vd zawiera bortezomib oraz deksametazon. Lenalidomid jest wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego. Bortezomib jest wydawany bezpłatnie w ramach leków dostępnych w ramach chemioterapii.

Zgodnie z powyższym pacjent ponosi stosunkowo niewielkie koszty terapii deksametazonem, co potwierdza zasadność pominięcia perspektywy wspólnej i uwzględnienie w analizie jedynie perspektywy płatnika publicznego.

### 1.1.5. Horyzont czasowy

Z uwagi na przewlekły charakter choroby, koszty i wyniki zdrowotne dotyczą całego życia pacjenta. Biorąc pod uwagę powyższe, w niniejszej analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Wybrany horyzont czasowy jest tożsamy dla interwencji i komparatora oraz dla kosztów i wyników zdrowotnych.

Powyższe założenie jest zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [36] oraz z *Wytycznymi AOTMiT* [3].

### 1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [36] oraz z *Wytycznymi AOTMiT* [3].

### 1.1.7. Technika analityczna

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [36] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), przy zastąpieniu komparatora przez interwencję. W przypadku, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów, należy przeprowadzić analizę efektywności kosztów (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*), gdzie wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY, ang. *Life Years*). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów z wynikiem w postaci kosztu inkrementalnego.

Wyniki analizy klinicznej ukazały istotne statystycznie różnice w przeżyciu bez progresji (PFS) i przeżyciu całkowitym (OS) pomiędzy Vd i Kd (badanie ENDEAVOR) oraz Rd i Kd [16].

Uzyskane wartości PFS i OS istotnie wpływają na generowane w dożywotnim horyzoncie efekty zdrowotne wyrażone jako QALY tj. lata życia skorygowane o jakość.

Biorąc pod uwagę powyższe, ocena skuteczności leczenia szpiczaka mnogiego produktem Kyprolis® została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA).

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość w przypadku zastosowania w leczeniu szpiczaka mnogiego schematu Kd zamiast komparatora w horyzoncie analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{interwencja} - Koszt_{komparator}}{QALY_{interwencja} - QALY_{komparator}}$$

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu wnioskowanej technologii zamiast komparatora, będzie równy wysokości progę opłacalności.

Wpływ kluczowych „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w deterministycznej oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości.

- deterministyczna analiza wrażliwości (DSA, ang. *deterministic sensitivity analysis*): parametrom modelu przypisano alternatywne wartości (np. alternatywny zestaw użyteczności), koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość został obliczony dla alternatywnych wartości każdego z kluczowych parametrów modelu; deterministyczna analiza wrażliwości pozwala ocenić, które parametry modelu mogą istotnie wpływać na stabilność wyników;
- probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*): parametrom modelu przypisano rozkłady prawdopodobieństwa dla wartości tych parametrów; przeprowadzonych zostało 2000 symulacji, przy czym w każdej symulacji losowana była wartość każdego parametru, dla którego zdefiniowano rozkład prawdopodobieństwa.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z:

- *Wymaganiami minimalnymi* (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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) [36];
- *Wytycznymi AOTMiT* [3].

## 1.2. Model decyzyjny

### 1.2.1. Opis modelu

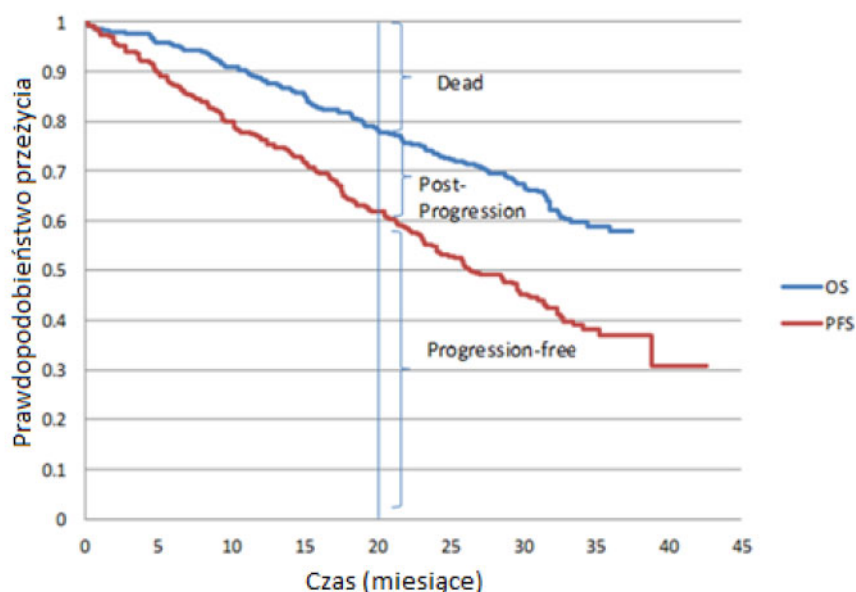
W celu oceny opłacalności leczenia szpiczaka mnogiego karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazon (Kd) w porównaniu z terapiami lenalidomid + deksametazon (Rd) wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę korporacyjny model decyzyjny (*de novo*). Jest to *partitioned survival model* utworzony w programie *MS Excel*, uwzględniający najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci w nawrotowym lub opornym szpiczaku mnogim.

Model zawiera trzy stany zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free*, PF); obejmuje okres z leczeniem (*on treatment*) oraz bez leczenia (*off treatment*, pacjenci z remisją choroby),
- progresja choroby (ang. *post progression*, PP),
- zgon.

Odsetki pacjentów w stanie PF w przyjętym horyzoncie czasowym oszacowano w oparciu o ekstrapolację krzywych PFS z badań klinicznych, analogicznie dla stanu zgon na podstawie ekstrapolacji krzywych OS (jako dopełnienie odsetka pacjentów z przeżyciem całkowitym;  $1 - OS$ ). Odsetki pacjentów w stanie PP obliczono jako obszar pomiędzy krzywymi PFS i OS. Graficzna ilustracja sposobu wyznaczania odsetków pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych została przedstawiona na poniższym rysunku.

Rysunek 1. Model decyzyjny *partitioned survival*



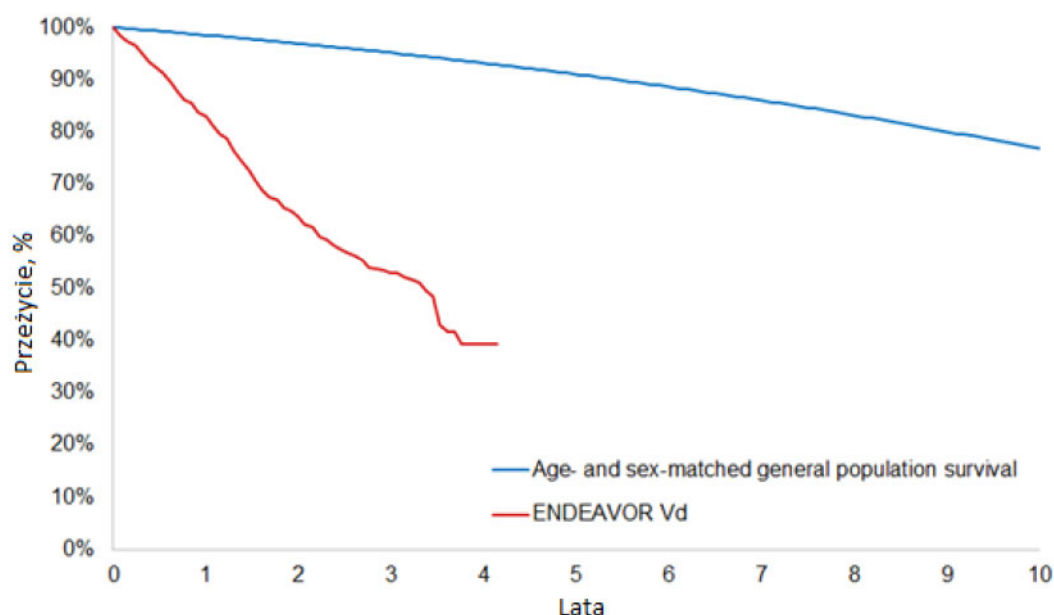
W modelu pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie PF. Odsetek pacjentów, którzy pozostają w tym stanie bez leczenia (dyskontynuacja obu otrzymywanych substancji czynnych z powodu innych niż progresja choroby) został obliczony jako obszar pomiędzy krzywą PFS a krzywą TTD (czas do przerwania leczenia; *time to treatment discontinuation*). Pacjenci z progresją choroby (w stanie PP) mogą otrzymać kolejną linię leczenia (z przyjętym średnim czasem trwania tej terapii) bądź najlepsze możliwe leczenie wspomagające (BSC), które ma miejsce także po zakończeniu kolejnych linii leczenia.

Przedstawiona struktura modelu została wykorzystana między innymi w ramach oceny efektywności kosztowej bortezomibu w nawrotowym i opornym na leczenie szpiczaku mnogim z perspektywy szwedzkiej [12] oraz w ocenie interwencji stosowanych w szpiczaku mnogim przez NICE w Wielkiej Brytanii [29, 28]. Takie samo podejście analityczne zastosowano w badaniu ASPIRE (karfilzomib-lenalidomid-deksametazon vs. lenalidomid-deksametazon).

Długość cyklu w modelu wynosi 4 tygodnie, co odpowiada długości cykli terapii na ramieniu Kd w protokole badania ENDEAVOR oraz długości cyklu leczenia lenalidomidem [31]. Dla schematu Vd jeden cykl modelu obejmuje 1,33 cyklu leczenia bortezomibem, (ponieważ długość cyklu leczenia dla Vd wynosi 3 tygodnie). W analizie uwzględniono korektę połowy cyklu.

Przyjęto, że dane dotyczące przeżycia całkowitego w pełni uwzględniają śmiertelność ze wszystkich przyczyn, a więc umieralność w populacji ogólnej nie została wzięta pod uwagę (przykładowe porównanie przeżycia w populacji ogólnej dla warunków norweskich oraz wyników badania ENDEAVOR: długoletni OS w populacji ogólnej był znacznie wyższy niż w grupie ze szpiczakiem mnogim).

Rysunek 2. Przeżycie w ogólnej populacji vs w populacji ze szpiczakiem mnogim



### 1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej podsumowano podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono poprzez adaptację modelu globalnego udostępnionego przez Wnioskodawcę do warunków polskich. Adaptacja ta uwzględniała wprowadzenie danych kosztowych oraz danych dotyczących zużycia zasobów odzwierciedlających polskie realia. Model dostosowano do proponowanego programu lekowego z udziałem karfilzomibu.
- Wykorzystano wyniki z badań klinicznych ENDEAVOR, ASPIRE oraz dane o zużyciu zasobów i kosztach jednostkowych leków zgodnych z aktualną praktyką kliniczną i odpowiadającym realiom ekonomicznym w Polsce.
- Schemat Kd porównuje się do schematu Vd przy użyciu danych z badania ENDEAVOR, natomiast porównanie Kd z Rd przy użyciu danych z badań ENDEAVOR i ASPIRE.
- Dane dotyczące użyteczności zaczerpnięto z publikacji van Agthoven 2004 [44]), gdzie wartości użyteczności EQ-5D uzyskano bezpośrednio od pacjentów ze szpiczakiem mnogim (MM, ang. *multiple myeloma*). W oparciu o publikację Proskorovsky 2014 [35] dokonano mapowania użyteczności z badania ENDEAVOR z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 na kwestionariusz EQ-5D.
- Model wykorzystuje strukturę obszaru pod krzywą (AUC) z trzema stanami zdrowia. Każdy stan zdrowia wiąże się z kosztami i odpowiednią wartością użyteczności. Przejście pacjentów odbywa się między stanami zdrowia według krzywych przeżycia do przeżycia wolnego od progresji (PFS) i całkowitego przeżycia (OS). W modelu pacjenci mogą znajdować się w trzech stanach: wolnym od progresji, progresji lub śmierci. Wszyscy pacjenci rozpoczynają model w stanie bez progresji, mogą w nim pozostać lub przejść w stan progresji lub śmierci. Śmierć jest stanem terminalnym.
- Dla porównania Kd vs Vd wykorzystano sześć modeli statystycznych w celu określenia przeżycia wolnego od progresji i całkowitego czasu przeżycia w modelu. Wykorzystane modele to: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny i uogólniony Gamma). W analizie podstawowej stosowany jest

model Weibulla, ponieważ model ten jest uważany za zapewniający najlepsze dopasowanie i długoterminowe wyniki.

Dla porównania Kd vs Rd, biorąc pod uwagę dostępność danych z poziomu pacjenta zarówno dla pacjentów leczonych Kd, jak i Rd, z badań ENDEAVOR i ASPIRE,

- Z uwagi na przewlekły charakter szpiczaka mnogiego zarówno koszty jak i efekty zdrowotne ujawniają się w czasie trwania całego życia chorego. W związku z powyższym przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
- W modelu zaimplementowano 4-tygodniowe cykle, odpowiadające długości cykli leczenia w ramieniu Kd w protokole badania ENDEAVOR. Biorąc pod uwagę, że zdarzenie może pojawić się w każdym momencie podczas trwania cyklu wprowadzono korektę połowy cyklu.
- W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków (produkt leczniczy Kyprolis®, leki stosowane w ramach analizowanych schematów leczenia oraz leczenia po progresji), koszty związane z podaniem leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty opieki paliatywnej.
- Wystąpienie stanu, jakim jest śmierć pacjenta przyjęto w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*). Krzywe OS z badania ENDEAVOR zawierały wszystkie możliwe przypadki śmierci, zarówno śmierć będącą następstwem choroby jak i inne jej przyczyny.

### 1.2.3. Walidacja modelu

W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, podczas gdy w modelu w obliczeniach wykorzystano wartości niezaokrąglane. Wobec powyższego mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami widocznymi w modelu i wynikami alternatywnych obliczeń przeprowadzonych jedynie w oparciu o wartości przedstawione w niniejszym dokumencie, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

Model został skonstruowany w ramach oprogramowania Microsoft Office Excel 2013. Użytkownik modelu posiada możliwość wprowadzania oraz modyfikowania wartości wejściowych do modelu; możliwe jest również zweryfikowanie wszystkich powiązań pomiędzy wartościami i wynikami, w tym prześledzenie wszystkich działań matematycznych.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Przeprowadzono również testowanie poprawności wyników przy celowej zmianie wartości parametrów – zmieniano wartości poszczególnych parametrów modelu i sprawdzono czy w modelu nastąpiły oczekiwane zmiany w oszacowaniu kosztów lub wyników zdrowotnych. W ramach walidacji wewnętrznej przeanalizowano również wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, sprawdzając czy modyfikacja parametrów prowadziła do oczekiwanych zmian w wynikach końcowych analizy ekonomicznej.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Metodykę oraz wyniki przeprowadzonego przeglądu przedstawiono w rozdziale 1.9





[Redacted text block]

[Redacted text block]

**1.3.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

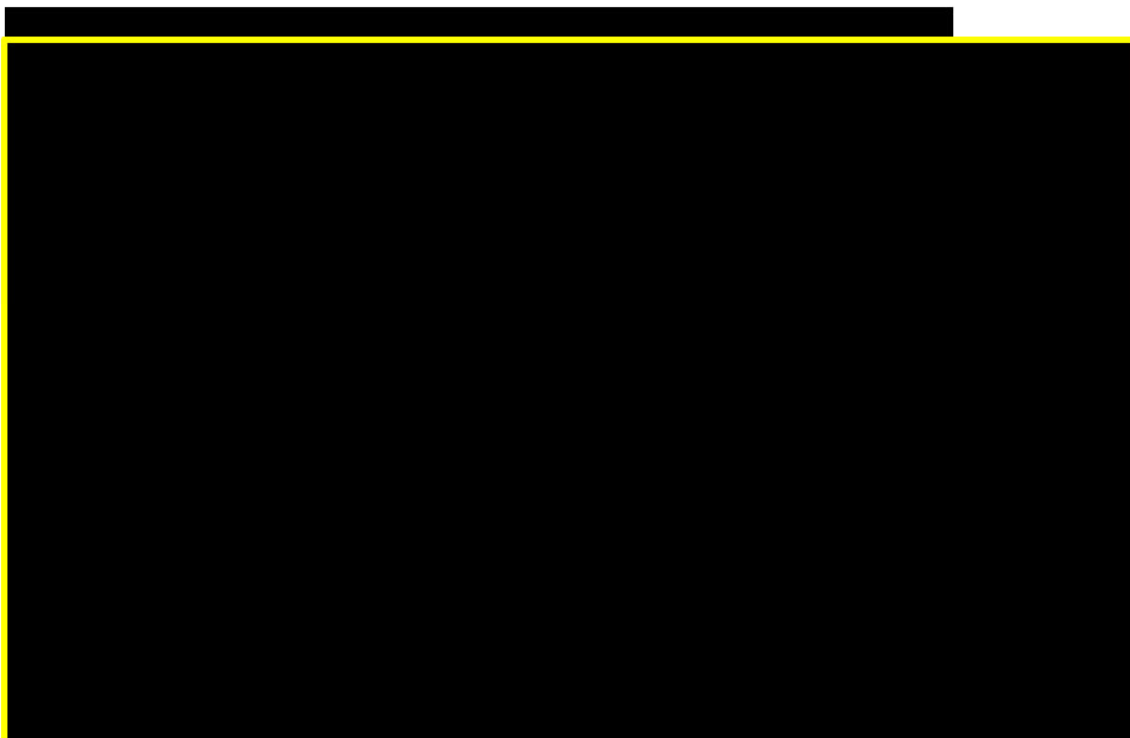
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

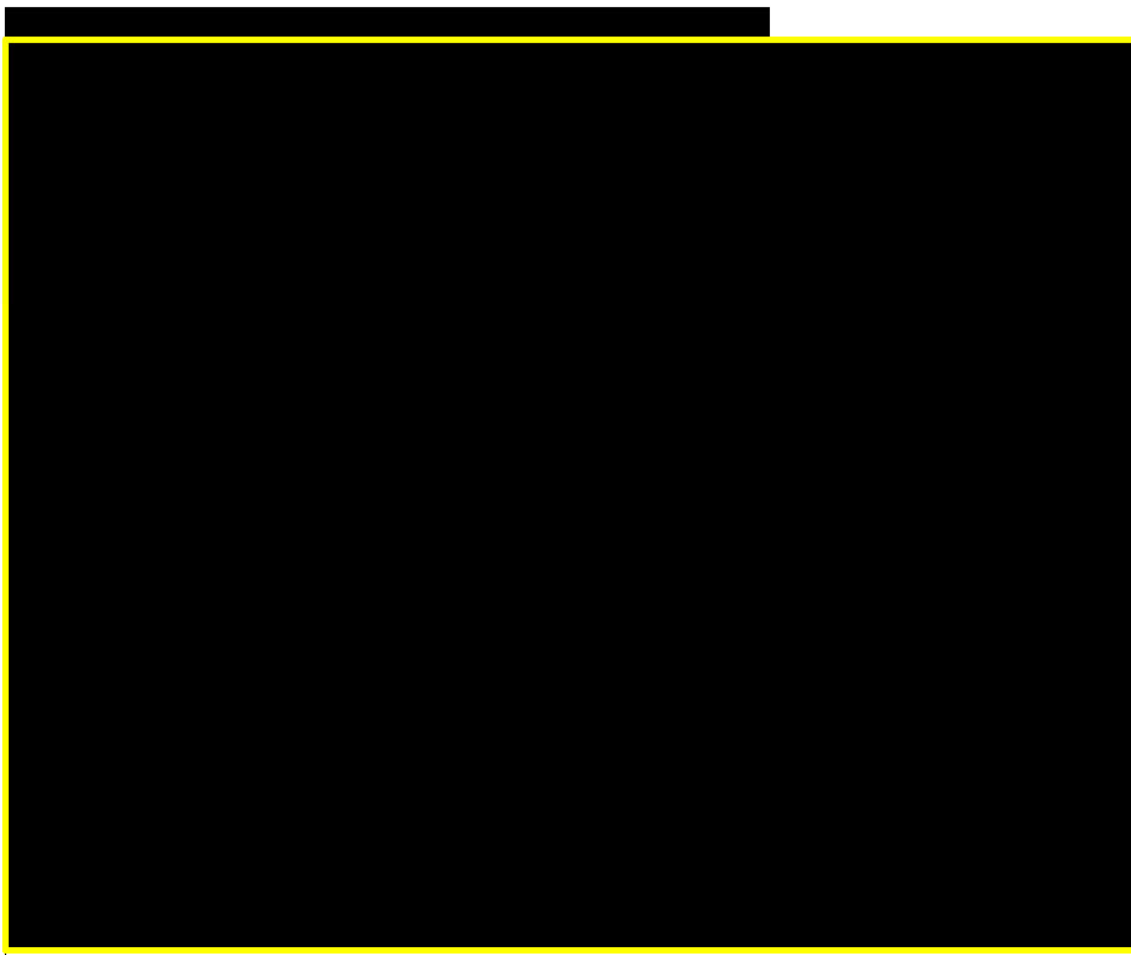


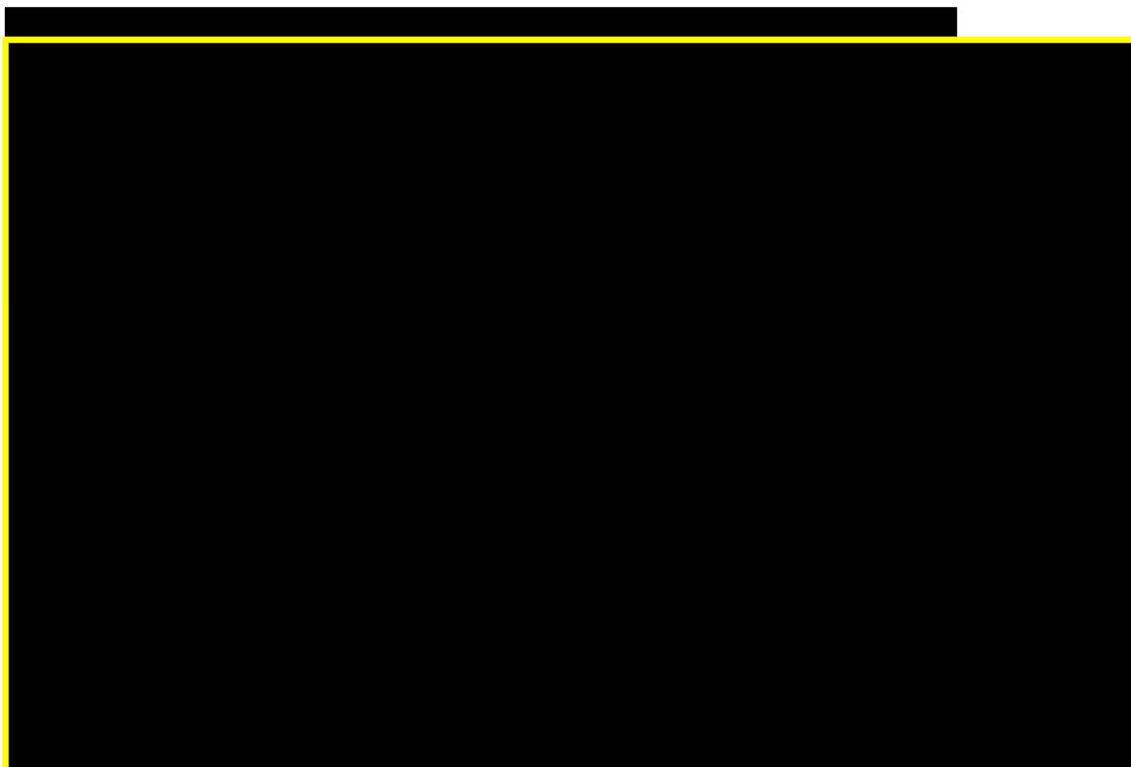
[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



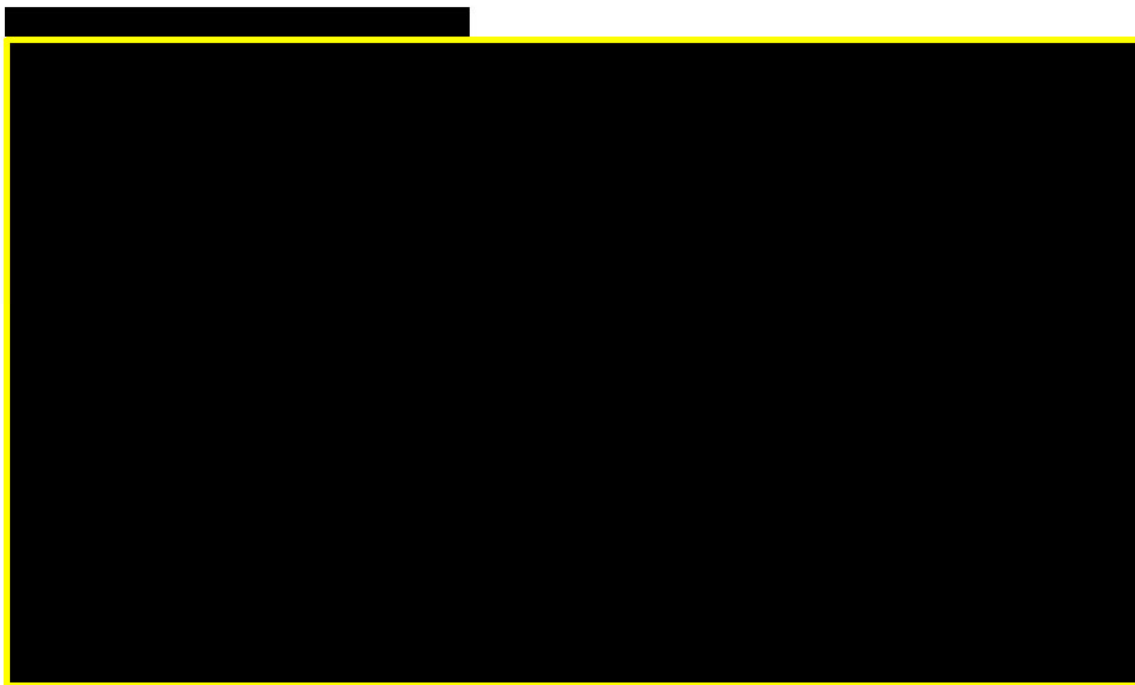


[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

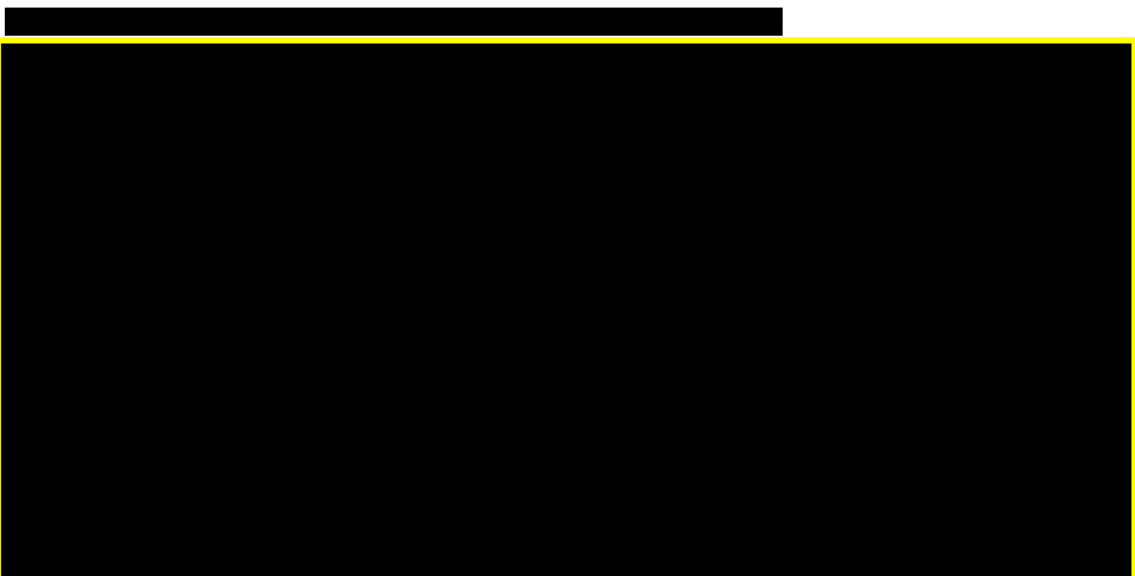
[Redacted]

[Redacted]

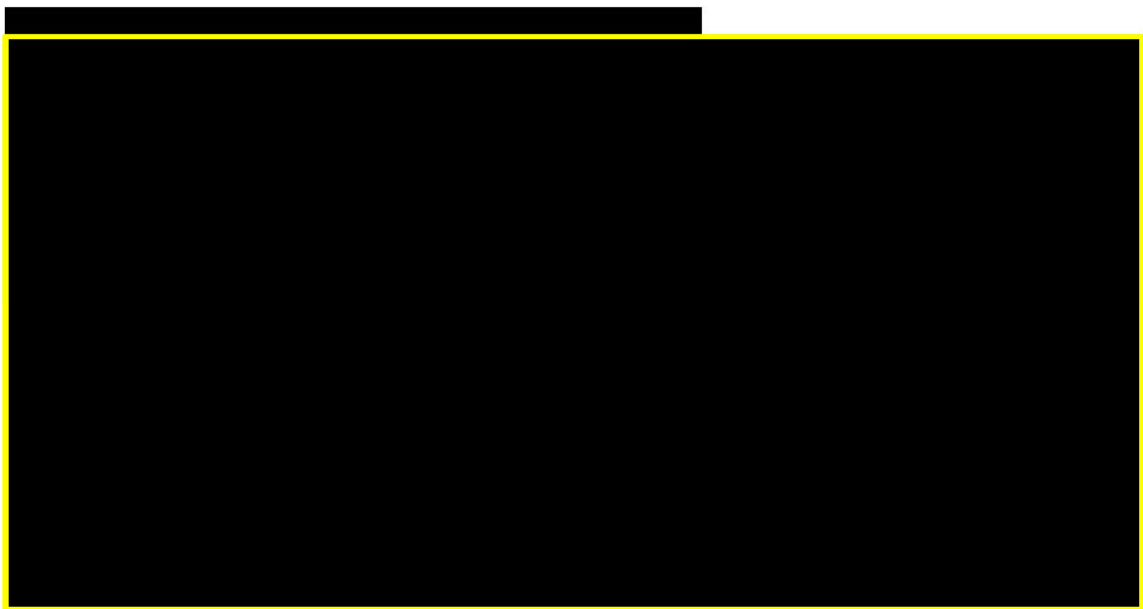
[Redacted]



### 1.3.2.3. Czas do przerwania leczenia







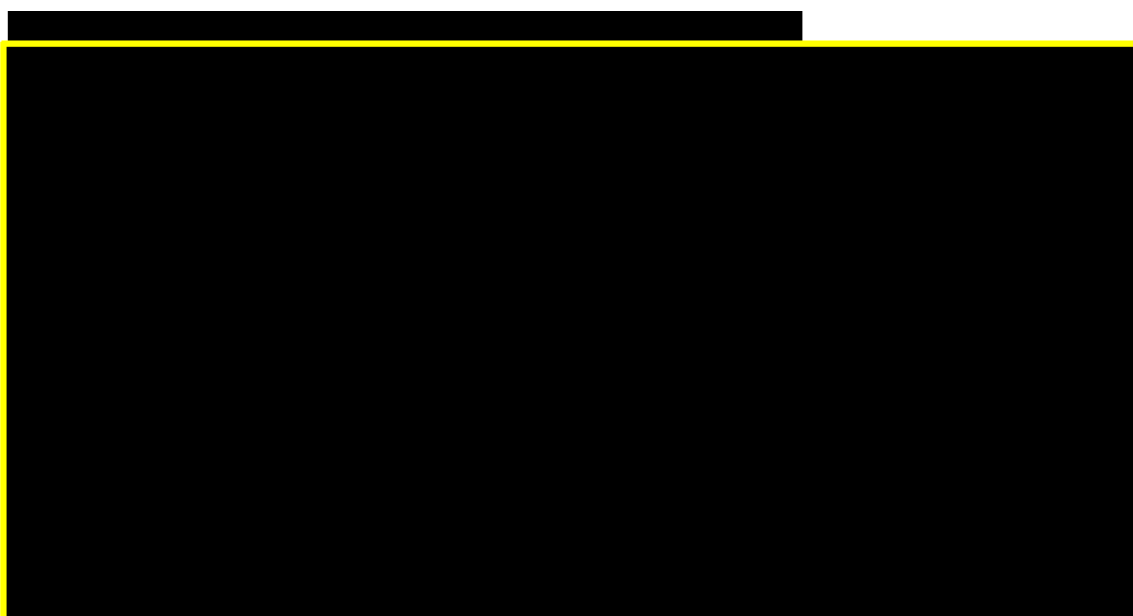
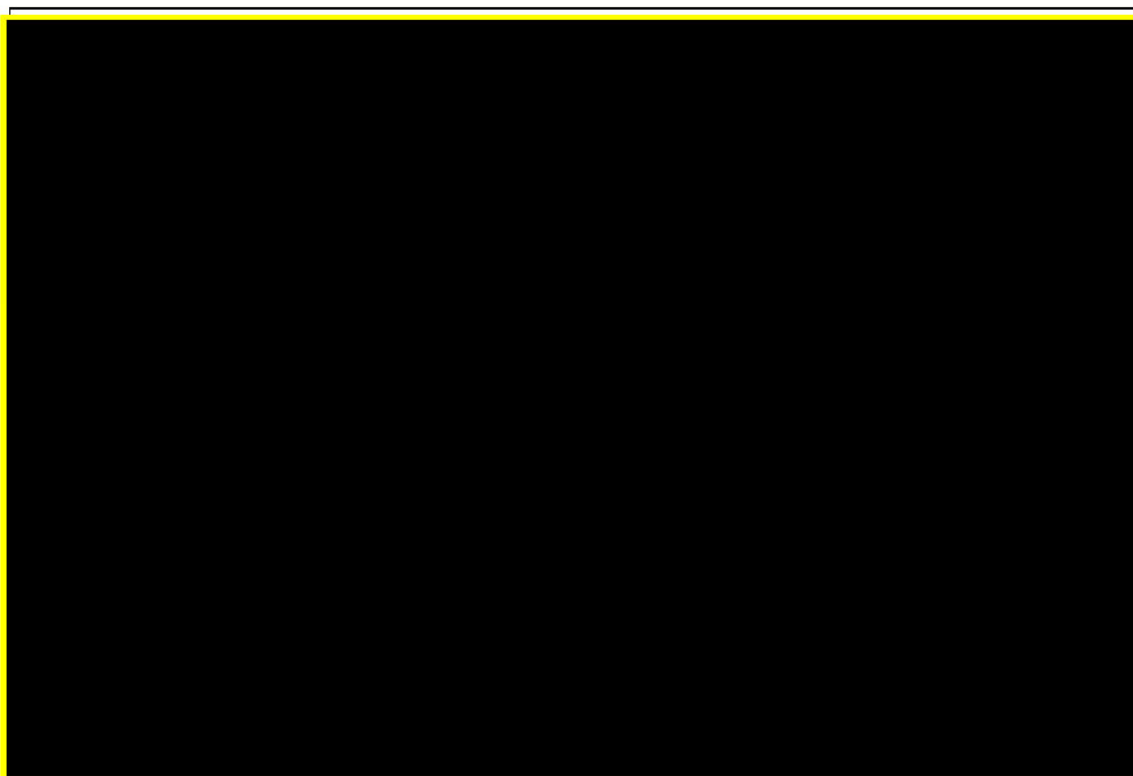
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



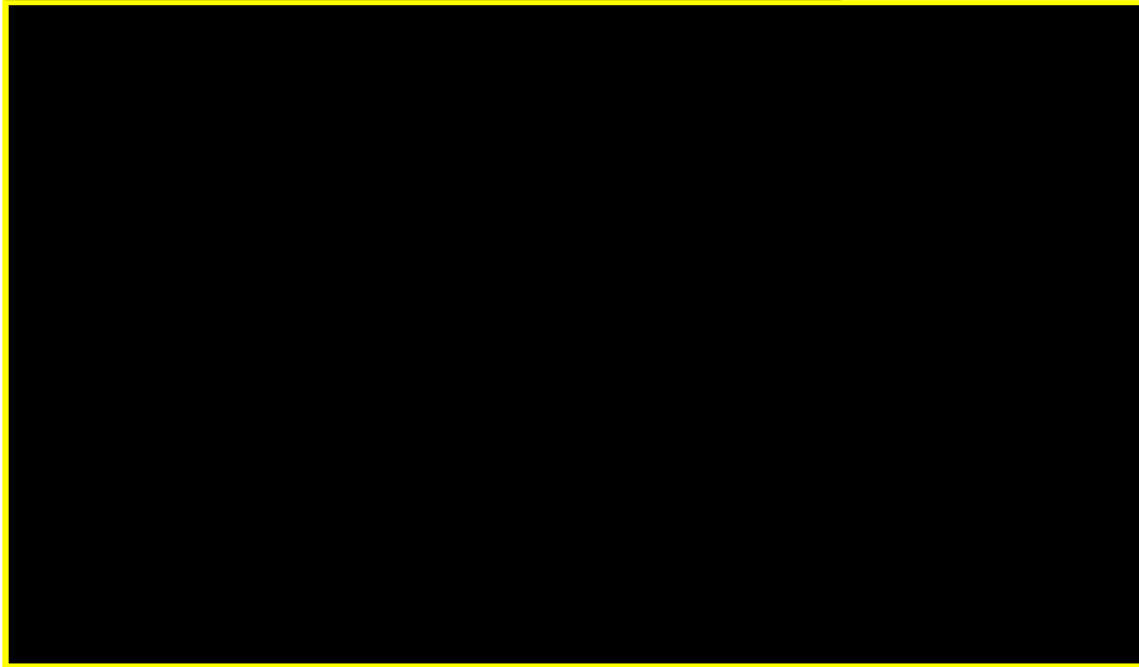
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

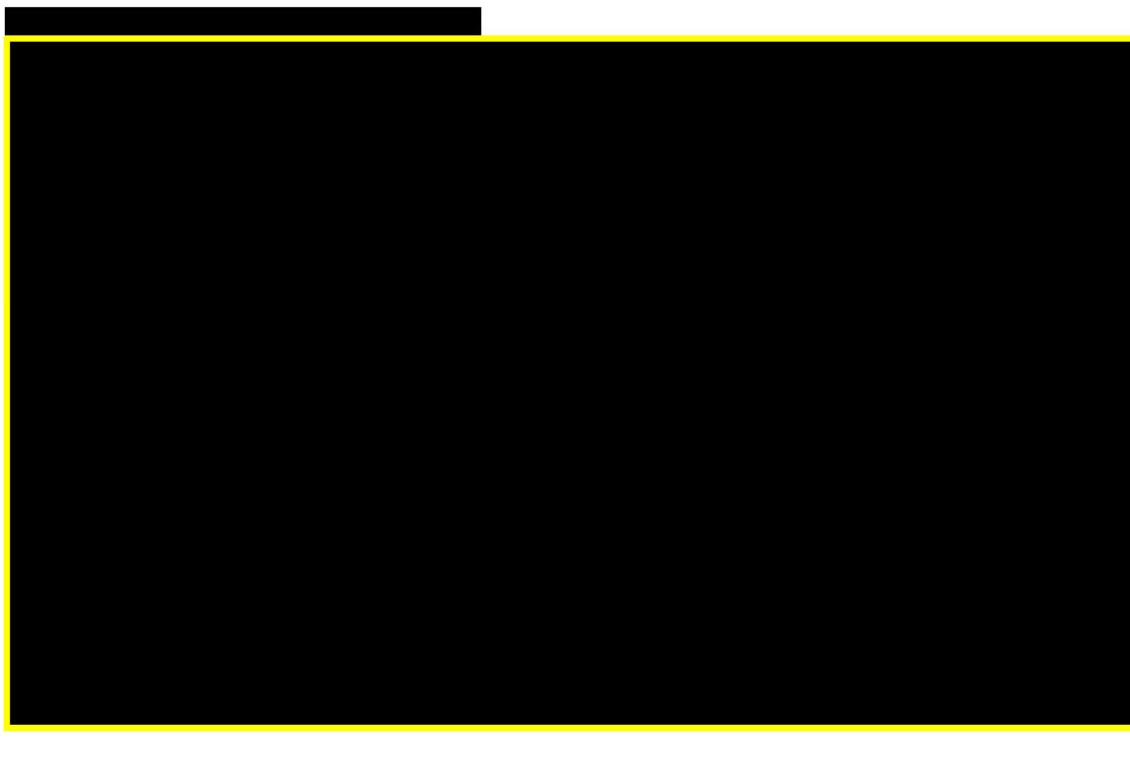




[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### 1.3.3. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*) zaczerpnięto z badania ENDEAVOR dla schematów Kd i Vd oraz ASPIRE dla schematu Rd. Uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego, jako te, które mają największy wpływ na obniżenie jakości życia pacjentów oraz na wzrost kosztów leczenia szpiczaka mnogiego. W tabeli poniżej przedstawiono częstość zdarzeń niepożądanych w horyzoncie obserwacji badań klinicznych.

**Tabela 12. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym**

Zdarzenie niepożądane	Kd	Vd	Rd
Anemia	7,56%	4,39%	9,25%
Astenia	2,81%	2,41%	2,06%
Ból kości	0,22%	0,00%	0,00%
Zastoinowa niewydolność serca	1,51%	0,22%	0,00%
Zaparcia	0,00%	1,54%	0,00%
Biegunka	2,16%	6,14%	2,06%
Duszność	3,24%	1,54%	0,26%
Zmęczenie	4,32%	5,70%	4,63%
Gorączka neutropeniczna	0,65%	0,44%	0,00%
Hiperkalcemia	0,00%	0,00%	0,00%

Zdarzenie niepożądane	Kd	Vd	Rd
Nadciśnienie	4,97%	1,10%	0,77%
Hipofosfatemia	1,08%	0,66%	0,00%
Leukopenia	0,22%	0,44%	3,60%
Limfopenia	2,16%	1,75%	1,54%
Nudności	1,30%	0,66%	0,00%
Neutropenia	1,51%	1,32%	23,39%
Neuropatia obwodowa	0,86%	5,26%	0,00%
Zapalenie płuc	7,34%	5,70%	3,86%
Ciężka niewydolność nerek	1,08%	0,44%	0,00%
Trombocytopenia	6,91%	8,11%	10,03%
Powikłania zakrzepowo-zatorowe	1,30%	0,88%	2,06%
Wymioty	0,65%	0,22%	0,00%

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych na jeden cykl modelu obliczono na podstawie powyższych wartości oraz średniego czasu leczenia w badaniach klinicznych (9,15 miesięcy dla Kd, 6,9 miesięcy dla Vd oraz 16,26 miesięcy dla Rd), zakładając stałe ryzyko tych zdarzeń w czasie, niezależnie od uzyskania lub braku odpowiedzi na leczenie.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych może wpłynąć na przerwanie leczenia. W modelu uwzględniono dyskontynuację leczenia ze wszystkich przyczyn, co oznacza, że nie było konieczne przeprowadzanie oddzielnego modelowania dla przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

W modelu nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych dla kolejnych linii leczenia. Jest to założenie o charakterze upraszczającym, jednak uzasadnione faktem, że w analizach ekonomicznych w onkologii wpływ zdarzeń niepożądanych na końcowe wyniki jest minimalny, a w bieżącym modelu dla stanu po progresji choroby przyjęto takie same schematy terapeutyczne dla wszystkich ramion.

#### 1.3.4. Użyteczności

W modelu ekonomicznym w celu wyznaczenia jakości życia w uwzględnionych stanach zdrowotnych wykorzystano użyteczności zaczerpnięte z literatury (van Agthoven 2004 [44]), zmodyfikowane tak, aby uwzględnić wpływ efektów obserwowanych w badaniu ENDEAVOR (tj. różnic w użyteczności pomiędzy ramieniami badania oraz przed i po progresji choroby).

Dane dotyczące użyteczności zaczerpnięto z publikacji van Agthoven 2004 [44], w której wartości użyteczności (kwestionariusz EQ-5D) uzyskano bezpośrednio od pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Publikacja źródłowa była często wykorzystywana w analizach ekonomicznych dla szpiczaka mnogiego, w tym w modelach złożonych do NICE i SMC.



Średnia oszacowana zmiana użyteczności od momentu rozpoczęcia leczenia w grupie Kd wyniosła odpowiednio [redacted]

Wartości użyteczności oszacowane w oparciu o wyniki badania ENDEAVOR i publikację Proskorovsky 2014 [35] wykorzystane w modelu zebrano poniżej.

**Tabela 15. Wartości użyteczności uzyskane w oparciu o wyniki badania ENDEAVOR i publikację Proskorovsky 2014**

Stan zdrowia	Wartość użyteczności
Użyteczność wyjściowa	[redacted]
Średnie zwiększenie użyteczności w stosunku do stanu wyjściowego	[redacted]
Spadek użyteczności Vd vs Kd	[redacted]
Spadek użyteczności po progresji choroby	[redacted]

Korzystając z powyższych wartości, wyznaczono użyteczności w modelu, wychodząc od wartości zaczerpniętej z literatury (0,81, van Agthoven 2004 [44]), i następnie korygując ją o średnie zwiększenie użyteczności w stosunku do stanu wyjściowego oraz spadki użyteczności w przypadku progresji choroby i otrzymywania terapii Vd. Ponieważ schemat Rd nie był podawany w badaniu ENDEAVOR, w analizie konserwatywnie przyjęto, że użyteczność na ramieniu Rd jest identyczna jak na ramieniu Kd (brak dodatkowego spadku użyteczności na ramieniu lenalidomidu w stosunku do ramienia interwencji).

**Tabela 16. Wartości użyteczności przyjęte w modelu**

Stan zdrowotny	Analiza podstawowa (van Agthoven 2004 + ENDEAVOR)		Wartości wyłącznie w oparciu o badanie ENDEAVOR	
	Kd / Rd	Vd	Kd / Rd	Vd
Przed progresją – stan wyjściowy	0,810	0,810	[redacted]	[redacted]
Przed progresją – kolejne cykle	0,818	0,791	[redacted]	[redacted]
Progresja	0,742	0,715	[redacted]	[redacted]
Zgon	0,000	0,000	[redacted]	[redacted]

#### 1.3.4.1. Spadek użyteczności związany z działaniami niepożądanymi

W modelu uwzględniono spadek jakości życia związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Spadki użyteczności oraz czas trwania poszczególnych zdarzeń przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej dla pomalidomidu ocenianej przez NICE (TA338) [29]. W oparciu o dane wejściowe obliczono wielkość spadku użyteczności na zdarzenie (uwzględniającą liczbę dni z pogorszeniem jakości życia).

**Tabela 17. Spadek użyteczności przypadający na uwzględnione w modelu zdarzenia niepożądane**

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania zdarzenia niepożądanego [dni]	Spadek użyteczności skorygowany czasem trwania zdarzenia
Anemia	0,250	10,7	0,00732
Astenia	0,000	22,0	0,00000
Ból kości	0,036	43,6	0,00430
Zastoinowa niewydolność serca	0,063	21,0	0,00362



Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania zdarzenia niepożądanego [dni]	Spadek użyteczności skorygowany czasem trwania zdarzenia
Zaparcia	0,103	12,4	0,00350
Biegunka	0,103	12,0	0,00338
Duszność	0,000	11,0	0,00000
Zmęczenie	0,000	14,6	0,00000
Gorączka neutropeniczna	0,150	9,4	0,00386
Hiperkalcemia	0,000	11,4	0,00000
Nadciśnienie	0,000	28,0	0,00000
Hipofosfatemia	0,000	11,4	0,00000
Leukopenia	0,000	15,5	0,00000
Limfopenia	0,000	15,5	0,00000
Nudności	0,103	24,3	0,00685
Neutropenia	0,145	13,2	0,00524
Neuropatia obwodowa	0,065	8,0	0,00142
Zapalenie płuc	0,140	12,0	0,00460
Ciężka niewydolność nerek	0,110	29,8	0,00897
Trombocytopenia	0,008	14,1	0,00031
Powikłania zakrzepowo-zatorowe	0,063	21,0	0,00362
Wymioty	0,103	24,3	0,00685

Następnie oszacowane wielkości spadku użyteczności na zdarzenie zostały przemnożone przez prawdopodobieństwa występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w jednym cyklu modelu, dla każdej z rozpatrywanych interwencji. W rezultacie otrzymano średni spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (na cykl), uwzględniony w modelu we wszystkich cyklach, w których pacjent otrzymuje leczenie (Kd, Vd, Rd) w stanie bez progresji choroby.

**Tabela 18. Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi na cykl modelu**

Interwencja	Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi na cykl
Kd	0,00015
Vd	0,00016
Rd	0,00014

#### 1.4. Koszty

W celu obliczenia kosztów rozważanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ).

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków (produkt leczniczy Kyprolis®, pozostałe leki stosowane w ramach analizowanych schematów leczenia);
- koszty związane z podaniem rozważanych leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty leczenia po progresji choroby.

W poniższych podrozdziałach szczegółowo zaprezentowano koszty rozważanych w niniejszej analizie interwencji tj. wnioskowanego produktu leczniczego Kyprolis® oraz wybranej praktyki klinicznej leczenia.

#### 1.4.1. Koszt produktu leczniczego Kyprolis®

W analizie przyjęto, iż produkt leczniczy Kyprolis® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Kyprolis® (10 mg oraz 30 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji), wnioskuje o objęcie refundacją w ramach programu lekowego z ceną zbytu netto na poziomie odpowiednio [REDACTED] za opakowanie jednostkowe produktu. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową [23].

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat kosztów produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib).

**Tabela 19. Koszt produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib)**

Element informacji o produkcie leczniczym / składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej	
Nazwa handlowa <sup>1</sup>	Kyprolis®	
Nazwa międzynarodowa <sup>1</sup>	karfilzomib	
Postać i dawka produktu leczniczego <sup>1</sup>	<u>Kyprolis® 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji</u>	<u>Kyprolis® 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji</u>
Zawartość opakowania jednostkowego <sup>1</sup>	Kyprolis® 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Każda fiolka zawiera 10 mg karfilzomibu.	Kyprolis® 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Każda fiolka zawiera 30 mg karfilzomibu.
	Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 2 mg karfilzomibu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu W każdym mililitrze roztworu produktu leczniczego po rekonstytucji znajduje się 7 mg sodu.	
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe <sup>2</sup>	Nie zdefiniowane przez WHO	
Cena zbytu netto <sup>1</sup> [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%) [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]

Element informacji o produkcie leczniczym / składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) [PLN]	■ ■
Czy lek stanowi podstawę limitu? <sup>1</sup>	Tak. Wnioskowane jest utrzymanie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Kyprolis®. <sup>3</sup>
Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną) <sup>1</sup>	Nie dotyczy. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Kyprolis® w ramach programu lekowego.
Wysokość limitu finansowania <sup>1</sup> [PLN]	■ ■
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	■
Kwota refundacji NFZ [PLN]	■ ■
Instrument dzielenia ryzyka <sup>1</sup> [PLN]	■ ■

<sup>1</sup> Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kyprolis®.

<sup>2</sup> W bazie WHO nie podano DDD dla karfilzomibu (stan na dzień 15.01.2019) [46].

<sup>3</sup> Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Kyprolis® przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [23]

<sup>4</sup> Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [43] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

#### 1.4.2. Koszty leków w schematach Kd, Rd i Vd

W analizie uwzględniono komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2019 r. [52] (uwzględniono dane najaktualniejsze za czerwiec 2019, gdyż forma przedstawiania danych – średni koszt miesięczny – nie pozwala na obliczenie rocznej średniej ważonej). W przypadku substancji nie ujętych w tym komunikacie uwzględniono dane sprzedażowe za okres 12 miesięcy (04.2018 – 03.2019), oszacowane na podstawie informacji o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków oraz wyrobów medycznych, zamieszczonych w załączniku do Komunikatów DGL opublikowanych na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia [24]. Powyższe podejście pozwala odzwierciedlić rzeczywiste aktualne koszty leków w Polsce. W poniższej tabeli zaprezentowano oszacowane koszty jednostkowe leków stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego w II, III oraz IV linii w schematach Kd, Vd oraz Rd. Szczegóły kalkulacji można odnaleźć w załączonym arkuszu *Microsoft Excel*.

Tabela 20. Koszty jednostkowe substancji czynnych: bortezomib, lenalidomid i deksametazon

Substancja czynna	Średnia ważona kwota refundacji wg DGL/mg [PLN]	Źródło danych
Bortezomib	94,919 zł	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych [52]
Lenalidomid	38,072 zł	Komunikaty DGL [24]
Deksametazon	0,650 zł	Komunikaty DGL [24]

W celu oszacowania wielkości dawek substancji czynnych, w analizie przyjęto powierzchnię ciała oraz masę ciała w oparciu o badanie ENDEAVOR (wartości zaprezentowane w rozdziale 1.3.1). Schematy dawkowania dla Kd i Vd zaczerpnięto z badania ENDEAVOR, natomiast schemat dawkowania dla Rd z badania ASPIRE. W celu oszacowania realnego zużycia zasobów, wykorzystano dane o średniej względnej intensywności dawki

(ang. *Relative dose intensity*, RDI) poszczególnych substancji czynnych występujących w badaniu ENDEAVOR (oraz ASPIRE dla Rd), w stosunku do określonych w protokole. Względną intensywność dawki zdefiniowano jako procent odpowiadający rzeczywistej intensywności dawki w odniesieniu do planowanej intensywności dawki. Wykorzystane w modelu wartości RDI, dawkowanie i sposób podawania substancji w poszczególnych schematach leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21. Dawkowanie, sposób podawania leku oraz średnia względna intensywność dawki w ramach schematów Kd, Rd i Vd**

Schemat leczenia	Średnia dawka/podanie	Droga podania leku	Ilość podań/cykl	RDI	Dawka jednostkowa [mg]	Źródło	
Kd	Karfilzomib: 1. cykl					Badanie ENDEAVOR	
	Karfilzomib: kolejne cykle						
	Deksametazon	20,0 mg	p.o.	8	84,6%	16,9	
Rd	Lenalidomid	25,0 mg	p.o.	21	93,2%	23,31	Badanie ASPIRE
	Deksametazon	40,0 mg	p.o.	4	86,1%	34,46	
Vd	Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	4	82,3%	1,93	Badanie ENDEAVOR
	Deksametazon	20,0 mg	p.o.	8	81,4%	16,28	

Zgodnie z dostępnymi danymi, długość cyklu leczenia bortezomibem wynosi 21 dni, natomiast koszt i czas trwania w modelu zostały dostosowane do 28-dniowych cykli.

Uwzględniając zużycie leków, średnią powierzchnię ciała oraz dawkowanie, wyliczono dawkę jednostkową leków. Dysponując średnią ceną jednostkową za mg substancji czynnej oraz rzeczoną dawką jednostkową oszacowano koszt jednostkowy za dawkę leku. W analizie przyjęto, że koszt poszczególnych prezentacji leków będzie rozliczany bez uwzględniania zasady *wastage*. Założono, że pacjenci przyjmują podaną dawkę substancji czynnej, za co płatnik publiczny ponosi koszty. Ewentualny dodatkowy koszt wynikający z niewykorzystanej części produktu pokrywa placówka medyczna, w której następuje podanie leku. W poniższych tabelach przedstawiono kalkulację kosztu jednostkowego leków w poszczególnych schematach.

**Tabela 22. Koszty jednostkowe leków w ramach schematów Kd, Rd i Vd**

Schemat leczenia	Średnia ważona kwota refundacji [PLN/mg]	Koszt jednostkowej dawki leku [PLN]	Źródło/ komentarz
Kd	Karfilzomib: 1. cykl		Dane Wnioskodawcy
	Karfilzomib: kolejne cykle		
	Deksametazon	0,650	Dane DGL [24]
Rd	Lenalidomid	38,072	Dane DGL [24]
	Deksametazon	0,650	
Vd	Bortezomib	94,919	Dane NFZ [24,52]
	Deksametazon	0,650	

Przy użyciu danych o liczbie cykli terapii oraz koszcie na cykl oszacowano koszt całkowity poszczególnych terapii. Uzyskane wartości zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 23. Koszty leków w ramach schematów Kd, Vd i Rd w przeliczeniu na jeden cykl**

	Kd			Vd		Rd	
	Karfilzomib: I. cykl	Karfilzomib: kolejne cykle	deksametazon	bortezomib	deksametazon	lenalidomid	deksametazon
Koszt leczenia / cykl [PLN]	█	█	87,98	974,92	112,87	18 637,88	89,59

### 1.4.3. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe [51]. W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń 1 pkt = 1,00 PLN. W poniższej tabeli zaprezentowano wartości przyjęte w modelu.

**Tabela 24. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych**

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN] <sup>1</sup>	Źródło
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[51]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	[51]

<sup>1</sup> przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia [50]. Wartości uwzględnione w modelu przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 25. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii**

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN] <sup>1</sup>	Źródło
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92	389,92	[50]
Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	111,40	111,40	[50]

<sup>1</sup> przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

W analizowanych schematach lenalidomid i deksametazon przyjmuje się doustnie, bortezomib podaje się podskórnie, karfilzomib w infuzji. Koszty podania leków w postaci dożylniej i podskórnej obliczono na podstawie wartości punktowej przedstawionej w powyższych tabelach dla danego świadczenia. W analizie przyjęto, że:

- karfilzomib jest podawany w ramach przyjęcia w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu lekowego (na podstawie analizy ekonomicznej MAHTA [19]);
- bortezomib jest podawany w ramach hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku;
- lenalidomid będzie przyjmowany przez pacjenta samodzielnie, a koszt podania zawiera się w świadczeniu przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, rozliczanym raz na cykl (28 dni);

- deksametazon będzie przyjmowany przez pacjenta samodzielnie, zatem koszt podania doustnego jest równy 0 PLN.

Kolejna tabela przedstawia koszt jednostkowy związany z podaniem powyższych substancji czynnych.

**Tabela 26. Charakterystyka kosztów związanych z podaniem leków**

Substancja czynna	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, podanie i.v.	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu, podanie s.c.	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii, podanie i.v.	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków, podanie s.c.	Koszt podania [PLN]
karfilzomib	100%	0%	0%	0%	108,16
bortezomib	0%	0%	0%	100%	389,92
lenalidomid	100%	0%	0%	0%	108,16
deksametazon	0%	0%	0%	0%	0,00

Dysponując kosztem podania wybranych substancji czynnych oraz ilością podań na cykl obliczono całkowity koszt podania leków w analizowanych schematach leczenia. Uzyskane wartości przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 27. Koszt podania leków w analizowanych schematach leczenia**

Schemat leczenia	Substancja czynna	Koszt podania leku [PLN] / cykl
Kd	karfilzomib	648,96
	deksametazon	0,00
Rd	lenalidomid	108,16
	deksametazon	0,00
Vd	bortezomib	1 559,68
	deksametazon	0,00

#### 1.4.4. Koszty diagnostyki i monitorowania

W analizie koszty monitorowania terapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [48]. Założono, iż roczny koszt diagnostyki i monitorowania w schematach Kd, Vd oraz Rd będzie równy rocznemu ryczałtowi za diagnostykę w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Dla grupy pacjentów bez progresji choroby, nieotrzymujących leczenia aktywnego przyjęto, że monitorowanie odbywa się w ramach porady ambulatoryjnej W12, raz na dwa miesiące.

**Tabela 28. Koszt badań diagnostycznych w ramach programów lekowych**

Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy [Ryczałt roczny [punkty]]	Koszt miesięczny [PLN] <sup>1</sup>	Źródło
Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	3 350 <sup>2</sup>	297,17 (3 350/12)	[48]

Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy [Ryczałt roczny [punkty]	Koszt miesięczny [PLN] <sup>1</sup>	Źródło
Świadczenie specjalistyczne W12	65 <sup>3</sup>	32,50	[49]
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 <sup>4</sup>	270,40	[53]

<sup>1</sup> przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

<sup>2</sup> ryczałt roczny.

<sup>3</sup> raz na dwa miesiące.

<sup>4</sup> raz na miesiąc.

#### 1.4.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Leczenie szpiczaka mnogiego za pomocą różnych terapii wiąże się z występowaniem działań niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) zastosowanych leków. W niniejszym podrozdziale oszacowane zostały koszty leczenia zdarzeń istotnych z klinicznego i kosztowego punktu widzenia (uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia związanych z leczeniem).

W celu oszacowania kosztu leczenia ciężkich działań niepożądanych wykorzystano dane z opublikowanych w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT analiz ekonomicznych MAHTA 2018 [19] oraz HealthQuest 2016 [11], uwzględniono publikacje Instytutu Arcana [22], Śliwczyński 2017 [42], a także koszty hospitalizacji dla grup JGP E88 [40], A31 [38] D16 [39] oraz przyjęto założenia własne. Tabela powyższa przedstawia wartości uwzględnione w analizie.

**Tabela 29. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych**

Zdarzenie niepożądane	Koszt hospitalizacji [PLN]	Źródło
Anemia	5 216,43	[19]
Astenia	0,00	Założenie własne
Ból kości	57,91	[11]
Zastoinowa niewydolność serca	1 455,00	Śliwczyński 2017 [42]
Zaparcie	33,00	[22]
Biegunka	1,26	[19]
Duszność	0,00	Założenie własne
Zmęczenie	0,00	[19]
Gorączka neutropeniczna	4 832,74	[11]
Hiperkaliemia	0,00	Założenie własne
Nadciśnienie	1 424,27	[40]
Hipofosfatemia	0,00	Założenie własne
Leukopenia	1 302,65	[19]
Limfopenia	0,00	[19]
Nudności	2 860,00	[22]
Neutropenia	1 302,65	[19]

Zdarzenie niepożądane	Koszt hospitalizacji [PLN]	Źródło
Neuropatia obwodowa	1 998,59	[38]
Zapalenie płuc	134,39	[11]
Niewydolność nerek	166,43	[11]
Trombocytopenia	1 281,50	[19]
Zmiany zakrzepowo-zatorowe	4 669,05	[39]
Wymioty	2 860,00	[22]

Częstości zdarzeń niepożądanych w schematach Kd i Vd zostały oszacowane przy uwzględnieniu parametrów pochodzących z badania ENDEAVOR, dla schematu Rd uwzględniono parametry pochodzące z badania ASPIRE. Na podstawie rzeczonych oszacowań odsetków działań niepożądanych, obliczono odsetki miesięcznych wystąpień zdarzeń niepożądanych. Całkowite miesięczne koszty zdarzeń niepożądanych w poszczególnych schematach obliczono na podstawie powyższych danych. W poniższej tabeli zestawiono uzyskane wartości.



Tabela 30. Częstości występowania oraz koszty całkowite działań niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	≥3 stopnia			Częstość występowania AEs/ mies.			Koszt leczenia AEs/ mies. [PLN]		
	Kd	Rd	Vd	Kd	Rd	Vd	Kd	Rd	Vd
Anemia	7,56%	9,25%	4,39%	0,86%	0,55%	0,65%	44,60	28,58	33,80
Astenia	2,81%	2,06%	2,41%	0,31%	0,12%	0,35%	0,00	0,00	0,00
Ból kości	0,22%	0,00%	0,00%	0,02%	0,00%	0,00%	0,01	0,00	0,00
Zastoinowa niewydolność serca	1,51%	0,00%	0,22%	0,17%	0,00%	0,03%	2,42	0,00	0,46
Zaparcie	0,00%	0,00%	1,54%	0,00%	0,00%	0,22%	0,00	0,00	0,07
Biegunka	2,16%	2,06%	6,14%	0,24%	0,12%	0,91%	0,00	0,00	0,01
Duszność	3,24%	0,26%	1,54%	0,36%	0,01%	0,22%	0,00	0,00	0,00
Zmęczenie	4,32%	4,63%	5,70%	0,48%	0,27%	0,85%	0,00	0,00	0,00
Gorączka neutropeniczna	0,65%	0,00%	0,44%	0,07%	0,00%	0,06%	3,43	0,00	3,08
Hiperkaliemia	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00	0,00	0,00
Nadciśnienie	4,97%	0,77%	1,10%	0,56%	0,04%	0,16%	7,91	0,62	2,27
Hipofosfatemia	1,08%	0,00%	0,66%	0,12%	0,00%	0,10%	0,00	0,00	0,00
Leukopenia	0,22%	3,60%	0,44%	0,02%	0,21%	0,06%	0,31	2,70	0,83
Limfopenia	2,16%	1,54%	1,75%	0,24%	0,09%	0,26%	0,00	0,00	0,00
Nudności	1,30%	0,00%	0,66%	0,14%	0,00%	0,10%	4,07	0,00	2,73
Neutropenia	1,51%	23,39%	1,32%	0,17%	1,50%	0,19%	2,17	19,49	2,50
Neuropatia obwodowa	0,86%	0,00%	5,26%	0,09%	0,00%	0,78%	1,89	0,00	15,60
Zapalenie płuc	7,34%	3,86%	5,70%	0,83%	0,22%	0,85%	1,12	0,30	1,14

Zdarzenie niepożądane	≥3 stopnia		Częstość występowania AEs/ mies.		Koszt leczenia AEs/ mies. [PLN]	
	Kd	Rd	Kd	Rd	Kd	Vd
Niewydolność nerek	1,08%	0,00%	0,12%	0,00%	0,20	0,11
Trombocytopenia	6,91%	10,03%	0,78%	0,60%	9,99	15,62
Zmiany krzepowo-zatorowe	1,30%	2,06%	0,14%	0,12%	6,65	5,96
Wymioty	0,65%	0,00%	0,07%	0,00%	2,03	0,91

#### 1.4.6. Koszty po progresji choroby

W analizie uwzględniono komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2019 r. [52] (uwzględniono dane najaktualniejsze za czerwiec 2019, gdyż forma przedstawiania danych – średni koszt miesięczny – nie pozwala na obliczenie rocznej średniej ważonej). W przypadku substancji nie ujętych w tym komunikacie uwzględniono dane sprzedażowe za okres 12 miesięcy (04.2018 – 03.2019), oszacowane na podstawie informacji o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków oraz wyrobów medycznych, zamieszczonych w załączniku do Komunikatów DGL opublikowanych na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia [24]. Powyższe podejście pozwala odzwierciedlić rzeczywiste aktualne koszty leków w Polsce. Aktualnie talidomid nie jest wpisany do Wykazu leków refundowanych. Na podstawie danych z załącznika nr 3 do Zarządzenia nr 97/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 lipca 2019 roku [25] przyjęto cenę za mg substancji czynnej talidomid w ramach świadczenia, zgodnie z aktualną wyceną punktową.

Dane historyczne NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań objęły okres pierwszych pięciu miesięcy refundacji pomalidomidu (od 11.2018 do 03.2019) [24]. W okresie tym największa liczba zrefundowanych opakowań dotyczyła opakowania Imnovid 4 mg × 21 kaps. Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe Imnovid 4 mg × 21 kaps. wyniosła w tym okresie 1,08 PLN. Średnia kwota refundacji za 1 mg pomalidomidu wyniosła 2,44 PLN według komunikatów DGL oraz 463,43 PLN według Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych. Znacząca różnica w koszcie jednostkowym za pomalidomid pomiędzy komunikatami DGL i Obwieszczeniem może wynikać z obowiązywania instrumentu dzielenia ryzyka. Począwszy od 04.2019 zaprzestano publikowania informacji o liczbie zrefundowanych opakowań, publikując jedynie łączną kwotę refundacji dla poszczególnych leków oznaczonych kodami EAN. Do 04.2019 kwota refundacji za produkty lecznicze zawierające pomalidomid wzrastała systematycznie bez dużych wahań; kwota refundacji w okresie od 11.2018 - 03.2019 wyniosła 73 tys. zł, w okresie 01.2019 - 04.2019 wyniosła 218 tys. zł, w okresie 01.2019 - 05.2019 wyniosła 1,1 mln zł, w okresie 01.2019 - 06.2019 wyniosła 2,6 mln zł. Tak znaczący wzrost liczby zrefundowanych opakowań przy zachowaniu kwot refundacji z okresu 11.2018 - 03.2019 wydaje się być mało prawdopodobny, zatem przytoczone kwoty mogą wskazywać, że zmianie uległy kwoty refundacji. W załączniku przeprowadzono analizę kwot refundacji za pomalidomid (rozdział 2.5, od str. 126); przeprowadzona analiza wskazała, że kwota refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Imnovid, kaps. twarda, 4 mg, 21 kaps. (05909991185619) wzrastała w trzech kolejnych miesiącach od 04.2019 do 06.2019, wynosząc kolejno: 1,08 zł, 4,9 tys. zł oraz 8,1 tys. zł. Można przyjąć, że kwoty refundacji innych opakowań (3 mg, 21 kaps. oraz 2 mg, 21 kaps.) kształtowały się na stabilnym poziomie (18 165,99 zł / opakowanie jednostkowe). Bardzo znaczący wzrost kwoty refundacji za prezentację 4 mg, pozwala przyjąć, że kwota refundacji będzie wciąż wzrastać. W niniejszej analizie przyjęto, że kwota refundacji za produkt leczniczy Imnovid, kaps. twarda, 4 mg, 21 kaps. (05909991185619) ulegnie w końcu stabilizacji i będzie równa kwocie za refundację jak dla pozostałych opakowań.

W poniższej tabeli zaprezentowano oszacowane koszty jednostkowe leków stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego w kolejnych liniach progresji choroby. Szczegóły kalkulacji można odnaleźć w załączonym arkuszu *Microsoft Excel*.

**Tabela 31. Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematów leczenia stosowanych w progresji**

Substancja czynna	Średnia ważona kwota refundacji wg DGL/mg [PLN]	Źródło danych
Bortezomib	94,919 zł	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych [52]
Cyklofosfamid (iv)	0,056 zł	Komunikaty DGL [24]

Substancja czynna	Średnia ważona kwota refundacji wg DGL/mg [PLN]	Źródło danych
Doksorubicyna	0,642 zł	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych [52]
Melfalan	5,890 zł	Komunikaty DGL [24]
Bendamustyna	2,057 zł	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych [52]
Pomalidomid	463,43 zł	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [31]
	219,54 zł	Estymacja własna w oparciu o Komunikaty DGL [24]: wartość przyjęta w analizie ekonomicznej
Lenalidomid	38,072 zł	Komunikaty DGL [24]
Talidomid	0,08034	Załącznik nr 3 do Zarządzenia nr 97/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 lipca 2019 roku [25]
Deksametazon	0,650 zł	Komunikaty DGL [24]
Prednizon	0,046 zł	Komunikaty DGL [24]

Schematy dawkowania leków dla kolejnego leczenia po progresji przedstawiono w poniższej tabeli. Dysponując zdefiniowaną dawką jednostkową oraz ceną za mg substancji (Tabela 31) oszacowano koszt jednostkowy za dawkę substancji czynnej. W modelu przyjęto, że pacjenci otrzymają 100% dawki leków zdefiniowanej w protokołach poszczególnych schematów leczenia. Szczegóły obliczeń oraz całkowity koszt leczenia progresji zaprezentowano poniżej.

Tabela 32. Kalkulacja kosztów cykli terapii stosowanych po progresji choroby

Substancja czynna	Długość cyklu (dni)	Zalecana dawka leku	RDI	Jednostkowa dawka uwzględniona w analizie (mg)	Koszt jednostkowej dawki [PLN]	Liczba podań/cykl	Całkowity koszt leczenia/ cykl [PLN]	Droga podania leku	Źródło
Bortezomib	21	1,3 mg/m <sup>2</sup>	100%	2,34	222,11	4	1 184,59	i.v./s.c.	Założenie: tak samo jak w ramieniu Vd w badaniu ENDEAVOR
Cyklofosfamid	28	3 mg/kg	100%	223,8	12,53	1	12,53	i.v.	Przyjęto jak w modelu korporacyjnym*
Doksorubicyna	23,5	57,5 mg/m <sup>2</sup>	100%	103,5	66,45	1	79,17	i.v.	Przyjęto jak w modelu korporacyjnym*
Melfalan	42	0,15 mg/kg	100%	11,19	65,91	4	175,76	p.o.	Przyjęto jak w modelu korporacyjnym*
Bendamustyna	28	135 mg/m <sup>2</sup>	100%	243	499,85	2	999,70	i.v.	Przyjęto jak w modelu korporacyjnym*
Pomalidomid	28	4 mg	100%	4	878,14	21	18 440,98	p.o.	Przyjęto jak w modelu korporacyjnym*
Lenalidomid	28	25 mg	100%	25	951,80	21	19 987,80	p.o.	Założenie: tak samo jak w ramieniu KRd lub Rd w badaniu ASPIRE
Talidomid	28	200 mg	100%	200	16,07	28	449,90	p.o.	Przyjęto jak w modelu korporacyjnym*
Deksametazon	23,5	20 mg	100%	20	13,00	8	123,91	p.o.	Założenie: średnia z ramion Kd i Vd w badaniu ENDEAVOR
Prednizon	28	5 mg	100%	5	0,23	28	6,44	p.o.	Przyjęto jak w modelu korporacyjnym*

\* Dawkowania substancji czynnych w modelu korporacyjnym przyjęto w oparciu o informacje pochodzące z ulotek dla pacjenta zatwierdzonych przez FDA.

Odsetek pacjentów otrzymujących po progresji poszczególne terapie aktywne i czas trwania tych terapii został zaczerpnięty z danych *Kantar Health* udostępnionych w modelu globalnym. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę leczenia po progresji. Szczegółowe obliczenia można odnaleźć w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym. W modelu założono, że otrzymywane leczenie będzie jednakowe dla wszystkich porównywanych interwencji (Kd, Vd, Rd).

**Tabela 33. Terapia po progresji choroby: zużycie zasobów**

Parametr	Odsetek pacjentów	Źródło
Odsetek pacjentów przechodzących na kolejną aktywną terapię ze schematu	65,48%	badanie ENDEAVOR
Parametr	Średnia liczba cykli	Źródło
Czas do kolejnego aktywnego leczenia po przejściu ze schematu:	6	badanie ENDEAVOR, dane Kantar Health*
Średni czas aktywnego późniejszego leczenia po przejściu ze schematu:	16	
Terapia	Odsetek pacjentów przechodzących ze schematu:	Źródło
Bortezomib	14%	dane Kantar Health*
Cyklofosfamid	5%	
Doksorubicyna	3%	
Melfalan	2%	
Bendamustyna	21%	
Pomalidomid	14%	
Inne	18%	
Lenalidomid	26%	
Talidomid	2%	
Deksametazon	80%	
Prednizon	2%	
BSC	35%	
Aktywne późniejsze leczenie	186,42%	

\*dane udostępnione z modelem globalnym.

Koszty jednostkowe podania substancji czynnych stosowanych po progresji choroby zaczerpnięto z rozdziału 1.4.3. Dysponując kosztem podania substancji czynnej, liczbą podań na cykl oraz długością cyklu obliczono całkowity koszt podania schematów stosowanych po progresji choroby. Wartości uzyskane przedstawiono w tabeli poniższej.

Tabela 34. Koszt podania leków po progresji choroby

Substancja czynna	Długość cyklu (dni)	PL, tryb amb., podanie i.v.	PL, hospitalizacja, podanie s.c.	CHEM, tryb amb., podanie i.v.	CHEM, hospitalizacja, podanie s.c.	Koszt podania [PLN]	Liczba podań /cykl	Całkowity koszt leczenia /1.cykl [PLN]	Całkowity koszt leczenia/ 2.cykl [PLN]
Bortezomib	21	-	-	0%	100%	1 559,68	4	2 079,57	2 079,57
Cyklofosfamid	28	-	-	0%	100%	389,92	1	389,92	389,92
Dokсорubicyna	23,5	-	-	0%	100%	389,92	1	464,59	464,59
Melfalan	42	-	-	100%	0%	108,16	4	288,43	288,43
Bendamustyna	28	-	-	0%	100%	486,72	2	973,44	973,44
Pomalidomid	28	100%	0%	-	-	108,16	21	108,16	108,16
Lenalidomid	28	100%	0%	-	-	108,16	21	108,16	108,16
Talidomid	28	-	-	0%	0%	0,00	28	0,00	0,00
Deksametazon	23,5	-	-	0%	0%	0,00	8	0,00	0,00
Prednizon	28	-	-	0%	0%	0,00	28	0,00	0,00

Uwzględniając powyższe wartości obliczono koszty całkowite późniejszego leczenia. W poniższej tabeli zaprezentowano uzyskane wartości.

Tabela 35. Koszty całkowite w leczeniu po progresji

Schemat leczenia	Koszt leczenia/ cykl [PLN]	Koszt podania [PLN]	
		1. cykl	2. cykl
Kd	5 403,23	582,48	582,48
Vd	5 403,23	582,48	582,48
Rd	5 403,23	582,48	582,48

Koszty jednostkowe monitorowania terapii stosowanych po progresji choroby zaczerpnięto z rozdziału 1.4.4. Do kalkulacji przyjęto, że 21,4% chorych otrzymuje leczenie pomalidomidem lub lenalidomidem w ramach programu lekowego (zobacz Tabela 33, str. 54.) (monitorowanie zostanie rozliczone w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego”), a kontrola leczenia pozostałych pacjentów odbywa się poprzez rozliczenie świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (270,40 PLN [53]; przyjęto, że świadczenie rozliczane jest raz na trzy miesiące [53]). W przypadku pacjentów pozostających bez leczenia założono jedną wizytę ambulatoryjną w miesiącu (koszt 65,00 PLN [49]).

**Tabela 36. Koszt monitorowania po progresji choroby**

Stan zdrowotny	Koszt miesięczny [PLN]	Koszt na cykl modelu [PLN]
Progresja, aktywne leczenie	130,59	120,13
Po progresji, brak leczenia aktywnego (BSC)	65,00	59,75

#### 1.4.7. Koszt opieki paliatywnej

Dodatkowo w ramach analizy uwzględniono koszty opieki paliatywnej. W tabeli poniżej zestawiono koszt zaczerpnięty z analizy MAHTA 2018 [19].

**Tabela 37. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie**

Kategoria kosztu	Koszt/pacjent
Opieka paliatywna	4 960,35

### 1.5. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [43] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczzonej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016 [47] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 46 651 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 139 953 PLN/QALY (3 x 46 651 PLN).



## 1.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W załączniku 2.6 przedstawiono parametry wejściowe modelu.

## 1.7. Wyniki analizy ekonomicznej

### 1.7.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie kosztów oraz wyników zdrowotnych porównywanych terapii (Kd, Rd, Vd oraz komparator uśredniony). Przedstawione wartości dotyczą leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym analizy (dożywotnio). Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

**Tabela 38. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych Kd, Rd, Vd oraz komparatora uśrednionego, z uwzględnieniem RSS**

Parametr	Kd	Rd	Vd	Komparator uśredniony	Różnica Kd vs Rd	Różnica Kd vs Vd	Różnica Kd vs komparator uśredniony
<b>Z uwzględnieniem RSS</b>							
<i>Kategoria kosztu; zdyskontowane (5%)</i>							
Koszty całkowite [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt związany z przebiegiem choroby przed progresją [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt związany z przebiegiem choroby po progresji [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
<i>Poszczególne składowe koszty</i>							
Koszt karfilzomibu / lenalidomidu [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszt deksametazonu [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszt bortezomibu [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszt podania karfilzomibu [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszt podania deksametazonu [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszt podania bortezomibu [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszty leków po progresji [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszty podania leków po progresji [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania i opieki paliatywnej po progresji [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
<i>Lata życia skorygowane o jakość [QALY]; zdyskontowane (3,5%)</i>							
Całkowita liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	4,58	3,54	2,26	3,21	1,04	2,32	1,37
Liczba lat życia skorygowana o jakość przed progresją choroby [QALY]	1,64	1,26	0,62	1,10	0,38	1,01	0,54

Parametr	Kd	Rd	Vd	Komparator uśredniony	Różnica Kd vs Rd	Różnica Kd vs Vd	Różnica Kd vs komparator uśredniony
Liczba lat życia skorygowana o jakość po progresji choroby [QALY]	2,94	2,27	1,64	2,11	0,67	1,31	0,83
<b>Poszczególne składowe [QALY]</b>							
Przed progresją - w trakcie leczenia	0,94	1,23	0,31	1,00	-0,29	0,64	-0,05
Przed progresją - brak leczenia	0,69	0,03	0,32	0,10	0,66	0,38	0,59
Po progresji - przerwa w leczeniu	0,19	0,20	0,22	0,20	-0,01	-0,03	-0,01
Po progresji - kolejne leczenie	0,43	0,42	0,43	0,42	0,01	0,00	0,00
Po progresji - po kolejnym leczeniu	2,32	1,66	0,99	1,49	0,67	1,34	0,84
<b>Zyskane lata życia (LYG); zdyskontowane (3,5%)</b>							
Całkowita liczba zyskanych lat życia [LYG]	<b>5,97</b>	<b>4,61</b>	<b>3,08</b>	<b>4,22</b>	<b>1,36</b>	<b>2,89</b>	<b>1,75</b>
Liczba lat życia przed progresją choroby [LYG]	2,00	1,54	0,79	1,35	0,46	1,22	0,65
Liczba lat życia po progresji choroby [LYG]	3,97	3,07	2,29	2,87	0,90	1,68	1,10
<b>Poszczególne składowe [LYG]</b>							
Przed progresją - w trakcie leczenia	1,16	1,51	0,39	1,22	-0,35	0,77	-0,06
Przed progresją - brak leczenia	0,85	0,04	0,40	0,13	0,81	0,45	0,72
Po progresji - przerwa w leczeniu	0,25	0,26	0,30	0,27	-0,01	-0,05	-0,02
Po progresji - kolejne leczenie	0,58	0,57	0,60	0,58	0,01	-0,02	0,00
Po progresji - po kolejnym leczeniu	3,14	2,24	1,38	2,02	0,90	1,75	1,12

**Tabela 39. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla Kd, Rd, Vd oraz komparatora uśrednionego, bez uwzględnienia RSS**

Parametr	Kd	Rd	Vd	Komparator uśredniony	Różnica Kd vs Rd	Różnica Kd vs Vd	Różnica Kd vs komparator uśredniony
<b>Bez uwzględnienia RSS</b>							
<b>Kategoria kosztu; zdyskontowane (5%)</b>							
Koszty całkowite [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt związany z przebiegiem choroby przed progresją [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Całkowity koszt związany z przebiegiem choroby po progresji [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
<b>Poszczególne składowe kosztów</b>							
Koszt karfilzomibu / lenalidomid [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszt deksametazonu [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszt bortezomibu [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszt podania karfilzomibu [PLN]	■	■	■	■	■	■	■
Koszt podania deksametazonu [PLN]	■	■	■	■	■	■	■

Parametr	Kd	Rd	Vd	Komparator uśredniony	Różnica Kd vs Rd	Różnica Kd vs Vd	Różnica Kd vs komparator uśredniony
Koszt podania bortezomibu [PLN]							
Koszty zdarzeń niepożądanych [PLN]							
Koszty monitorowania [PLN]							
Koszty leków po progresji [PLN]							
Koszty podania leków po progresji [PLN]							
Koszty monitorowania i opieki paliatywnej po progresji [PLN]							
<i>Lata życia skorygowane o jakość [QALY]; zdyskontowane (3,5%)</i>							
Całkowita liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	<b>4,58</b>	<b>3,54</b>	<b>2,26</b>	<b>3,21</b>	<b>1,04</b>	<b>2,32</b>	<b>1,37</b>
Liczba lat życia skorygowana o jakość przed progresją choroby [QALY]	1,64	1,26	0,62	1,10	0,38	1,01	0,54
Liczba lat życia skorygowana o jakość po progresji choroby [QALY]	2,94	2,27	1,64	2,11	0,67	1,31	0,83
<i>Poszczególne składowe [QALY]</i>							
Przed progresją - w trakcie leczenia	0,94	1,23	0,31	1,00	-0,29	0,64	-0,05
Przed progresją - brak leczenia	0,69	0,03	0,32	0,10	0,66	0,38	0,59
Po progresji - przerwa w leczeniu	0,19	0,20	0,22	0,20	-0,01	-0,03	-0,01
Po progresji - kolejne leczenie	0,43	0,42	0,43	0,42	0,01	0,00	0,00
Po progresji - po kolejnym leczeniu	2,32	1,66	0,99	1,49	0,67	1,34	0,84
<i>Zyskane lata życia [LYG]; zdyskontowane (3,5%)</i>							
Całkowita liczba zyskanych lat życia [LYG]	<b>5,97</b>	<b>4,61</b>	<b>3,08</b>	<b>4,22</b>	<b>1,36</b>	<b>2,89</b>	<b>1,75</b>
Liczba lat życia przed progresją choroby [LYG]	2,00	1,54	0,79	1,35	0,46	1,22	0,65
Liczba lat życia po progresji choroby [LYG]	3,97	3,07	2,29	2,87	0,90	1,68	1,10
<i>Poszczególne składowe [LYG]</i>							
Przed progresją - w trakcie leczenia	1,16	1,51	0,39	1,22	-0,35	0,77	-0,06
Przed progresją - brak leczenia	0,85	0,04	0,40	0,13	0,81	0,45	0,72
Po progresji - przerwa w leczeniu	0,25	0,26	0,30	0,27	-0,01	-0,05	-0,02
Po progresji - kolejne leczenie	0,58	0,57	0,60	0,58	0,01	-0,02	0,00
Po progresji - po kolejnym leczeniu	3,14	2,24	1,38	2,02	0,90	1,75	1,12

Analiza ekonomiczna wskazuje, iż łączne zdyskontowane koszty na poziomie 5% w skali roku w horyzoncie dożywo-tnym, wynikające z zastosowania schematu Kd oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Leczenie schematem Kd w porównaniu z Rd przynosi znacznie lepsze wyniki w efektach zdrowotnych. Poszczególne

składowe kosztów dla każdego ze schematów z rozróżnieniem na stan przed progresją oraz po jej wystąpieniu przedstawiono w tabelach powyższych.

Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi oraz Wytycznymi AOTMiT podstawowym wynikiem zdrowotnym jest liczba lat życia skorygowana o jego jakość (QALY). Zdyskontowana w modelu na poziomie 3,5% w skali roku, **całkowita liczba lat życia skorygowana o jakość w horyzoncie analizy uzyskała wartość 4,58 QALY w przypadku leczenia schematem Kd oraz 3,54 QALY w przypadku leczenia schematem Rd. W związku z powyższym zastosowanie Kd w populacji docelowej pozwala osiągnąć dodatkowe korzyści w efektach zdrowotnych o wartości 1,04 QALY.**

Kolejnym istotnym parametrem są zyskane lata życia (LYG). Wynik ten unaocznia wpływ zastosowania porównywanych technologii medycznych na przeżycie całkowite bez rozróżnienia jakości życia w poszczególnych stanach zdrowia. W modelu oszacowano, iż **w przypadku zastosowania leczenia schematem Kd liczba zyskanych lat życia wynosi 5,97 LYG, natomiast w przypadku wyboru schematu Rd 4,61 LYG. Powyższe dane wskazują, że zastosowanie leczenia schematem Kd pozwoli osiągnąć wydłużenie przeżycia całkowitego o 1,36 LYG.**

Poszczególne składowe efektów zdrowotnych (QALY i LYG) dla każdego schematu przedstawiono szczegółowo w tabelach powyższych wraz rozróżnieniem na stan przed progresją oraz po jej wystąpieniu.

### 1.7.2. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej w wariantcie bez uwzględnienia RSS i z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Kyprolis®. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla dożywotnego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

W analizie progowej wyznaczono cenę progową opakowania jednostkowego produktu leczniczego Kyprolis®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu Kd zamiast Rd (komparator główny), jest równy wysokości proggu opłacalności. Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi wyniki analizy progowej przedstawiono względem analizy podstawowej oraz każdego wariantu deterministycznej analizy wrażliwości.

Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej; wariant z RSS i bez RSS

Parametr	Interwencja		Komparator	
	Kd	Rd	Vd	Aktualna praktyka (komparator uśredniony)
<i>Bez uwzględnienia RSS</i>				
Koszt całkowity leczenia (PLN)	██████	██████	██████	██████
Efekt LYG	5,97	4,61	3,08	4,22
Efekt QALY	4,58	3,54	2,26	3,21
Koszt inkrementalny (PLN)		██████	██████	██████
Efekt inkrementalny LYG		1,36	2,89	1,75
Efekt inkrementalny QALY		1,04	2,32	1,37
ICUR (PLN/QALY)		242 003	259 682	249 656
Progowa cena zbytu netto 10mg [PLN]	██████	██████	██████	██████
Progowa cena zbytu netto 30mg [PLN]	██████	██████	██████	██████
<i>Z uwzględnieniem RSS</i>				
Parametr	Kd	Rd	Vd	Aktualna praktyka (komparator uśredniony)
Koszt całkowity leczenia (PLN)	██████	██████	██████	██████
Efekt LYG	5,97	4,61	3,08	4,22
Efekt QALY	4,58	3,54	2,26	3,21
Koszt inkrementalny (PLN)		██████	██████	██████
Efekt inkrementalny LYG		1,36	2,89	1,75
Efekt inkrementalny QALY		1,04	2,32	1,37
ICUR (PLN/QALY)		██████	██████	██████
Progowa cena zbytu netto 10mg [PLN]	██████	██████	██████	██████
Progowa cena zbytu netto 30mg [PLN]	██████	██████	██████	██████

Wyniki analizy użyteczności kosztów pokazują, że schemat Kd jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze schematem Rd, Vd i komparatorem uśrednionym. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), przy zastąpieniu przez terapię Kd:

- schematu Rd wynosi: 242 003 PLN (bez uwzględnienia RSS); [REDAKTOWANE];
- schematu Vd wynosi: 259 682 PLN (bez uwzględnienia RSS); [REDAKTOWANE];
- aktualną praktyką kliniczną (komparator uśredniony) wynosi: 249 656 PLN (bez uwzględnienia RSS); [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] terapia Kd jest interwencją kosztowo efektywną w porównaniu do leczenia Rd [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

#### 1.7.2.1. Wariant dodatkowy uwzględniający dawkowanie pochodzące z badania ARROW

W wariantcie dodatkowym analizy wrażliwości oceniono wpływ przyjęcia dawkowania karfilzomibu na podstawie alternatywnego źródła (badanie ARROW) [20]. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę zmienionego parametru.

Tabela 41. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości w wariantcie dodatkowym

Parametr	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
Dawkowanie zaczerpnięte z badania ARROW [20]	56,0 mg/m <sup>2</sup> (6 podań / cykl)	70,0 mg/m <sup>2</sup> (3 podania / cykl)	Dawkowanie pochodzące z alternatywnego źródła (badanie ARROW, w analizie podstawowej badanie ENDEAVOR). Dane z każdego z badań stanowią zakres zmienności ww. parametru, a ich uwzględnienie pozwala na przetestowanie wpływu danych dotyczących zużycia na wyniki analizy.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej w wariantcie dodatkowym uwzględniającym dawkowanie pochodzące z badania ARROW, z RSS i brakiem RSS dla produktu leczniczego Kyprolis®.

Tabela 42. Wyniki analizy ekonomicznej; wariant dodatkowy uwzględniający dawkowanie pochodzące z badania ARROW, z RSS i bez RSS

Parametr	Interwencja			Komparator
	Kd	Rd	Vd	
				Aktualna praktyka (komparator uśredniony)
<i>Bez uwzględnienia RSS</i>				
Koszt całkowity leczenia (PLN)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Efekt LYG	5,97	4,61	3,08	4,22
Efekt QALY	4,58	3,54	2,26	3,21
Koszt inkrementalny (PLN)		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]



Tabela 43. Wykaz wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości dla głównego komparatora Rd, bez uwzględnienia RSS

Wariant	Parametr szacowany w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie wrażliwości		Wartość parametru w analizie podstawowej
		Min	Max	Średnia (SE)
1	Powierzchnia ciała (średnia)	■	■	■
2	Stopa dyskontowa dla korzyści	0,0%	3,5%	3,5%
3	OS HR Kd vs. Vd, drugi interwał	■	■	■
4	Użyteczność przed progresją: van Agthoven et al (2004)	0,723	0,884	0,810 (0,04132729)
5	RDI Kd, karfilzomib (ENDEAVOR)	■	■	■
6	OS HR Kd vs. Vd, pierwszy interwał	■	■	■
7	Vd OS, Weibull: parameter Intercept	Zgodnie z wartościami przedstawionymi w modelu		
8	Vd OS, Weibull: parameter skali	Zgodnie z wartościami przedstawionymi w modelu		
9	Stopa dyskontowa dla kosztów	0,0%	5,0%	5,0%
10	Średnia zmiana użyteczności w stosunku do wartości wyjściowej	■	■	■
11	Użyteczność po progresji (Kd)	■	■	■
12	Okres bez leczenia Kd	3,471	9,209	6,000(1,47)
13	Odsetek podanych dawek Kd, K	■	■	■
14	Anemia - % stopień 3+, Kd	5,33%	10,13%	7,56%
15	Zmiany zakrzepowo-zatorowe - % stopień 3+, Kd	0,48%	2,51%	1,30%
16	Gorączka neutropeniczna - % stopień 3+, Kd	0,13%	1,55%	0,65%
17	RDI Kd, deksametazon (ENDEAVOR)	■	■	■
18	Małopłytkowość - % stopień 3+, Kd	4,79%	9,39%	6,91%
19	Nudności - % stopień 3+, Kd	0,48%	2,51%	1,30%
20	Nadciśnienie - % stopień 3+, Kd	4,97%	3,18%	7,12%



**Tabela 44. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla głównego komparatora Rd, wariant bez uwzględnienia RSS**

	Wariant bez RSS dla produktu leczniczego Kyprolis®										Progowa cena zbytu netto produktu Kyprolis® za opak. [PLN]															
	Min					Max					Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Rd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	ICUR [PLN/ QALY] Kd vs. Rd	Min	Max	Min	Max	
	Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Rd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Rd																Min
Powierzchnia ciała	4,58	3,54	4,58	3,54	4,58	3,54	177 467	306 539	3,54	3,54	306 539	30mg														
Stopa dyskontowa dla korzyści	5,93	4,32	4,58	4,32	4,58	4,58	156 617	242 003	3,54	3,54	242 003	10mg														
OS HR Kd vs. Vd, drugi interwał	5,41	4,27	3,81	4,27	3,81	220 965	281 305	2,91	2,91	281 305																
Użyteczność przed progresją: van Agthoven et al (2004)	4,06	3,13	5,02	3,13	5,02	273 032	220 706	3,88	3,88	220 706																
RDI Kd,karfilizomib (ENDEAVOR)	4,58	3,54	4,58	3,54	4,58	222 169	258 769	3,54	3,54	258 769																
OS HR Kd vs. Vd, pierwszy interwał	4,82	3,73	4,28	3,73	4,28	231 426	256 831	3,29	3,29	256 831																
Vd OS, Weibull: parameter Intercept	4,26	3,25	4,85	3,25	4,85	249 679	237 144	3,78	3,78	237 144																
Vd OS, Weibull: parameter skali	4,68	3,62	4,49	3,62	4,49	236 361	247 430	3,47	3,47	247 430																
Stopa dyskontowa dla kosztów	4,58	3,54	4,58	3,54	4,58	249 269	242 003	3,54	3,54	242 003																
Średnia zmiana użyteczności w stosunku do wartości wyjściowej	4,54	3,50	4,67	3,50	4,67	244 232	237 060	3,61	3,61	237 060																

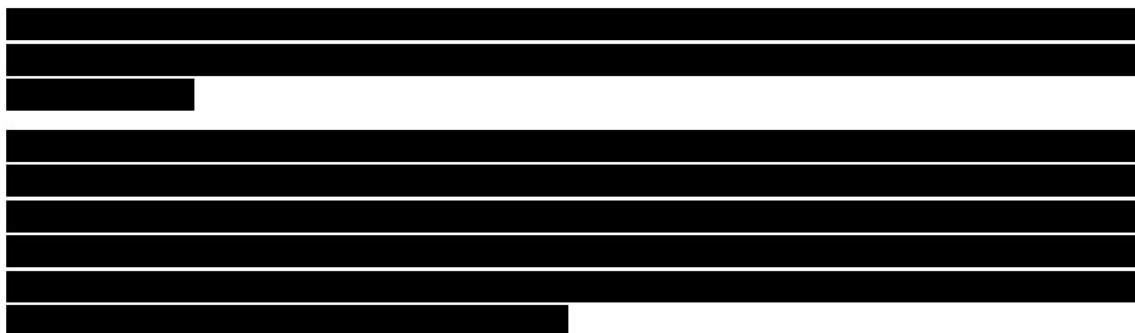
	Wariant bez RSS dla produktu leczniczego Kyprolis®										Progowa cena zbytu netto produktu Kyprolis® za opak. [PLN]					
	Min					Max					10mg			30mg		
	Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Rd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Rd	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/ QALY] Kd vs. Rd	Min	Max	Min	Max
Użyteczność po progresji (Kd)	█	4,61	█	█	3,56	█	█	█	█	4,55	█	█	240 461	243 637	█	█
Okres bez leczenia Kd	█	4,58	█	█	3,54	█	█	█	█	4,58	█	█	241 393	242 577	█	█
Odsetek podanych dawek Kd, K	█	4,58	█	█	3,54	█	█	█	█	4,58	█	█	241 753	242 225	█	█
Anemia - % stopień 3+, Kd	█	4,58	█	█	3,54	█	█	█	█	4,58	█	█	241 822	242 217	█	█
Zmiany zakrzepowo-zatorowe - % stopień 3+, Kd	█	4,58	█	█	3,54	█	█	█	█	4,58	█	█	241 947	242 087	█	█
Gorączka neutropeniczna - % stopień 3+, Kd	█	4,58	█	█	3,54	█	█	█	█	4,58	█	█	241 967	242 067	█	█
RDI Kd, deksametazon (ENDEAVOR)	█	4,58	█	█	3,54	█	█	█	█	4,58	█	█	241 954	242 050	█	█
Małopłytkowość - % stopień 3+, Kd	█	4,58	█	█	3,54	█	█	█	█	4,58	█	█	241 962	242 052	█	█
Nudności - % stopień 3+, Kd	█	4,58	█	█	3,54	█	█	█	█	4,58	█	█	241 968	242 056	█	█
Nadciśnienie - % stopień 3+, Kd	█	4,58	█	█	3,54	█	█	█	█	4,58	█	█	241 965	242 049	█	█

Tabela 45. Wykaz wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości dla głównego komparatora Rd, z uwzględnieniem RSS

Wariant	Parametr szacowany w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie wrażliwości		Wartość parametru w analizie podstawowej
		Min	Max	Średnia (SE)
1	Powierzchnia ciała (średnia)	■	■	■
2	Stopa dyskontowa dla korzyści	0,0%	3,5%	3,5%
3	OS HR Kd vs. Vd, drugi interwał	■	■	■
4	RDI Kd, karfilzomib (ENDEAVOR)	■	■	■
5	Użyteczność przed progresją: van Agthoven et al (2004)	0,723	0,884	0,810 (0,04132729)
6	OS HR Kd vs. Vd, pierwszy interwał	■	■	■
7	Vd OS, Weibull: parameter Intercept	Zgodnie z wartościami przedstawionymi w modelu		
8	Vd OS, Weibull: parameter skali	Zgodnie z wartościami przedstawionymi w modelu		
9	Średnia zmiana użyteczności w stosunku do wartości wyjściowej	■	■	■
10	Użyteczność po progresji (Kd)	■	■	■
11	Okres bez leczenia Kd	3,471	9,209	6,000(1,47)
12	Stopa dyskontowa dla kosztów	0,0%	5,0%	5,0%
13	Odsetek podanych dawek Kd, K	■	■	■
14	Anemia - % stopień 3+, Kd	5,33%	10,13%	7,56%
15	Zmiany zakrzepowo-zatorowe - % stopień 3+, Kd	0,48%	2,51%	1,30%
16	Gorączka neutropeniczna - % stopień 3+, Kd	0,13%	1,55%	0,65%
17	RDI Kd, deksametazon (ENDEAVOR)	81,29%	87,83%	85%
18	Małopłytkowość - % stopień 3+, Kd	4,79%	9,39%	6,91%
19	Nudności - % stopień 3+, Kd	0,48%	2,51%	1,30%
20	Nadciśnienie - % stopień 3+, Kd	4,97%	3,18%	7,12%



	Wariant z RSS dla produktu leczniczego Kyprolis®										Progowa cena zbytu netto produktu Kyprolis® za opak. [PLN]								
	Min					Max					Min		Max		Min		Max		
	Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Rd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Rd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Rd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Rd	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/ QALY] Kd vs. Rd	Min	Max	Min	Max
Użyteczność po progresji (Kd)	█	4,61	█	3,56	█	4,55	█	3,51	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Okres bez leczenia Kd	█	4,58	█	3,54	█	4,58	█	3,54	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa dla kosztów	█	4,58	█	3,54	█	4,58	█	3,54	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Odsetek podanych dawek Kd, K	█	4,58	█	3,54	█	4,58	█	3,54	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Anemia - % stopień 3+, Kd	█	4,58	█	3,54	█	4,58	█	3,54	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Zmiany zakrzepowo-zatorowe - % stopień 3+, Kd	█	4,58	█	3,54	█	4,58	█	3,54	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Gorączka neutropeniczna - % stopień 3+, Kd	█	4,58	█	3,54	█	4,58	█	3,54	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
RDI Kd, deksametazon (ENDEAVOR)	█	4,58	█	3,54	█	4,58	█	3,54	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Małopłytkowość - % stopień 3+, Kd	█	4,58	█	3,54	█	4,58	█	3,54	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Nudności - % stopień 3+, Kd	█	4,58	█	3,54	█	4,58	█	3,54	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Nadciśnienie - % stopień 3+, Kd	█	4,58	█	3,54	█	4,58	█	3,54	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

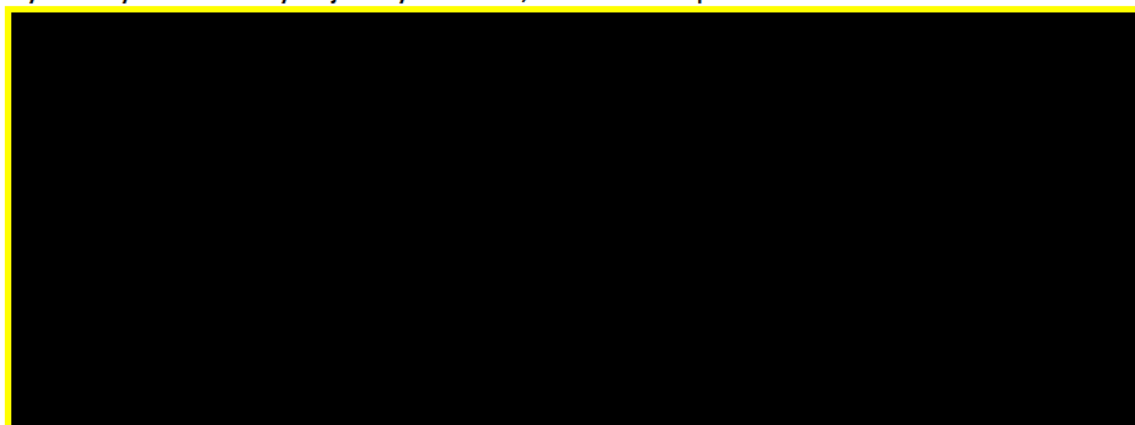


Na poniższych wykresach zaprezentowano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem 10 parametrów o największym rozrzucie w wariancie z RSS i bez uwzględnienia RSS.

**Wykres 1. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant bez RSS dla porównania Kd vs Rd**



**Wykres 2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant z RSS dla porównania Kd vs Rd**



W poniższej tabeli zaprezentowano szczegóły wariantów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości dla komparatora Vd.

**Tabela 47. Wykaz wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości dla dodatkowego komparatora Vd, wariant bez uwzględnieniem RSS**

Wariant	Parametr szacowany w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie wrażliwości		Wartość parametru w analizie podstawowej
		Min	Max	Średnia (SE)
1	OS HR Kd vs. Vd, drugi interwał			

Wariant	Parametr szacowany w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie wrażliwości		Wartość parametru w analizie podstawowej
		Min	Max	Średnia (SE)
2	Stopa dyskontowa dla korzyści	0,0%	3,5%	3,5%
3	OS HR Kd vs. Vd, pierwszy interwał	■	■	■
4	Powierzchnia ciała (średnia)	■	■	■
5	Użyteczność przed progresją: van Agthoven et al (2004)	0,723	0,884	0,810 (0,04132729)
6	Vd OS, Weibull: parameter Intercept	Zgodnie z wartościami przedstawionymi w modelu		
7	RDI Kd, karfilzomib (ENDEAVOR)	■	■	■
8	Stopa dyskontowa dla kosztów	0,0%	5,0%	5,0%
9	Średnia zmiana użyteczności w stosunku do wartości wyjściowej	■	■	■
10	Vd OS, Weibull: parameter skali	Zgodnie z wartościami przedstawionymi w modelu		
11	Odsetek pacjentów otrzymujących lenalidomid po progresji, ramię Vd	21,38%	31,14%	26%(2,5%)
12	Odsetek pacjentów otrzymujących lenalidomid po progresji, ramię Kd	21,38%	31,14%	26,1% (2,5%)
13	Odsetek pacjentów otrzymujących pomalidomid po progresji: ramię Vd	9,54%	18,67%	14% (2,3%)
14	Okres bez leczenia Vd	3,471	9,209	6,000 (1,47)
15	Odsetek pacjentów otrzymujących pomalidomid po progresji: ramię Kd	9,54%	18,67%	13,8% (2,3%)
16	Użyteczność po progresji Kd	■	■	■
17	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie, ramię Vd	60,44%	70,36%	65,48%( 2,53%)
18	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie, ramię Kd	60,44%	70,36%	65,48%(2,53%)
19	Zmniejszenie użyteczności dla Vd vs. Kd	■	■	■
20	Okres bez leczenia Kd	3,471	9,209	6,000(1,47)

Tabela 48. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant bez uwzględnieniem RSS, dla dodatkowego komparatora Vd

	Wariant z RSS dla produktu leczniczego Kyprolis®										Progowa cena zbytu netto produktu Kyprolis® za opak. [PLN]					
	Min					Max					10mg		30mg			
	Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Vd	Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Vd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN/ QALY] Kd vs. Vd	Min	Max	Min	Max		
OS HR Kd vs. Vd, drugi interwał	5,41	2,26	3,81	2,26	192 547	385 196	2,26	2,26	10mg	30mg						
Stopa dyskontowa dla korzyści	5,93	2,57	4,58	2,26	179 085	259 682	2,26	2,26								
OS HR Kd vs. Vd, pierwszy interwał	4,82	2,26	4,28	2,26	236 610	296 196	2,26	2,26								
Powierzchnia ciała (średnia)	4,58	2,26	4,58	2,26	230 901	288 463	2,26	2,26								
Użyteczność przed progresją: van Agthoven et al (2004)	4,06	1,99	5,02	2,49	291 384	237 722	2,49	2,49								
Vd OS, Weibull: parameter Intercept	4,26	2,05	4,85	2,45	271 786	251 649	2,45	2,45								
RDI Kd, karfilizomib (ENDEAVOR)	4,58	2,26	4,58	2,26	250 766	267 218	2,26	2,26								
Stopa dyskontowa dla kosztów	4,58	2,26	4,58	2,26	275 457	259 682	2,26	2,26								
Średnia zmiana użyteczności w stosunku do wartości wyjściowej	4,54	2,24	4,67	2,31	261 970	254 600	2,31	2,31								
Vd OS, Weibull: parameter skali	4,68	2,34	4,49	2,19	256 247	262 943	2,19	2,19								



Wariant z RSS dla produktu leczniczego Kyprolis®												Progowa cena zbytu netto produktu Kyprolis® za opak. [PLN]							
	Kd			Vd			Kd			Vd			Min	Max	Min	Max	Min	Max	
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]							
Odsetek pacjentów otrzymujących lenalidomid po progresji, ramię Vd	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	2,26	█	2,26	261 736	257 500	█	█	█	█	30mg
Odsetek pacjentów otrzymujących lenalidomid po progresji, ramię Kd	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	2,26	█	2,26	257 745	261 739	█	█	█	█	10mg
Odsetek pacjentów otrzymujących pomalidomid po progresji, ramię Vd	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	2,26	█	2,26	261 385	257 726	█	█	█	█	
Okres bez leczenia Vd	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	2,26	█	2,26	257 817	261 394	█	█	█	█	
Odsetek pacjentów otrzymujących pomalidomid po progresji, ramię Kd	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	2,26	█	2,26	258 076	261 526	█	█	█	█	
Użyteczność po progresji Kd	█	4,61	█	2,28	█	4,55	█	2,24	█	2,24	█	2,24	258 293	261 151	█	█	█	█	
Odsetek pacjentów	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	2,26	█	2,26	261 050	258 359	█	█	█	█	

Wariant z RSS dla produktu leczniczego Kyprolis®										Progowa cena zbytu netto produktu Kyprolis® za opak. [PLN]										
	Min			Max			Kd	Vd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Kd vs. Vd	ICUR [PLN/ QALY]	Min	Max	Min	Max	
	Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Vd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]														Kd
otrzymujących kolejne leczenie, ramię Vd																				
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie, ramię Kd	4,58			2,26			4,58			2,26			2,26		258 392			260 929		
Zmniejszenie użyteczności dla Vd vs. Kd	4,58			2,27			4,58			2,25			2,25		260 570			258 756		
Okres bez leczenia Kd	4,58			2,26			4,58			2,26			2,26		260 609			258 811		

Tabela 49. Wykaz wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, dla dodatkowego komparatora Vd, wariant z RSS

Wariant	Parametr szacowany w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie wrażliwości		Wartość parametru w analizie podstawowej
		Min	Max	Średnia (SE)
1	OS HR Kd vs. Vd, drugi interwał	■	■	■
2	Stopa dyskontowa dla korzyści	0,0%	3,5%	3,5%
3	OS HR Kd vs. Vd, pierwszy interwał	■	■	■
4	Powierzchnia ciała (średnia)	■	■	■
5	Użyteczność przed progresją: van Agthoven et al (2004)	0,723	0,884	0,810 (0,04132729)
6	Vd OS, Weibull: parameter Intercept	Zgodnie z wartościami przedstawionymi w modelu		
7	RDI Kd, karfilzomib (ENDEAVOR)	■	■	■
8	Stopa dyskontowa dla kosztów	0,0%	5,0%	5,0%
9	Średnia zmiana użyteczności w stosunku do wartości wyjściowej	■	■	■
10	Vd OS, Weibull: parameter skali	Zgodnie z wartościami przedstawionymi w modelu		
11	Odsetek pacjentów otrzymujących lenalidomid po progresji, ramię Vd	21,38%	31,14%	26%(2,5%)
12	Odsetek pacjentów otrzymujących lenalidomid po progresji, ramię Kd	21,38%	31,14%	26,1% (2,5%)
13	Odsetek pacjentów otrzymujących pomalidomid po progresji: ramię Vd	9,54%	18,67%	14% (2,3%)
14	Okres bez leczenia Vd	3,471	9,209	6,000 (1,47)
15	Odsetek pacjentów otrzymujących pomalidomid po progresji: ramię Kd	9,54%	18,67%	13,8% (2,3%)
16	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie, ramię Vd	60,44%	70,36%	65,48%( 2,53%)
17	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie, ramię Kd	60,44%	70,36%	65,48%(2,53%)
18	Użyteczność po progresji Kd	■	■	■
19	Okres bez leczenia Kd	3,471	9,209	6,000(1,47)
20	Zmniejszenie użyteczności dla Vd vs. Kd	■	■	■

Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, dla dodatkowego komparatora Vd, wariant z RSS

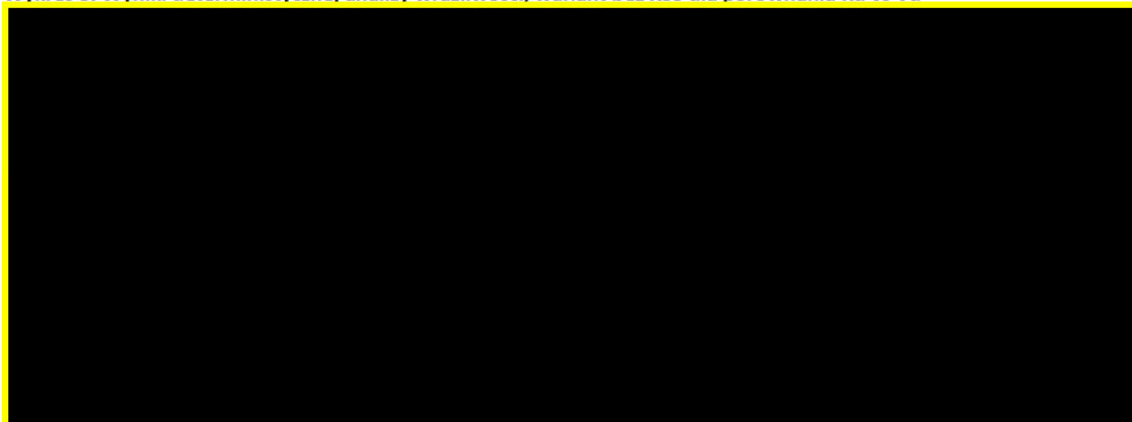
	Min				Max				Prognowana cena zbytu netto produktu Kyprolis® za opak. [PLN]			
	Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Vd	Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Vd	Min	Max	Min	Max
OS HR Kd vs. Vd, drugi interwał	█	5,41	█	2,26	█	3,81	█	2,26	█	█	█	█
Stopa dyskontowa dla korzyści	█	5,93	█	2,57	█	4,58	█	2,26	█	█	█	█
OS HR Kd vs. Vd, pierwszy interwał	█	4,82	█	2,26	█	4,28	█	2,26	█	█	█	█
Powierzchnia ciała (średnia)	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	█	█	█
Użyteczność przed progresją: van Agthoven et al (2004)	█	4,06	█	1,99	█	5,02	█	2,49	█	█	█	█
Vd OS, Weibull: parameter Intercept	█	4,26	█	2,05	█	4,85	█	2,45	█	█	█	█
RDI Kd, karfilzomib (ENDEAVOR)	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	█	█	█
Stopa dyskontowa dla kosztów	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	█	█	█
Średnia zmiana użyteczności w stosunku do wartości wyjściowej	█	4,54	█	2,24	█	4,67	█	2,31	█	█	█	█
Vd OS, Weibull: parameter skali	█	4,68	█	2,34	█	4,49	█	2,19	█	█	█	█

	Wariant z RSS dla produktu leczniczego Kyprolis®						Progowa cena zbytu netto produktu Kyprolis® za opak. [PLN]									
	Min		Max		Vd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	ICUR [PLN/QALY] Kd vs. Vd	Min	Max	Min	Max	
Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]												Efekt [QALY]
Odsetek pacjentów otrzymujących lenalidomid po progresji, ramię Vd	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów otrzymujących lenalidomid po progresji, ramię Kd	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów otrzymujących pomalidomid po progresji, ramię Vd	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	█	█	█	█
Okres bez leczenia Vd	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów otrzymujących pomalidomid po progresji, ramię Kd	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie, ramię Vd	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	█	█	█	█

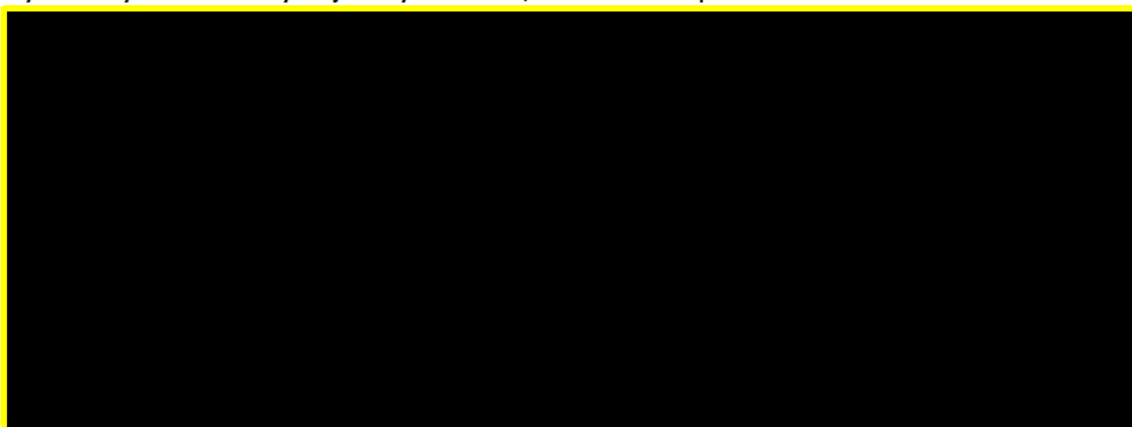
	Wariant z RSS dla produktu leczniczego Kyprolis®						Progowa cena zbytu netto produktu Kyprolis® za opak. [PLN]							
	Min		Max		Vd		Min		Max		Min		Max	
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Kd	ICUR [PLN/QALY] Kd vs. Vd	Min	Max
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie, ramię Kd	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	█
Użyteczność po progresji Kd	█	4,61	█	2,28	█	4,55	█	2,24	█	4,55	█	2,24	█	█
Okres bez leczenia Kd	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	4,58	█	2,26	█	█
Zmniejszenie użyteczności dla Vd vs. Kd	█	4,58	█	2,27	█	4,58	█	2,25	█	4,58	█	2,25	█	█

Na poniższych wykresach zaprezentowano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem 10 parametrów o największym rozrzucie w wariancie z RSS i bez uwzględnienia RSS dla komparatora dodatkowego Vd.

**Wykres 3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant bez RSS dla porównania Kd vs Vd**



**Wykres 4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant z RSS dla porównania Kd vs Vd**



W poniższej tabeli zaprezentowano szczegóły wariantów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości dla komparatora uśrednionego (aktualna praktyka).

**Tabela 51. Wykaz wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości dla komparatora uśrednionego, wariant bez RSS**

Wariant	Parametr szacowany w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie wrażliwości		Wartość parametru w analizie podstawowej
		Min	Max	Średnia (SE)
1	OS HR Kd vs. Vd, drugi interwał	■	■	■
2	Powierzchnia ciała (średnia)	■	■	■
3	Stopa dyskontowa dla korzyści	0,0%	3,5%	3,5%
4	Użyteczność przed progresją: van Agthoven et al (2004)	0,723	0,884	0,810 (0,04132729)
5	OS HR Kd vs. Vd, pierwszy interwał	■	■	■
6	RDI Kd, karfilzomib (ENDEAVOR)	■	■	■
7	Vd OS, Weibull: parameter Intercept	Zgodnie z wartościami przedstawionymi w modelu		

Wariant	Parametr szacowany w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie wrażliwości		Wartość parametru w analizie podstawowej
		Min	Max	Średnia (SE)
8	Stopa dyskontowa dla kosztów	0,0%	5,0%	5,0%
9	Vd OS, Weibull: parameter skali	Zgodnie z wartościami przedstawionymi w modelu		
10	Średnia zmiana użyteczności w stosunku do wartości wyjściowej	■	■	■
11	Użyteczność po progresji Kd	■	■	■
12	Odsetek pacjentów otrzymujących lenalidomid po progresji, ramię Vd	21,38%	31,14%	26%(2,5%)
13	Odsetek pacjentów otrzymujących lenalidomid po progresji, ramię Kd	21,38%	31,14%	26,1% (2,5%)
14	Odsetek pacjentów otrzymujących pomalidomid po progresji: ramię Vd	9,54%	18,67%	14% (2,3%)
15	Okres bez leczenia Vd	3,471	9,209	6,000 (1,47)
16	Odsetek pacjentów otrzymujących pomalidomid po progresji: ramię Kd	9,54%	18,67%	13,8% (2,3%)
17	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie, ramię Vd	60,44%	70,36%	65,48%( 2,53%)
18	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie, ramię Kd	60,44%	70,36%	65,48%(2,53%)
19	Zmniejszenie użyteczności dla Vd vs. Kd	■	■	■
20	Odsetek pacjentów otrzymujących bortezomib po progresji: ramię Vd	10,16%	19,40%	14% (2,4%)









Tabela 53. Wykaz wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości dla komparatora uśrednionego, wariant z RSS

Wariant	Parametr szacowany w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie wrażliwości		Wartość parametru w analizie podstawowej
		Min	Max	Średnia (SE)
1	Powierzchnia ciała (średnia)	■	■	■
2	OS HR Kd vs. Vd, drugi interwał	■	■	■
3	Stopa dyskontowa dla korzyści	0,0%	3,5%	3,5%
4	Użyteczność przed progresją: van Agthoven et al (2004)	0,723	0,884	0,810 (0,04132729)
5	OS HR Kd vs. Vd, pierwszy interwał	■	■	■
6	RDI Kd, karfilzomib (ENDEAVOR)	■	■	■
7	Vd OS, Weibull: parameter Intercept	Zgodnie z wartościami przedstawionymi w modelu		
8	Stopa dyskontowa dla kosztów	0,0%	5,0%	5,0%
9	Vd OS, Weibull: parameter skali	Zgodnie z wartościami przedstawionymi w modelu		
10	Średnia zmiana użyteczności w stosunku do wartości wyjściowej	■	■	■
11	Odsetek pacjentów otrzymujących pomalidomid po progresji, ramię Vd	9,54%	18,67%	14% (2,3%)
12	Odsetek pacjentów otrzymujących pomalidomid po progresji, ramię Kd	9,54%	18,67%	13,8% (2,3%)
13	Użyteczność po progresji Kd	■	■	■
14	Okres bez leczenia Vd	3,471	9,209	6,000 (1,47)
15	Odsetek pacjentów otrzymujących lenalidomid po progresji, ramię Vd	21,38%	31,14%	26%(2,5%)
16	Odsetek pacjentów otrzymujących lenalidomid po progresji, ramię Kd	21,38%	31,14%	26,1% (2,5%)
17	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie, ramię Vd	60,44%	70,36%	65,48%( 2,53%)
18	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie, ramię Kd	60,44%	70,36%	65,48%(2,53%)
19	Zmniejszenie użyteczności dla Vd vs. Kd	■	■	■
20	Odsetek pacjentów otrzymujących bortezomib po progresji, ramię Vd	10,16%	19,40%	14% (2,4%)

Tabela 54. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla komparatora uśrednionego, wariant z RSS

Wariant	Min				Max				Prognowana cena zbytu netto produktu Kyprolis® za opak. [PLN]			
	Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Min	Max	Min	Max
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Kd	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/ QALY] Kd vs. komparator uśredniony	10mg	30mg	
Powierzchnia ciała (średnia)	█	4,58	█	3,21	█	4,58	█	3,21	█	█	█	█
OS HR Kd vs. Vd, drugi interwał	█	5,41	█	3,76	█	3,81	█	2,75	█	█	█	█
Stopa dyskontowa dla korzyści	█	5,93	█	3,87	█	4,58	█	3,21	█	█	█	█
Użyteczność przed progresją: van Agthoven et al (2004)	█	4,06	█	2,84	█	5,02	█	3,52	█	█	█	█
OS HR Kd vs. Vd, pierwszy interwał	█	4,82	█	3,36	█	4,28	█	3,03	█	█	█	█
RDI Kd, karfilizomib (ENDEAVOR)	█	4,58	█	3,21	█	4,58	█	3,21	█	█	█	█
Vd OS, Weibull: parameter Intercept	█	4,26	█	2,94	█	4,85	█	3,44	█	█	█	█
Stopa dyskontowa dla kosztów	█	4,58	█	3,21	█	4,58	█	3,21	█	█	█	█
Vd OS, Weibull: parameter skali	█	4,68	█	3,29	█	4,49	█	3,14	█	█	█	█
Średnia zmiana użyteczności w stosunku do	█	4,54	█	3,18	█	4,67	█	3,28	█	█	█	█



Wariant	Wariant z RSS dla produktu leczniczego Kyprolis®						Progowa cena zbytu netto produktu Kyprolis® za opak. [PLN]					
	Min		Max		Kd		Min		Max		Kd	
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]
progresji: ramię Kd												
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie, ramię Vd	■	4,58	■	3,21	■	4,58	■	3,21	■	4,58	■	3,21
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie, ramię Kd	■	4,58	■	3,21	■	4,58	■	3,21	■	4,58	■	3,21
Zmniejszenie użyteczności dla Vd vs. Kd	■	4,58	■	3,21	■	4,58	■	3,21	■	4,58	■	3,21
Odsetek pacjentów otrzymujących bortezomib po progresji: ramię Vd	■	4,58	■	3,21	■	4,58	■	3,21	■	4,58	■	3,21

Na poniższych wykresach zaprezentowano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem 10 parametrów o największym rozrzucie w wariancie z RSS i bez uwzględnienia RSS dla komparatora uśrednionego (aktualna praktyka).

**Wykres 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant bez RSS dla porównania Kd vs aktualna praktyka**



**Wykres 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant z RSS dla porównania Kd vs aktualna praktyka**





### 1.7.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polegała na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu 2 000 symulacji przebiegu leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Przedstawione wyniki dotyczą leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta.

W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*). Charakterystykę rozkładów dla poszczególnych zmiennych modelu zastosowanych w PSA można odnaleźć w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym *Microsoft Excel*.

Tabela 55 przedstawia wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla głównego komparatora Rd. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują na stabilność wniosków z analizy podstawowej: terapia Kd była terapią bardziej efektywną w stosunku do Rd pod względem wyników zdrowotnych.

Tabela 55. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla głównego komparatora Rd

Parametr	Kd		Rd		Kd vs Rd		
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
<b>wariant bez RSS</b>							
Wyniki analizy deterministycznej	██████	4,58	██████	3,54	██████	1,04	242 003
Wyniki PSA: wartość średnia	██████	4,57	██████	3,53	██████	1,04	241 897
<b>wariant z RSS</b>							
Wyniki analizy deterministycznej	██████	4,58	██████	3,54	██████	1,04	██████
Wyniki PSA: wartość średnia	██████	4,57	██████	3,53	██████	1,04	██████

Wybór schematu Kd ██████████ jest kosztowo efektywny ██████████

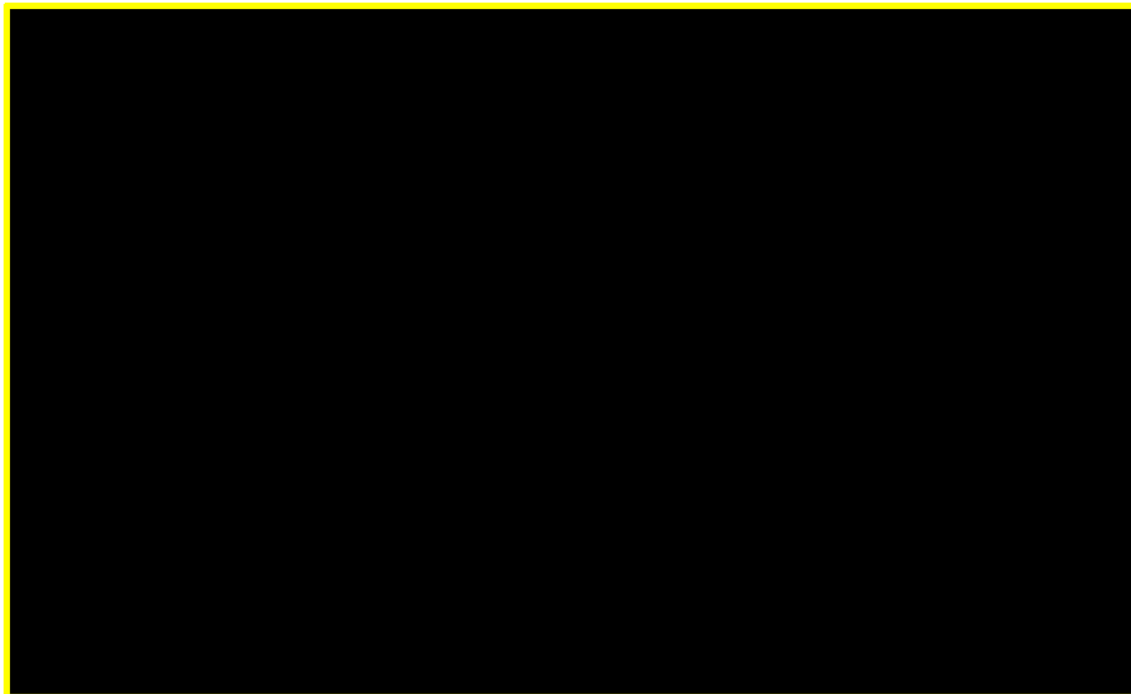
Poniższe wykresy przedstawiają krzywe akceptowalności (WTP - *willingness to pay*) porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry

*willingness to pay*, tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

**Wykres 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywe akceptowalności (prawdopodobieństwo opłacalności przy różnych progach opłacalności), wariant bez RSS dla porównania Kd vs Rd**

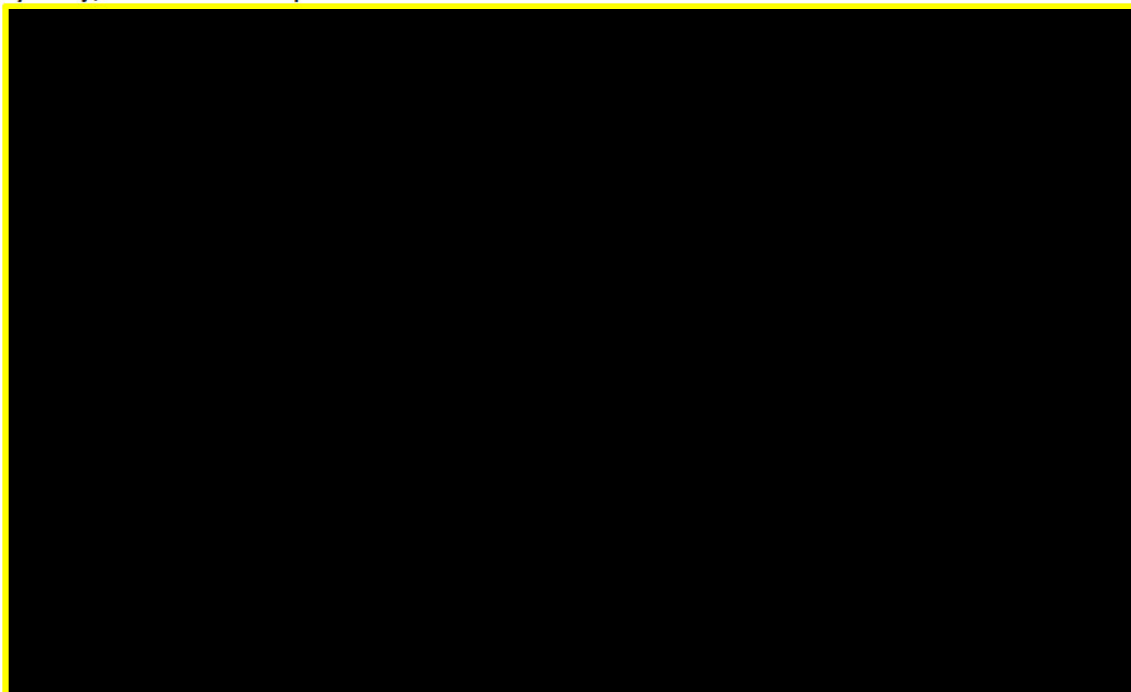


**Wykres 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywe akceptowalności (prawdopodobieństwo opłacalności przy różnych progach opłacalności), wariant z RSS dla porównania Kd vs Rd**



Poniższe wykresy przedstawiają rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych uzyskanych w poszczególnych symulacjach w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (jeden punkt odpowiada wynikowi jednej symulacji; łącznie przeprowadzono 2000 symulacji przebiegu życia chorego). Wykresy typu *incremental scatter plot* przedstawiają rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.

**Wykres 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut różnic w kosztach oraz wynikach zdrowotnych w 2 000 symulacji, wariant bez RSS dla porównania Kd vs Rd**



**Wykres 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut różnic w kosztach oraz wynikach zdrowotnych w 2 000 symulacji, wariant z RSS dla porównania Kd vs Rd**



Tabela 18 przedstawia wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla komparatora dodatkowego Vd.

Tabela 56. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla komparatora dodatkowego Vd

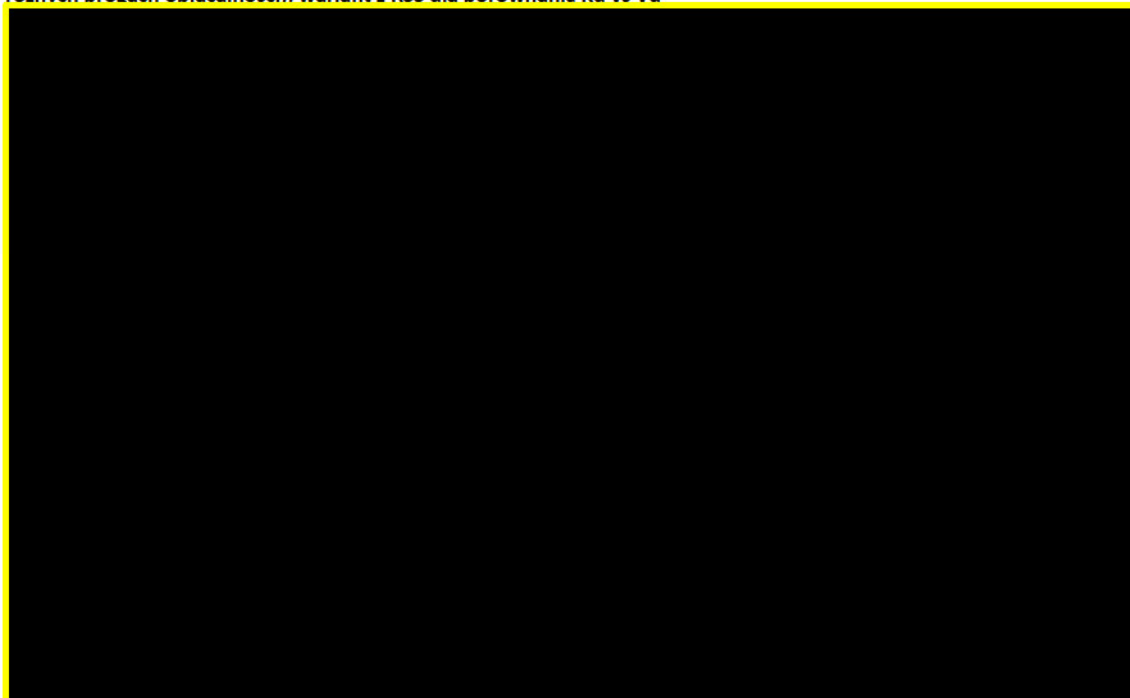
Parametr	Kd		Vd		Kd vs Vd		
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
<b>wariant bez RSS</b>							
Wyniki analizy deterministycznej	■	4,58	■	2,26	■	2,32	259 682
Wyniki PSA: wartość średnia	■	4,55	■	2,26	■	2,30	261 460
<b>wariant z RSS</b>							
Wyniki analizy deterministycznej	■	4,58	■	2,26	■	2,32	■
Wyniki PSA: wartość średnia	■	4,54	■	2,26	■	2,29	■

Poniższe wykresy przedstawiają krzywe akceptowalności (WTP - *willingness to pay*) porównywanych schematów leczenia: Kd vs Vd.

Wykres 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywe akceptowalności (prawdopodobieństwo opłacalności przy różnych progach opłacalności), wariant bez RSS dla porównania Kd vs Vd



**Wykres 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywe akceptowalności (prawdopodobieństwo opłacalności przy różnych progach opłacalności). wariant z RSS dla porównania Kd vs Vd**



Poniższe wykresy przedstawiają rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych uzyskanych w poszczególnych symulacjach w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania Kd vs Vd.

**Wykres 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut różnic w kosztach oraz wynikach zdrowotnych w 2 000 symulacji, wariant bez RSS dla porównania Kd vs Vd**



Wykres 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut różnic w kosztach oraz wynikach zdrowotnych w 2 000 symulacji, wariant z RSS dla porównania Kd vs Vd



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla aktualnej praktyki (komparatora uśrednionego).

Tabela 57. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla aktualnej praktyki (komparatora uśrednionego)

Parametr	Kd		Aktualna praktyka (komparator uśredniony)		Kd vs aktualna praktyka (komparator uśredniony)		
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
<b>wariant bez RSS</b>							
Wyniki analizy deterministycznej	██████	4,58	██████	3,21	██████	1,37	249 656
Wyniki PSA: wartość średnia	██████	4,55	██████	3,19	██████	1,35	251 844
<b>wariant z RSS</b>							
Wyniki analizy deterministycznej	██████	4,58	██████	3,21	██████	1,37	██████
Wyniki PSA: wartość średnia	██████	4,56	██████	3,20	██████	1,36	██████

Poniższe wykresy przedstawiają krzywe akceptowalności (WTP - *willingness to pay*) porównywanych schematów leczenia tj. Kd vs aktualna praktyka (komparator uśredniony).

**Wykres 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywe akceptowalności (prawdopodobieństwo opłacalności przy różnych progach opłacalności), wariant bez RSS dla porównania Kd vs aktualna praktyka (komparator uśredniony)**

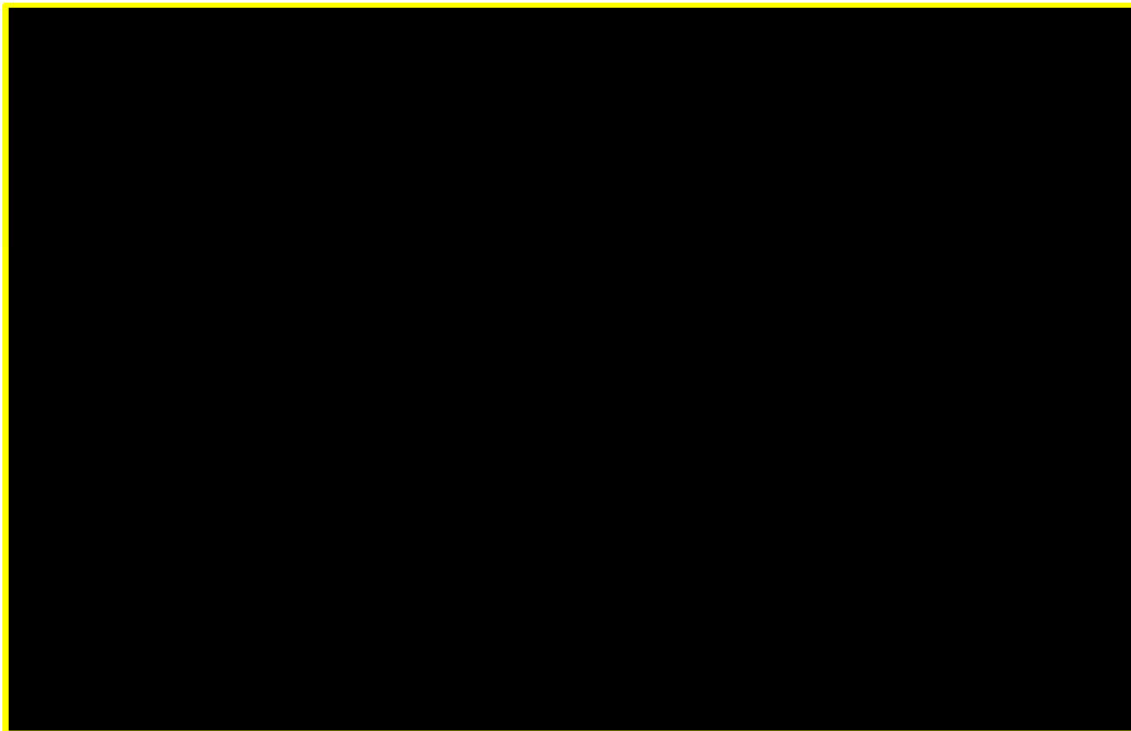


**Wykres 16. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywe akceptowalności (prawdopodobieństwo opłacalności przy różnych progach opłacalności), wariant z RSS dla porównania Kd vs aktualna praktyka (komparator uśredniony)**

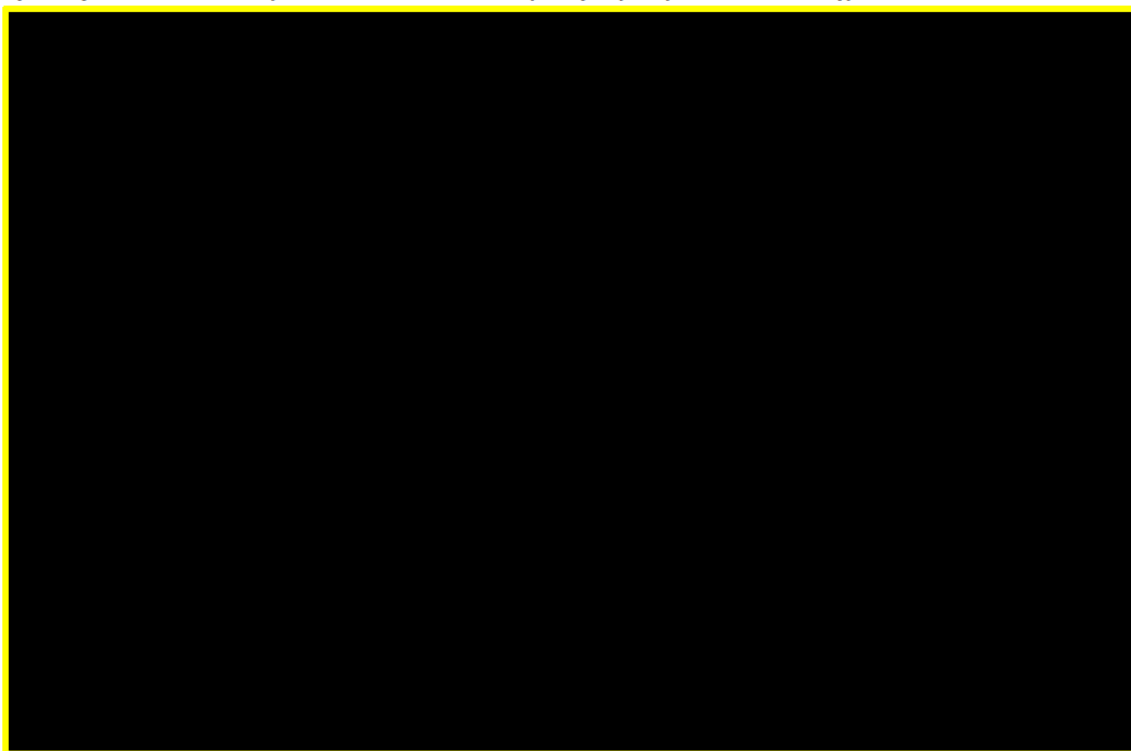


Poniższe wykresy przedstawiają rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych uzyskanych w poszczególnych symulacjach w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania Kd vs aktualna praktyka (komparator uśredniony).

**Wykres 17. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut różnic w kosztach oraz wynikach zdrowotnych w 2 000 symulacji, wariant bez RSS dla porównania Kd vs aktualna praktyka (komparator uśredniony)**



**Wykres 18. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut różnic w kosztach oraz wynikach zdrowotnych w 2 000 symulacji, wariant z RSS dla porównania Kd vs aktualna praktyka (komparator uśredniony)**





## 1.8. Ograniczenia i dyskusja

Ocenę opłacalności stosowania karfilzomibu w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA) opierającej się na skonstruowanym w programie MS Excel modelu decyzyjnym, zestawiającym oszacowane koszty oraz efekty zdrowotne interwencji i komparatora. Jednostkami efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem schematu Kd. Obliczono również, uzyskane lata życia (LYG). Parametr ten wykazał wpływ zastosowania porównywanych technologii medycznych na przeżycie całkowite bez rozróżnienia jakości życia w poszczególnych stanach zdrowia. Przyjęty dożywni horyzont czasowy zapewnił uwzględnienie w modelu wszystkich zdarzeń klinicznych i kosztów występujących u każdego z pacjentów do momentu zgonu.

Każde modelowanie z definicji opiera się na założeniach dotyczących efektywności klinicznej, kosztów oraz użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Poniżej przedstawiono potencjalne ograniczenia analizy z dyskusją wpływu tych założeń na wyniki końcowe analizy ekonomicznej oraz wpływu na wiarygodność wniosków końcowych z analizy podstawowej.

### Skuteczność kliniczna

W analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej [16]. W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne ENDEAVOR, w którym dokonano bezpośredniego porównania interwencji (schemat Kd) oraz jednego z komparatorów (schemat Vd), dlatego dla rozpatrywanego porównania w analizie ekonomicznej wykorzystano dane z powyższego badania. Wyniki próby klinicznej ENDEAVOR posłużyły do oszacowania krzywych OS, PFS i TTD dla ramienia Vd oraz PFS i TTD dla ramienia Kd (oddzielnie dopasowane rozkłady parametryczne). Z kolei krzywą OS dla interwencji uzyskano przez wyznaczenie względnego efektu leczenia oszacowanego w oddzielnej analizie skuteczności Kd vs. Vd.

W procesie systematycznego wyszukiwania w analizie klinicznej [16] odnaleziono badania kliniczne, w których jedną z badanych interwencji stanowił schemat Rd. Należą do nich: *ASPIRE*, *POLLUX*, *ELOQUENT-2*, *TOURMALINE-MM1*, *MM10*, *MM09* oraz *Hazarika, 2008 Study 1,2*. Po przeanalizowaniu dostępnych badań klinicznych dla populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, stwierdzono brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego lub analizy sieciowej z uwzględnieniem próby klinicznej ENDEAVOR (schemat Kd) i wyżej wymienionych badań (schemat Rd). Uzupełniające wyszukiwanie również nie dostarczyło żadnych nowych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego lub analizy sieciowej.

Uwzględniając przyjęte w analizie klinicznej [16] kryteria włączenia do próby klinicznej ENDEAVOR zidentyfikowano jedno badanie kliniczne – *ASPIRE* dla komparatora (Rd), w którym charakterystyka populacji pacjentów włączonych była zbliżona do populacji wnioskowanej dla karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem. Biorąc pod uwagę dostępność danych na poziomie pacjenta zarówno dla pacjentów leczonych Kd, jak i Rd, uznano, że najbardziej odpowiednim podejściem do porównania Kd z Rd jest wykorzystanie danych z poziomu pacjenta z badania ENDEAVOR i *ASPIRE*.

Dla porównania Kd vs Rd, biorąc pod uwagę dostępność danych z poziomu pacjenta zarówno dla pacjentów leczonych Kd, jak i Rd, z badań ENDEAVOR i *ASPIRE*,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Terapia Kd jest dominująca w porównaniu ze schematem Rd. Dla pozostałych dwóch porównań Kd jest interwencją kosztowo-efektywną.

[REDACTED]

#### Użyteczności

Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi oraz Wytycznymi HTA przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej. Wyniki wyszukiwania, szczegóły kwerend, opis selekcji badań oraz charakterystykę publikacji spełniających kryteria przeglądu przedstawiono w rozdziale 2.4.

Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia w modelu opierała się na badaniu ENDEAVOR. W badaniu ENDEAVOR nie zawarto informacji odnośnie metody pomiaru preferencji. Dokonano pomiarów następującymi metodami: EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ. Wyżej wymienionych kwestionariuszy nie można zastosować bezpośrednio w modelu, z uwagi na fakt, iż nie zawierają wskaźnika HRQoL. Biorąc pod uwagę powyższe, wskaźniki HRQoL zostały skorelowane i dostosowane do kwestionariusza EQ-5D przy użyciu odpowiedniego algorytmu.

Dane dotyczące użyteczności zaczerpnięto z publikacji van Agthoven 2004 [44]), gdzie wartości użyteczności EQ-5D uzyskano bezpośrednio od pacjentów ze szpiczakiem mnogim (MM, ang. *multiple myeloma*). W oparciu o publikację Proskorovsky 2014 [35] dokonano mapowania użyteczności z badania ENDEAVOR z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 na kwestionariusz EQ-5D. Użyteczności zaczerpnięte z literatury zmodyfikowano tak, aby odzwierciedlały wzory w mapowanych wynikach użyteczności uzyskanych w badaniu ENDEAVOR (tj. różnice w użyteczności według ramienia leczenia i stanu progresji).

Analiza danych dotycząca HRQoL pochodząca z badania ENDEAVOR ujawniła, że występują różnice w ramieniu Kd w porównaniu z ramieniem Vd; wykazano także, że leczenie w każdym ramieniu różni się w zależności od stanu pacjenta (progresja - brak progresji). Użycie mapowanych wartości przypisanych do wyjściowej użyteczności z publikacji van Agthoven 2004 [44], prawdopodobnie najlepiej odzwierciedla HRQoL w czasie u pacjentów z nawrotowym MM leczonych Kd lub Vd. Ponadto wykorzystanie bazowych wartości użyteczności,

które są uznawane i powszechnie używane, zamiast użycia wyłącznie mapowanych i bezpośrednich wartości na podstawie badania, umożliwiają porównywanie analiz ekonomicznych w szpiczaku mnogim.

Przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości obliczenia przy alternatywnych założeniach dotyczących użyteczności nie wpłynęły negatywnie na wyniki końcowe analizy ekonomicznej.

#### Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych

Dane dotyczące kosztów poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z opublikowanych w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT analiz ekonomicznych (MAHTA 2018 [19] oraz HealthQuest 2016 [11]), uwzględniono publikacje Instytutu Arcana [22], Śliwczyński 2017 [42], koszty hospitalizacji dla grup JGP E88 [40], A31 [38] D16 [39] oraz przyjęto założenia własne. Niekiedy koszty leczenia wybranych zdarzeń niepożądanych różniły się w zależności od publikacji. W modelu nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych dla kolejnych linii leczenia. Jest to założenie o charakterze upraszczającym, jednak uzasadnione faktem, że w analizach ekonomicznych w onkologii wpływ zdarzeń niepożądanych na końcowe wyniki jest minimalny, a w bieżącym modelu dla stanu po progresji choroby przyjęto takie same schematy terapeutyczne dla wszystkich ramion.

#### Koszty jednostkowe pomalidomidu (produkt leczniczy Imnovid)

W analizie uwzględniono komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2019 r. [52] (uwzględniono dane najaktualniejsze za czerwiec 2019, gdyż forma przedstawiania danych – średni koszt miesięczny – nie pozwala na obliczenie rocznej średniej ważonej). W przypadku substancji nie ujętych w tym komunikacie uwzględniono dane sprzedażowe za okres 12 miesięcy (04.2018 – 03.2019), oszacowane na podstawie informacji o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków oraz wyrobów medycznych, zamieszczonych w załączniku do Komunikatów DGL opublikowanych na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia [24]. Powyższe podejście pozwoliło odzwierciedlić rzeczywiste aktualne koszty leków w Polsce.

Dane historyczne NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań objęły okres pierwszych pięciu miesięcy refundacji pomalidomidu (od 11.2018 do 03.2019) [24]. W okresie tym największa liczba zrefundowanych opakowań dotyczyła opakowania Imnovid 4 mg × 21 kaps. Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe Imnovid 4 mg × 21 kaps. wyniosła w tym okresie 1,08 PLN. Średnia kwota refundacji za 1 mg pomalidomidu wyniosła 2,44 PLN według komunikatów DGL oraz 463,43 PLN według Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych. Znacząca różnica w koszcie jednostkowym za pomalidomid pomiędzy komunikatami DGL i Obwieszczeniem mogła wynikać z obowiązywania instrumentu dzielenia ryzyka. Począwszy od 04.2019 zaprzestano publikowania informacji o liczbie zrefundowanych opakowań, publikując jedynie łączną kwotę refundacji dla poszczególnych leków oznaczonych kodami EAN. Do 04.2019 kwota refundacji za produkty lecznicze zawierające pomalidomid wzrastała systematycznie bez dużych wahań, od 05.2019 nastąpił jednak znaczący wzrost kwoty refundacji; kwota refundacji w okresie od 11.2018 - 03.2019 wyniosła 73 tys. zł, w okresie 01.2019 - 04.2019 wyniosła 218 tys. zł, w okresie 01.2019 - 05.2019 wyniosła 1,1 mln zł, w okresie 01.2019 - 06.2019 wyniosła 2,6 mln zł. Tak znaczący wzrost liczby zrefundowanych opakowań przy zachowaniu kwot refundacji z okresu 11.2018 - 03.2019 wydaje się być mało prawdopodobny, zatem przytoczone kwoty mogą wskazywać, że zmianie uległy kwoty refundacji. W załączniku przeprowadzono analizę kwot refundacji za pomalidomid (rozdział 2.5, od str. 126); przeprowadzona analiza wskazała, że kwota refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Imnovid, kaps. twarda, 4 mg, 21 kaps. (05909991185619) wzrastała w trzech kolejnych miesiącach od 04.2019 do 06.2019, wynosząc kolejno: 1,08 zł, 4,9 tys. zł oraz 8,1 tys. zł. Można przyjąć, że kwoty refundacji innych opakowań (3 mg, 21 kaps. oraz 2 mg, 21 kaps.) kształtowały się na stabilnym poziomie (18 165,99 zł / opakowanie jednostkowe). Bardzo znaczący wzrost kwoty refundacji za prezentację 4 mg, pozwala przyjąć, że kwota refundacji będzie wciąż wzrastać. W analizie ekonomicznej przyjęto, że kwota refundacji za produkt leczniczy Imnovid, kaps. twarda, 4 mg, 21 kaps. (05909991185619) ulegnie w końcu stabilizacji i będzie równa kwocie za refundację jak dla pozostałych opakowań.

## 1.9. Wnioski końcowe

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu Rd przez Kd oszacowano na poziomie [REDAKTOWANO] w wariancie z RSS. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] dla porównania ze schematem Rd, terapia Kd jest dominująca, a dla porównania z Vd jest interwencją kosztowo-efektywną.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że karfilzomib jest opłacalną opcją terapeutyczną [REDAKTOWANO]. Zasadne jest, zatem wprowadzenie do refundacji karfilzomibu w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia.

Widoczna przewaga karfilzomibu w przeżyciu bez progresji (PFS) i przeżyciu całkowitym (OS) stwierdzona w analizie klinicznej, znalazła odzwierciedlenie w przewadze karfilzomibu w oszacowaniach zyskanych lat życia (LYG) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Obecnie szpiczak stał się chorobą przewlekłą, a pojawiające się nawroty wymagają zastosowania złożonych schematów terapeutycznych. Wprowadzenie do refundacji produktu leczniczego Kyprolis® w ramach programu lekowego zapewni pacjentom dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii dającej szansę na normalne życie pomimo nieuleczalnej choroby, jaką jest szpiczak mnogi.

## 2. ZAŁĄCZNIKI

### 2.1. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim; na podstawie Obwieszczenia Ministra

Tabela 58. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim: Obwieszczenie Ministra Zdrowia, wykaz leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzi	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie	Wysokość dopłaty	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych innych wg DGL	Kwota refundacji wg DGL / mg	Kwota refundacji wg Obw MZ / MZ / mg	Srednia wazona kwota refundacji wg Obw MZ / mg	Srednia wazona kwota refundacji wg Obw MZ / mg	
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	0590999008 6702	14 990,81 zł	14 990,81 zł	<1>-B.54.; <2>-B.84.	0	bezpłatny	0	210	12 738,59 zł	2 969,9	623 671,0	60,66 zł	14 990,81 zł	38,07 zł	71,38 zł	43,52 zł
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	0590999008 6764	15 812,08 zł	15 812,08 zł	B.54.	0	bezpłatny	0	315	14 049,85 zł	2 367,0	745 590,0	44,60 zł	15 812,08 zł		50,20 zł	
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	0590999008 6771	17 393,00 zł	17 393,00 zł	B.54.	0	bezpłatny	0	525	15 457,43 zł	5 941,7	3 119 373,0	29,44 zł	17 393,00 zł		33,13 zł	
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	0590999008 6696	14 297,70 zł	14 297,70 zł	<1>-B.54.; <2>-B.84.	0	bezpłatny	0	105	11 704,05 zł	1 033,2	108 482,0	111,47 zł	14 297,70 zł		136,17 zł	

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzi	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie	Wysokość dopłaty	Wysokość świadczenia	Wysokość błory	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych mg DGL	Kwota refundacji wg Komunikatów w DGL	Kwota refundacji wg DGL / mg	Średnia ważona kwota refundacji wg DGL / mg	Kwota refundacji wg Obw MZ / MZ / mg	Średnia ważona kwota refundacji wg Obw MZ / MZ / mg	
Pomalidomidum	Imnovi d, kaps. twarda , 1 mg	21 kaps.	0590999118 5589	38927,95	9731,99	B.54.	0	0	0	21	bd	0,0	0,0	Zobacz rozdział 2.5, str. 126	-	-	9 731,99 zł	463,42 810 zł	463,43 zł
Pomalidomidum	Imnovi d, kaps. twarda , 2 mg	21 kaps.	0590999118 5596	38927,95	19463,98	B.54.	0	0	0	42	18 165,99 zł	2,0	84,0	Zobacz rozdział 2.5, str. 126	-	-	19 463,98 zł	463,42 810 zł	
Pomalidomidum	Imnovi d, kaps. twarda , 3 mg	21 kaps.	0590999118 5602	38927,95	29195,96	B.54.	0	0	0	63	18 165,99 zł	6,5	408,0	Zobacz rozdział 2.5, str. 126	-	-	29 195,96 zł	463,42 798 zł	
Pomalidomidum	Imnovi d, kaps. twarda , 4 mg	21 kaps.	0590999118 5619	38927,95	38927,95	B.54.	0	0	0	84	18 165,99 zł	167,2	14 041,5	Zobacz rozdział 2.5, str. 126	-	-	38 927,95 zł	463,42 798 zł	

Tabela 59. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim: Obwieszczenie Ministra Zdrowia, wykaz leków refundowanych dostępnych w aptece

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowego	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych mg wg DGL	Kwota refundacji wg Komunikatów DGL	Srednia wazonowa kwota refundacji wg DGL	Kwota pacjenta wg MZ	Srednia wazonowa kwota pacjenta wg MZ
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	0590999024 0814	88,08	88,08	Nowotwory złośliwe	brak	0,00	2500	86,49 zł	6 948,0	17 370 000,0	88,08 zł	0,03 zł	0 zł	0 zł
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	0590999135 3735	9,2	7,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	określone w CHPL; <2>nowo	ryczałt	4,84	10	4,37 zł	1 061,0	0,44 zł	0,65 zł	0,48 zł	0,22 zł
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	0590999129 7763	286,81	286,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	określone w CHPL; <2>nowo	ryczałt	28,44	400	258,58 zł	9 977,0	3 990 800,0	0,65 zł	0,07 zł	0,07 zł

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności kodowy EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych mg wg DGL	Kwota refundacji wg Komunikatów DGL /mg	Srednia wazonowa kwota refundacji wg DGL /mg	Kwota pacjenta wg Obw MZ /mg	Srednia wazonowa kwota pacjenta wg Obw MZ /mg
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	0590999129 7480	63,37	60,45	Wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,61	80	54,82 zł	93 237,0	7 458 960,0	0,69 zł	0,11 zł	
Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	0590999129 7879	553,19	553,19	Wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	56,89	800	497,56 zł	271,0	216 800,0	0,62 zł	0,07 zł	



Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza ekonomiczna



Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych mg wg DGL	Kwota refundacji wg Komunikatów DGL	Kwota wazonowa refundacji wg DGL	Srednia wazonowa refundacja wg DGL	Kwota pacjenta wg MZ	Srednia wazonowa pacjenta wg MZ
Dexamethasonum	Dexamethasonum, 8 mg	20 szt.	05909991297633	120,9	120,9	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji	określone w CHPL	ryczałt	11,38	160	109,59 zł	21 501,0	3 440 160,0	0,68 zł		0,07 zł	
Dexamethasonum	Pablon, 1 mg	20 szt.	05909990170517	22,08	15,11	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji	określone w CHPL	ryczałt	10,17	20	11,96 zł	309 548,7	6 190 974,0	0,60 zł		0,51 zł	

Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza ekonomiczna



Substancja czynna	Nazwa postaci dawki	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności kodowy EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych mg wg DGL	Kwota refundacji wg Komunikatów DGL /mg	Kwota wazonowa kwota refundacji wg DGL /mg	Kwota pacjenta wg Obw MZ /mg	Srednia wazonowa kwota refundacji wg DGL /mg	Srednia wazonowa kwota pacjenta wg Obw MZ /mg
Dexamethasonum	Pablon, 500 µg	20 szt.	0590999017 0418	11,46	7,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowo twory złośliwe - leczenie wspomagające; <2>nowo twory złośliwe - przerwy	ryczałt	7,10	10	4,38 zł	23 101,0	231 010,0	0,44 zł	0,71 zł		
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	0590999139 7524	265,27	265,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	określone w CHPL; <2>nowo twory złośliwe - przerwy	ryczałt	28,44	400	0,00 zł	0,0	0,0				
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	0590999139 7258	273,21	273,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowo twory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w CHPL; <2>nowo twory złośliwe -	ryczałt	28,44	400	0,00 zł	0,0	0,0				

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności kodowy EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych mg wg DGL	Kwota refundacji wg Komunikatów DGL	Kwota refundacji wg MZ	Srednia wazonowa kwota refundacji DGL /mg	Srednia wazonowa kwota pacjenta wg MZ /mg	Srednia wazonowa kwota pacjenta wg Obw MZ /mg
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991397319	60,65	60,45	Wszystkich zarejestrowanych wskazaniami na dzień wydania decyzji	premię kacja - w przypadkach innych niż określone w CHPL	ryczałt	5,89	80	0,00 zł	0,0	0,0	0,0			
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991393984	59,18	59,18	Wszystkich zarejestrowanych wskazaniami na dzień wydania decyzji	premię kacja - w przypadkach innych niż określone w CHPL	ryczałt	5,69	80	0,00 zł	0,0	0,0	0,0			

Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilizomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza ekonomiczna



Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych mg wg DGL	Kwota refundacji wg Komunikatów DGL /mg	Średnia ważona kwota refundacji wg DGL /mg	Kwota pacjenta wg Obw MZ /mg	Średnia ważona kwota pacjenta wg Obw MZ /mg
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	0590999017 0616	8,32	1,18	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji	(zobacz Obwieszczenie MZ)	ryczałt	8,32	20	0,13 zł	38 020,0	760 400,0	0,01 zł	0,42 zł	0,02 zł
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	0590999017 0616	8,32	1,18	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu		7,14	20	0,13 zł	38 020,0	760 400,0	0,01 zł	0,36 zł	
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	0590999040 5312	20,34	11,84	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji	(zobacz Obwieszczenie MZ)	ryczałt	11,70	200	8,95 zł	361 765,0	72 353 000,0	0,04 zł	0,06 zł	
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	0590999040 5312	20,34	11,84	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu		8,50	200	8,95 zł	361 765,0	72 353 000,0	0,04 zł	0,04 zł	

Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza ekonomiczna



Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych mg wg DGL	Kwota refundacji wg Komunikatów DGL /mg	Kwota refundacji wg DGL /mg	Srednia wazonowa kwota refundacji wg DGL /mg	Kwota pacjenta wg Obw. MZ /mg	Srednia wazonowa kwota pacjenta wg Obw. MZ /mg
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	0590999040 5411	27,95	23,68	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji	(zobacz Obwieszczenie MZ)	ryczałt	8,54	400	20,00 zł	222 940,0	89 175 980,0	0,05 zł	0,02 zł	0,02 zł	
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	0590999040 5411	27,95	23,68	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	4,27	400	20,00 zł	222 940,0	89 175 980,0	0,05 zł	0,01 zł	0,01 zł	
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	0590999064 1192	29,6	29,6	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji	(zobacz Obwieszczenie MZ)	ryczałt	5,33	500	24,62 zł	151 570,4	75 785 200,0	0,05 zł	0,01 zł	0,01 zł	
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	0590999064 1192	29,6	29,6	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00	500	24,62 zł	151 570,4	75 785 200,0	0,05 zł	0,00 zł	0,00 zł	
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	0590999064 1185	12,09	5,92	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji	(zobacz Obwieszczenie MZ)	ryczałt	9,37	100	2,93 zł	249 209,0	24 920 900,0	0,03 zł	0,09 zł	0,09 zł	
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	0590999064 1185	12,09	5,92	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	6,17	100	2,93 zł	249 209,0	24 920 900,0	0,03 zł	0,06 zł	0,06 zł	

**Tabela 60. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim: Obwieszczenie Ministra Zdrowia, wykaz leków refundowanych dostępnych w chemioterapii**

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Opiszenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg (CD 10	Poziom odpłatność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych h mg wg DGL	Kwota refundacji wg Komunikatów w DGL	Kwota refundacji l wg DGL / mg	Średnia ważona kwota refundacji l wg DGL / mg
Bendamustine Accord,															
Bendamustinum hydrochloridum	proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 flol.po 100mg	05909991198183	1701	1701	C.67.	bezpłatny	0	500	511,19 zł	1 811,2	905 578,1	511,19 zł	1,02 zł	1,24 zł
Bendamustinum hydrochloridum	proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 flol.po 25 mg	05909991198145	510,3	425,25	C.67.	bezpłatny	0	125	151,88 zł	1 358,5	169 810,0	151,88 zł	1,22 zł	
Bendamustine Glenmark,															
Bendamustinum hydrochloridum	proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 flol. (100 mg)	05902020241508	2717,06	1701	C.67.	bezpłatny	0	500	1 043,81 zł	558,0	279 010,7	1 043,81 zł	2,09 zł	
Bendamustine Glenmark,															
Bendamustinum hydrochloridum	proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 flol. (25 mg)	05902020241492	679,27	425,25	C.67.	bezpłatny	0	125	267,04 zł	506,4	63 296,2	267,04 zł	2,14 zł	
Bendamustine STADA,															
Bendamustinum hydrochloridum	proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 flol.po 100mg	05909991242022	1701	1701	C.67.	bezpłatny	0	500	451,12 zł	384,2	192 088,7	451,12 zł	0,90 zł	

Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza ekonomiczna



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Opis choroby (wg ICD 10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych h mg wg DGL	Kwota refundacji wg DGL Komunikatów	Kwota refundacji i wg DGL / mg	Srednia wazonowa kwota refundacji i wg DGL / mg
Bendamustine STADA, prozек do sporzadzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml		5 fio, po 25 mg	059099912420 39	425,25	425,25	C.67.	bezpłatny	0	125	149,91 zł	294,8	36 844,0	149,91 zł	1,20 zł	
Bendamustine Zenite, prozек do sporzadzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml		5 fio, po 100 mg	059099912672 85	907,2	907,2	C.67.	bezpłatny	0	500	380,09 zł	83,2	41 598,2	380,09 zł	0,76 zł	
Bendamustine Zenite, prozек do sporzadzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml		5 fio, po 25 mg	059099912672 92	226,8	226,8	C.67.	bezpłatny	0	125	149,17 zł	47,5	5 933,2	149,17 zł	1,19 zł	
Bortezomib Accord, prozек do sporzadzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg		1 fio, 3,5 mg	05055657183 39	1134	1134	C.76.	bezpłatny	0	3,5	293,06 zł	10 464,1	36 624,3	293,06 zł	83,73 zł	101,07 zł
Bortezomib Adamed, prozек do sporzadzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg		1 fio, 1 mg	059064140007 71	340,2	324	C.76.	bezpłatny	0	1	186,15 zł	4 917,9	4 917,9	186,15 zł	186,15 zł	
Bortezomib Adamed, prozек do sporzadzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg		1 fio, 3,5 mg	059064140007 88	1190,7	1134	C.76.	bezpłatny	0	3,5	373,28 zł	9 683,6	33 892,5	373,28 zł	106,65 zł	

Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza ekonomiczna



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowani a	Kod EAN lub inny kod odpowiadajęc y kodowi EAN	Cena hurtow a brutto	Wysokość limitu finansowani a	Opis choroby (ICD 10)	Poziom odpłatność	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowani u [mg]	Kwota refundacji za opakowani e jednostkow e wg DGL	Liczba zrefundowanyc h opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanyc h mg wg DGL	Kwota refundacji w DGL Komunikatós w DGL	Kwota refundacji i wg DGL /mg	Srednia wazona kwota refundacji i wg DGL /mg
Bortezomibum	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 flol.	059020202414 61	294,84	294,84	C.76.	bezpłatny	0	1	152,02 zł	1 005,2	1 005,2	152,02 zł	152,02 zł	
Bortezomibum	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 flol.	059020202414 78	1031,94	1031,94	C.76.	bezpłatny	0	3,5	400,71 zł	2 391,6	8 370,7	400,71 zł	114,49 zł	
Bortezomibum	Bortezomib Zeniva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 flol.	059099912508 29	181,44	181,44	<1>C.76, <2> C.76b.	bezpłatny	0	1	145,80 zł	2 547,0	2 547,0	145,80 zł	145,80 zł	
Bortezomibum	Bortezomib Zeniva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 flol.	059099912508 12	283,5	283,5	<1>C.76, <2> C.76b.	bezpłatny	0	3,5	243,64 zł	2 269,6	7 943,5	243,64 zł	69,61 zł	
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 flol.po 75 ml	059099902410 19	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny	0	1000	55,72 zł	74 175,7	74 175 651,5	55,72 zł	0,06 zł	0,06 zł
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 flol.po 10 ml	059099902409 13	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny	0	200	11,46 zł	18 414,0	3 682 806,6	11,46 zł	0,06 zł	0,06 zł



Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza ekonomiczna



Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności kodowi EAN	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Opis choroby wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych h mg wg DGL	Kwota refundacji w DGL Komunikatów	Kwota refundacji i wg DGL / mg	Srednia wazonowa kwota refundacji i wg DGL / mg
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fioł.po 25 ml	05909990471027	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny	0	50	35,00 zł	11 285,8	564 291,3	35,00 zł	0,70 zł	0,82 zł
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fioł.po 5 ml	05909990471010	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny	0	10	7,80 zł	3 342,3	33 422,6	7,80 zł	0,78 zł	
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fioł. a 25 ml	05909990851393	31,75	31,75	C.20.	bezpłatny	0	50	29,25 zł	8 709,2	435 459,5	29,25 zł	0,58 zł	
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fioł.po 10 ml	05909991030599	16,44	16,44	C.20.	bezpłatny	0	20	7,27 zł	84,4	1 688,0	7,27 zł	0,36 zł	
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fioł.po 100 ml	05909990851409	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny	0	200	105,85 zł	1 740,2	348 044,4	105,85 zł	0,53 zł	
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fioł.po 5 ml	05909990851386	7,04	7,04	C.20.	bezpłatny	0	10	7,04 zł	8 652,5	86 524,5	7,04 zł	0,70 zł	

Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilizomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza ekonomiczna



Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Opis choroby (wg ICD 10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Dawka w opakowaniu [mg]	Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wg DGL	Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych wg DGL	Liczba zrefundowanych h mg wg DGL	Kwota refundacji wg Komunikatów w DGL	Kwota refundacji i wg DGL / mg	Srednia wazonowa kwota refundacji i wg DGL / mg
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiolelko 50 ml	059099911418 82	64,64	64,64	C.20.	bezpłatny	0	100	59,47 zł	2 474,8	247 483,8	59,47 zł	0,59 zł	0,59 zł
Melphalanum	Alkeran, tabl. powl., 2 mg	25 szt.	059099902835 14	306,64	306,64	C.39.	bezpłatny	0	50	294,51 zł	1 134,9	56 743,1	294,51 zł	5,89 zł	5,89 zł

## 2.2. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Kyprolis®.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową produktu leczniczego Kyprolis® skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register)

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki Google, z hasłami wyszukiwania: *kyprolis*, *cost-effectiveness*, *cost-utility*, *QALY*, *ICUR*, *ICUR*.

Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.3.1.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania karfilzomibu w terapii skojarzonej z deksametazonem w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim: *NCPE 2017* [26], *Jakubowiak 2017* [15], w tym abstrakt konferencyjny *Jakubowiak 2016* [14].

## 2.3. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania terapii skojarzonej: karfilzomib + deksametazon w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego.

**Tabela 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Medline* przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 12.12.2018r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	carfilzomib [Supplementary Concept]	345
2	carfilzomib OR kyprolis OR "alpha [2 (morpholinoacetylamino) 4 phenylbutanoyl] leucyl n [3 methyl 1 (2 methyl 2 oxiranylcarbonyl) butyl] phenylalaninamide" OR "n [1 benzyl 2 [ [3 methyl 1 [ (2 methyl 2 oxiranyl) carbonyl] butyl] amino] 2 oxoethyl] 4 methyl 2 [ [2 [	769

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	(morpholinoacetyl) amino] 4 phenylbutanoyl] amino] pentanamide" OR "pr 171" OR pr171	
3	#1 OR #2	769
4	dexamethasone [MeSH]	49 263
5	dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR hexadecadrol OR decameth OR decaspray OR dexasone OR deepak OR maxidex OR millicorten OR oradexon OR decaject OR decaject-l.a. OR "Decaject L.A." OR hexadrol OR "16alpha methyl 9alpha fluoroprednisolone" OR "9 alpha fluoro 16 alpha methyl delta corticosterone" OR "9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methyl 1,4 pregnadiene 3,20 dione" OR "9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methylpregna 1,4 diene 3,20 dione" OR "9alpha fluoro 16alpha methyl delta corticosterone" OR adx cort OR adrenocyte OR "aeroseb dex" OR aeroseb-dex OR flucosom OR glucosone OR alanyl OR anaflogistico OR "anaflogistico novobios" OR arco dexion OR arcodexane OR artrosenes OR avium OR bidexol OR calon f OR cebedes OR eta exon OR coliform OR corson OR contasta OR "cortastat 10" OR "cortastat la" OR cortex OR cortidexason OR cortisone OR cortisone OR cortisumman OR "dacortina fuerte" OR "dacortine fuerte" OR dalalven OR "dalalone d.p." OR "dalalone l.a." OR danson OR "de-sona la" OR dexacortin OR decadeltona OR decadeltona OR decades OR decadron OR decadron OR decadron OR "decadron 5-12 pak" OR "decadron la" OR decadron OR decadron OR decaesadriil OR decaject OR dexamethasone OR decanone OR decaspray OR decasterolone OR decan OR decline OR "decilone forte" OR decafluoro OR dectancyl OR decaort OR degludec OR deltafluorene OR deltafluorene OR dergramin OR deronil OR dexacort OR desa cortone OR desadrene OR desai rk OR desameton OR desameton OR design one OR "dexa cortisyl" OR "dexa dabrosan" OR "dexa korti" OR "dexa scherosan" OR "dexa scherozon" OR "dexa scherozone" OR deka p OR "dexacen 4" OR dexacen-4 OR deuschle OR dexacort OR dexacortal OR dexacortin OR dexacortin OR dexa cortisyl OR dexa dabrosin OR hexadecadrol OR hexadrol OR dexagel OR exogen OR dexahelvacort OR dexacortin OR dexa lien OR dexa local OR dexame OR dexacortin OR dexameson OR dexameson OR dexamethasone OR dexamethasone OR dexameth OR dexamethasone OR "dexamethasone alcohol" OR "dexamethasone intensol" OR dexamethasone OR dexamethasone OR hexamethonium OR dexamonozon OR dexion OR hexane OR delano OR dexapos OR dexascheroson OR dexascheroson OR dexascheroson OR deason OR dexasone OR "dexasone la" OR "dexasone s" OR dixinoral OR dixinli OR dexamethasone OR dexion OR dexion OR "dexone 0.5" OR "dexone 0.75" OR "dexone 1.5" OR "dexone 4" OR "dexpak taperpak" OR dextran OR dextraxoxane OR delone OR diasone OR dexamethasone OR esacortene OR "ex s1" OR exapion OR examine OR firmalo e OR "fluormethyl prednisolone" OR fluormethylprednisolon OR floor methylprednisolone OR fluorine OR fluorocore OR fluoro delta OR fluoro methylprednisolone OR fortacortin OR gammacorten OR gammacorten OR grosso dexion OR grosso dexion OR hexadecadrol OR hexadecadrol OR hexanediol OR hexadrol OR synacort OR "isopto dex" OR "isopto maxidex" OR iso to dex OR iso to maxidex OR isopto dex OR isopto maxidex OR "lokalison f" OR lovering OR luxazone OR morvidone OR maxidex OR mediamethasone OR metacortin OR mephams OR cephamesine OR metabolon OR megasolone OR "methazon ion" OR "methazone ion" OR methadonians OR methanonone OR "metisone lafi" OR methasone OR millicorten OR millicorten OR "mk 125" OR mk125 OR mymethasone OR neo or derkx OR neocortex OR nisomethasona OR novacor OR "nsc 34521" OR nsc34521 OR often dexa OR opticortenol OR optocortinol OR	3 506 760

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	oradexon OR oradexon OR oradexon OR orgadrone OR ozurdex OR i exon OR pulmicort OR posurdex OR "predni f tablinen" OR predni-f OR "prednisolone f" OR prodexin OR pordenone OR paramethasone OR santesson OR santesson OR sayasone OR salurex OR "solurex la" OR spoloven OR sternson OR thilodexine OR triamcimetil OR dexamet OR visumetazone OR visumetazone	
6	#4 OR #5	3 506 760
7	#3 AND #6	226
8	economic OR economics OR pharmacoeconomic OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR cost	1 099 089
9	#7 AND #8	17

Tabela 62. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 12.12.2018 r.)

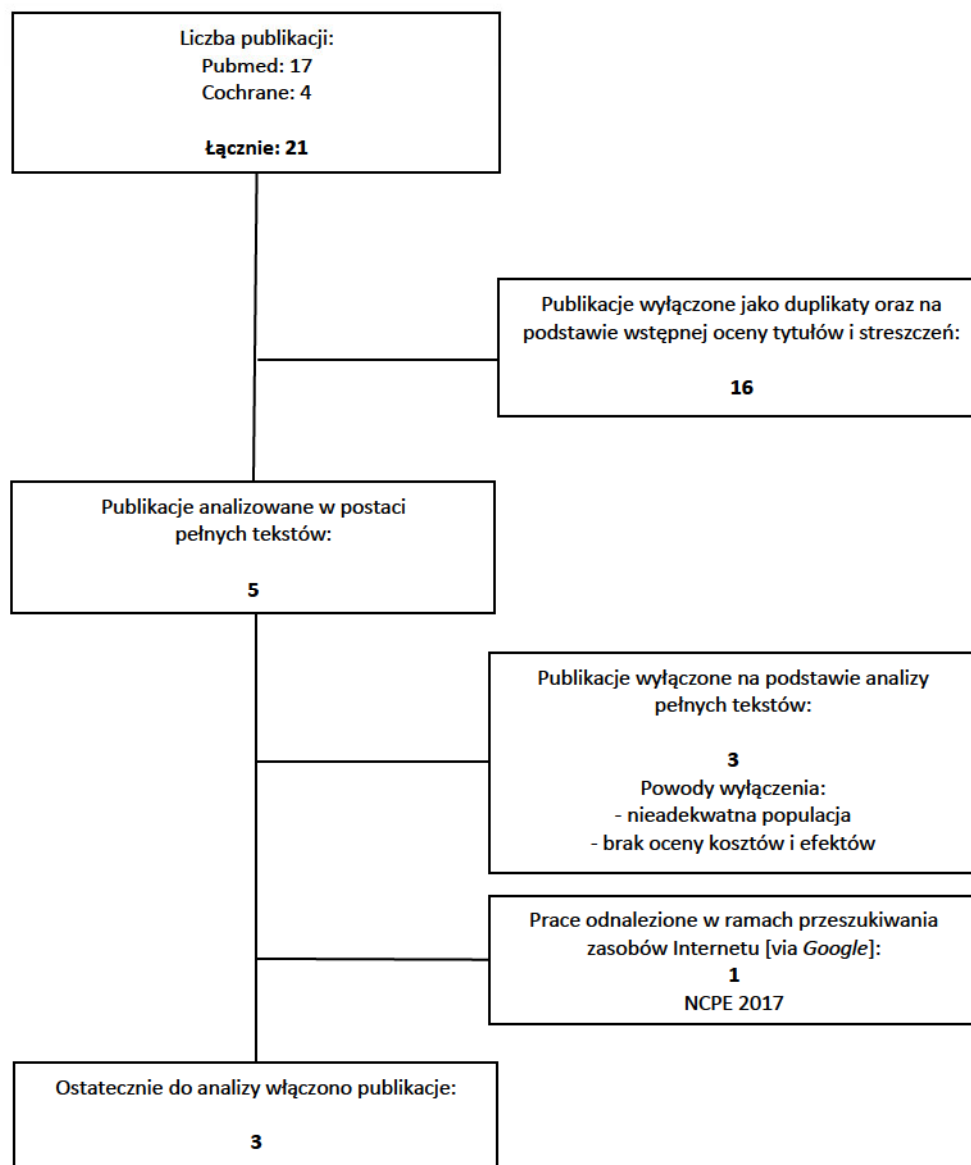
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	carfilzomib OR kyprolis	239
2	("alpha [2 (morpholinoacetylamino) 4 phenylbutanoyl] leucyl n [3 methyl 1 (2 methyl 2 oxiranilcarbonyl) butyl] phenylalaninamide")	0
3	("n [1 benzyl 2 [ [3 methyl 1 [ (2 methyl 2 oxiranyl) carbonyl] butyl] amino] 2 oxoethyl] 4 methyl 2 [ [2 [ (morpholinoacetyl) amino] 4 phenylbutanoyl] amino] pentanamide")	0
4	pr171	0
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	239
6	Mesh descriptor: [Dexamethasone] explode all trees	3796
7	dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR hexadecadrol OR decameth OR decaspray OR dexasone OR deepak OR maxidex OR millicorten OR oradexon OR decaject OR decaject-l.a. OR "Decaject L.A." OR hexadrol OR "16alpha methyl 9alpha fluoroprednisolone" OR "9 alpha fluoro 16 alpha methyl delta corticosterone" OR "9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methyl 1,4 pregnadiene 3,20 dione" OR "9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methylpregna 1,4 diene 3,20 dione" OR "9alpha fluoro 16alpha methyl delta corticosterone" OR adx cort OR adrenocyte OR "aeroseb dex" OR aeroseb-dex OR flucosom OR glucosone OR alanyl OR anaflogistico OR "anaflogistico novobios" OR arco dexion OR arcodexane OR artrosenes OR avium OR bidexol OR calon f OR cebedes OR eta exon OR coliform OR corson OR contasta OR "cortastat 10" OR "cortastat la" OR cortex OR cortidexason OR cortisone OR cortisone OR cortisumman OR "dacortina fuerte" OR "dacortine fuerte" OR dalalven OR "dalalone d.p." OR "dalalone l.a." OR danson OR "de-sona la" OR dexacortin OR decadeltona OR decadeltona OR decades OR decadron OR decadron OR decadron OR "decadron 5-12 pak" OR "decadron la" OR decadron OR decadron OR decaesadriil OR decaject OR dexamethasone OR decanone OR decaspray OR decasterolone OR decan OR decline OR "decilone forte" OR decafluoro OR dectancyl OR dekart OR degludec OR deltafluorene OR deltafluorene OR dergramin OR deronil OR dexacort OR desa cortone OR desidrene OR desai rk OR desameton OR desameton OR design one OR "dexa cortisyl" OR "dexa dabrosan" OR "dexa korti" OR "dexa scherosan" OR "dexa scherozon" OR "dexa scherozone" OR deka p OR "dexacen 4" OR dexacen-4 OR deuschle OR dexacort OR dexacortal OR dexacortin OR dexacortin OR dexa cortisyl OR dexa dabrosin OR hexadecadrol OR hexadrol OR dexagel OR exogen OR dexahelvacort OR dexacortin OR dexa lien OR dexa	134 323



### 2.3.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia szpiczaka mnogiego z zastosowaniem karfilzomibu.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne



### 2.3.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 64. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych
NCPE 2017 [26]

<b>Interwencje</b>	<p>Terapia skojarzona: Iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IXA+LEN+DEX)</p> <p>Terapia skojarzona: Lenalidomid + deksametazon (LEN+DEX)</p> <p>Terapia skojarzona: Bortezomib + deksametazon (BOR+DEX)</p> <p>Terapia skojarzona: Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (CAR+LEN+DEX)</p> <p>Terapia skojarzona: Karfilzomib + deksametazon (CAR+DEX)</p> <p>Terapia skojarzona: Bortezomib + lenalidomid + deksametazon (BOR+LEN+DEX)</p>
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali przynajmniej jedną linię leczenia
<b>Technika analityczna</b>	CUA – analiza kosztów-użyteczności
<b>Horyzont</b>	model Markowa (trzy stany zdrowia: przed progresją choroby, po progresji choroby, śmierć)
<b>Dyskontowanie</b>	Dożywni Bd
<b>Kraj</b>	Irlandia
<b>Waluta</b>	Euro €
<b>Perspektywa</b>	Płatnik publiczny (Health and Safety Executive, HSE)
<b>Źródła danych o efektywności klinicznej</b>	bd
<b>Wyniki i wnioski</b>	<p>2 linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Terapia skojarzona: IXA+LEN+DEX vs terapia skojarzona: LEN+DEX €195 494 i 0,29 QALY; ICUR €668 357</li> <li>- Terapia skojarzona: IXA+LEN+DEX vs terapia skojarzona BOR+DEX €331 218 i 0,85 QALY; ICUR €387 742</li> <li>- Terapia skojarzona: IXA+LEN+DEX vs terapia skojarzona BOR+LEN+DEX €240 193 i 1,23 QALY; ICUR €195 486</li> <li>- Terapia skojarzona: IXA+LEN+DEX dominujący w porównaniu z terapią skojarzoną CAR+DEX</li> </ul> <p>3 linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Terapia skojarzona: IXA+LEN+DEX vs terapia skojarzona LEN+DEX €251 100 i 0,97 QALY; ICUR €260 328</li> <li>- Terapia skojarzona: IXA+LEN+DEX vs terapia skojarzona POM+DEX €242 743 i 1,68 QALY; ICUR €144 535</li> </ul>
<b>Jakubowiak 2017 [15]</b>	
<b>Interwencje</b>	<p>Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd)</p> <p>Bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd)</p>
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia
<b>Technika analityczna</b>	CEA (analiza efektywności kosztów)
<b>Horyzont</b>	Dożywni (30 lat)
<b>Dyskontowanie</b>	3% dla efektów i kosztów
<b>Kraj</b>	USA
<b>Waluta</b>	Dolar \$
<b>Perspektywa</b>	Płatnik publiczny - US payer perspective
<b>Źródła danych o efektywności klinicznej</b>	Dane kliniczne na temat jakości życia pacjenta pochodziły z badania ENDEAVOR opartego na pierwotnym PFS (2014r.) z wyłączeniem OS, który opierał się na wynikach analizy z 2017r.
<b>Wyniki i wnioski</b>	Kd vs Vd: 1,66 LY; 1,50 QALY; ICUR \$121 828, koszt inkrementalny \$182 699
<b>Jakubowiak 2016 [14] (abstrakt konferencyjny)</b>	
<b>Interwencje</b>	<p>Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd)</p> <p>Bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd)</p>
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia
<b>Technika analityczna</b>	CEA (analiza efektywności kosztów)
<b>Horyzont</b>	30 lat
<b>Dyskontowanie</b>	3% dla efektów i kosztów
<b>Kraj</b>	USA
<b>Waluta</b>	Dolar \$
<b>Perspektywa</b>	Płatnik publiczny - US payer perspective
<b>Źródła danych o efektywności klinicznej</b>	Badanie ENDEAVOR; SEER (dotyczy OS)
<b>Wyniki i wnioski</b>	<p>Kd vs Vd: 1,854 LY; 1,654 QALY; ICUR \$137 660; koszt inkrementalny \$227 703</p> <p>Kd vs Vd jest opłacalne przy ogólnie akceptowanych progach WTP w wysokości 150 000 USD / QALY i 300 000 USD / QALY w USA</p>



## 2.4. Strategie wyszukiwania użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są uzyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, natomiast 0 – zgon.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z szpiczakiem mnogim przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*), *Cochrane* oraz *CRD*. Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się z przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

- Nieadekwatna populacja,
- Brak użyteczności (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności),
- Wartości użyteczności występujące w danej publikacji nie odpowiadają stanom wykorzystanym w bieżącej analizie.

W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D (rekomendowaną przez NICE). Wyniki wyszukiwania, szczegóły kwerend, opis selekcji badań oraz charakterystykę publikacji spełniających kryteria przeglądu przedstawiono w niniejszym rozdziale.

Dane pozwalające na wyznaczenie użyteczności w modelu dostarczyła publikacja van Agthoven 2004 [44], w której wartości użyteczności (kwestionariusz EQ-5D) uzyskano bezpośrednio od pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Publikacja źródłowa była często wykorzystywana w analizach ekonomicznych dla szpiczaka mnogiego, w tym w modelach złożonych do NICE i SMC. Dodatkowo w analizie oparto się na publikacji Proskorovsky 2014 [35], w celu przeprowadzenia mapowania wyników uzyskanych w specyficznym chorobowo kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 z badania ENDEAVOR na generyczny kwestionariusz EQ-5D. Zastosowany algorytm mapowania został oparty na populacji pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, porównywalnej z populacją z badania ENDEAVOR i był wcześniej stosowany w podobnych analizach [27].

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

**Tabela 65. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 07.12.2018 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Multiple Myeloma"	47 346
2	((utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utilit*[tiab] OR disutility [tiab] OR disutilities [tiab] OR "cost utility" [tiab] OR "health-related quality of life"[tiab] OR "HRQL"[tiab]) AND ("quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "EQ-5D"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))	10 052

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
3	#1 AND #2	31

Tabela 66. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 07.12.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	Multiple Myeloma	3693
2	(utility:ab,ti OR utilities:ab,ti OR utilit*:ab,ti OR disutility:ab,ti OR disutilities:ab,ti OR cost utility:ab,ti OR "health-related quality of life":ab,ti OR "HRQL":ab,ti) AND ("quality of well-being":ab,ti OR QoL:ab,ti OR "standard gamble":ab,ti OR "time trade-off":ab,ti OR TTO:ab,ti OR "time tradeoff":ab,ti OR hui:ab,ti OR hui2:ab,ti OR hui3:ab,ti OR "euro qol":ab,ti OR "EQ-5D":ab,ti OR "eq5d":ab,ti OR "eq 5d":ab,ti)	2664
3	#1 and #2	24

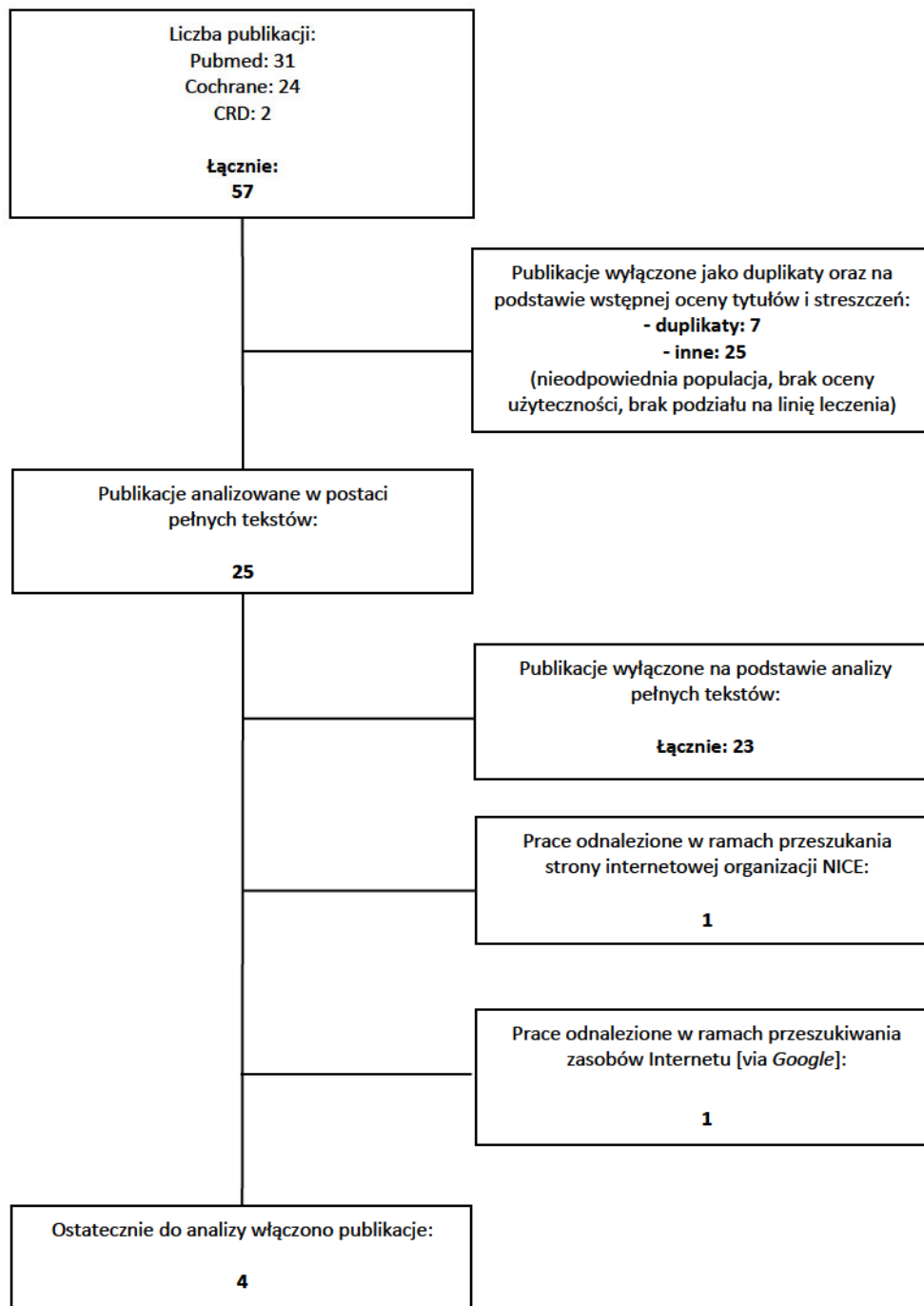
Tabela 67. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *CRD* (wyszukiwanie zakończone 07.12.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	("Multiple Myeloma")	231
2	(utility OR utilities OR utilit* OR disutility OR disutilities OR cost utility OR "health-related quality of life" OR "HRQL") AND ("quality of well-being" OR QoL OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui2 OR hui3 OR "euro qol" OR "EQ-5D" OR "eq5d" OR "eq 5d")	1239
3	#1 and #2	2

#### 2.4.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności



## 2.4.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 68. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Populacja	Wartości użyteczności mierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D
			- wartość odniesienia: 0,69
NICE 2017 [30] (na podstawie abstraktu konferencyjnego <i>Cella</i> 2015 [5])	Ukazanie wyników z badania klinicznego PREAMBLE dotyczących wpływu szpiczaka mnogiego na jakość życia	Nawrotowy/oporny szpiczak mnogi (n=273)	Po 6 miesiącach obserwacji, według poprzednich linii leczenia - pierwsza linia leczenia: 0,69 - <b>druga linia leczenia: 0,69</b> - co najmniej druga linia leczenia: 0,76 - <b>trzecia linia leczenia: 0,76</b> - powyżej trzeciej linii leczenia: 0,76
<i>Proskorovsky</i> 2014 [35]	Opracowanie algorytmu mapowania, który będzie umożliwiał konwertowanie danych dotyczących HRQoL z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (z lub bez danych QLQ-MY20) na EQ-5D.	Pacjenci ze szpiczakiem mnogim (N=154)	0,7 ± 0,3
<i>Acaster</i> 2012 [2]	Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. <i>Health Related Quality of Life</i> , HRQL) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w szczególności (1) określenie, czy przerwa w leczeniu (ang. <i>Treatment Free Interval</i> , TFI) wpływa na lepszy wynik HRQL w porównaniu do innego leczenia oraz (2) wpływ długości TFI na HRQL	Pacjenci ze szpiczakiem mnogim (n=370)	- pierwsza linia leczenia: 0,63 (0,26) - pierwszy TFI: 0,72 (0,26) - <b>druga linia leczenia: 0,67 (0,25)</b> - późniejsze stadium choroby: 0,63 (0,29)
<i>van Agthoven</i> 2004 [44]	Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej opartej na szczegółowych danych pacjentów oraz na szpitalnym systemie informatycznym	Szpiczak mnogi	-przed progresją: 0,810 -progresja: 0,640

Tabela 69. Analizy ekonomiczne opublikowane w AOTMIT dotyczące oceny leków na szpiczaka mnogiego

Analiza	Cel	Populacja	Przyjęta wartość (użyteczności)
Kyprolis® (karfilzomib) [19]	Ocena opłacalności stosowania w Polsce leku karfilzomib (Kyprolis®) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KAR+LEN+DEX), finansowanego w ramach Programu lekowego: <i>Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (plazmocytozowego) ICD-10 C90.0</i>	Dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia	Analiza podstawowa: - stan przed progresją: 0,81 - stan po progresji w trakcie aktywnego leczenia: 0,64 - stan po progresji bez aktywnego leczenia: 0,59
Daratumumab (Darzalex®) [10]	Ocena kosztów-użyteczności stosowania daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem (BOR) i deksametazonem (DEX) w porównaniu z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem	Dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim spełniający kryteria włączenia do programu lekowego	Analiza podstawowa - PFS, PPS - na podstawie badania klinicznego CASTOR [8], [34]. Wartości użyteczności nie zostały opublikowane w analizie.

<p>Farydak® (panobinostat) [6]</p>	<p>Ocena zasadności ekonomicznej objęcia finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach programu lekowego</p>	<p>Dorośli pacjenci ze szpiczakiem mnogim, po co najmniej dwóch liniach leczenia zawierających bortezomib oraz lek immunomodulujący</p>	<p>Wagi użyteczności dla stanów zdrowia w modelu oparto na podstawie badań [37]. W celu przeprowadzenia konwersji EORTC QLQ C-30 do indeksów EQ-5D użyto opublikowanego algorytmu [35].</p> <p>Wartości użyteczności nie zostały opublikowane w analizie.</p>
<p>Pomalidomid (Imnovid®) [9]</p>	<p>Ocena kosztów-efektywności i kosztów użyteczności stosowania pomalidomidu (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem</p>	<p>Dorośli chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomid, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby</p>	<p>Analiza podstawowa (model regresji otrzymany metodą stopniowej selekcji):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stała: 0,727</li> <li>- progresja choroby: -0,037</li> <li>- BORR* stabilna faza choroby: -0,095</li> <li>- BORR* progresja choroby: -0,139</li> </ul> <p>Analiza wrażliwości (model regresji otrzymany metodą selekcji do przodu):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stała: -0,046</li> <li>- progresja choroby: -0,036</li> <li>- BORR* stabilna faza choroby: -0,096</li> <li>- BORR* progresja choroby: -0,138</li> </ul> <p>Wartości oparte na badaniu MM-003 [1].</p> <p>Analiza wrażliwości (druga możliwość):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stan przed progresją: 0,810</li> <li>- stan po progresji: 0,645</li> </ul>

\*BORR – najlepsza odpowiedź całkowita (ang. *best overall response rate*)

## 2.5. Kwoty refundacji za produkt leczniczy Imvovion (pomalidomid): dane NFZ i estymacje własne

Tabela 70. Kwoty refundacji za produkt leczniczy Imvovion (pomalidomid): dane NFZ i estymacje własne

Lp	Miesiąc .rok	Imvovion, kaps. twarda, 4 mg, 21 kaps. (05909991185619)				Imvovion, kaps. twarda, 3 mg, 21 kaps. (05909991185602)				Imvovion, kaps. twarda, 2 mg, 21 kaps. (05909991185596)			
		Opakowania: dane DGL	Kwota refundacji / miesiąc	Kwota refundacji / opakowanie	Opakowania: estymacja (trend: 19,521 × Lp + 10,993)	Opakowania a: dane DGL	Kwota refundacji / miesiąc	Kwota refundacji / opakowanie	Opakowania: estymacja	Opakowan ia: dane DGL	Kwota refundacji / miesiąc	Kwota refundacji / opakowanie	Opakowania: estymacja
1	lis.18	20,0	21,45 zł	1,08 zł	30,51	0	-	-	0	-	-	-	-
2	gru.18	61,4	66,00 zł	1,08 zł	50,04	0	-	-	0	-	-	-	-
3	sty.19	66,9	71,88 zł	1,08 zł	69,56	1,0	18 166,00 zł	18 166,00 zł	0	-	-	-	-
4	lut.19	97,0	104,29 zł	1,08 zł	89,08	1,0	18 165,99 zł	18 165,99 zł	0	-	-	-	-
5	mar.19	108,3	116,43 zł	1,08 zł	108,60	1,0	18 165,99 zł	18 165,99 zł	1,0	18 165,99 zł	18 165,99 zł	-	-
6	kwi.19	122,4 <sup>0</sup>	131,64 zł	1,08 zł <sup>0</sup>	128,12	-	108 996,02 zł	18 165,99 zł <sup>2</sup>	-	-	6,0 <sup>3</sup>	36 332,01 zł	18 165,99 zł <sup>2</sup>
7	maj.19	-	726 711,79 zł	4 922,19 zł <sup>1</sup>	147,64	-	72 663,98 zł	18 165,99 zł <sup>2</sup>	-	-	4,0 <sup>3</sup>	72 663,98 zł	18 165,99 zł <sup>2</sup>
8	cze.19	-	1 354 686,22 zł	8 104,08 zł <sup>1</sup>	167,16	-	117 646,28 zł	18 165,99 zł <sup>2</sup>	-	-	6,5 <sup>3</sup>	36 331,93 zł	18 165,99 zł <sup>2</sup>

Oznaczenie kolorów: pomarańczowy – dane DLG (NFZ); jasnoniebieski – oszacowania i estymacje własne na podstawie danych DGL.

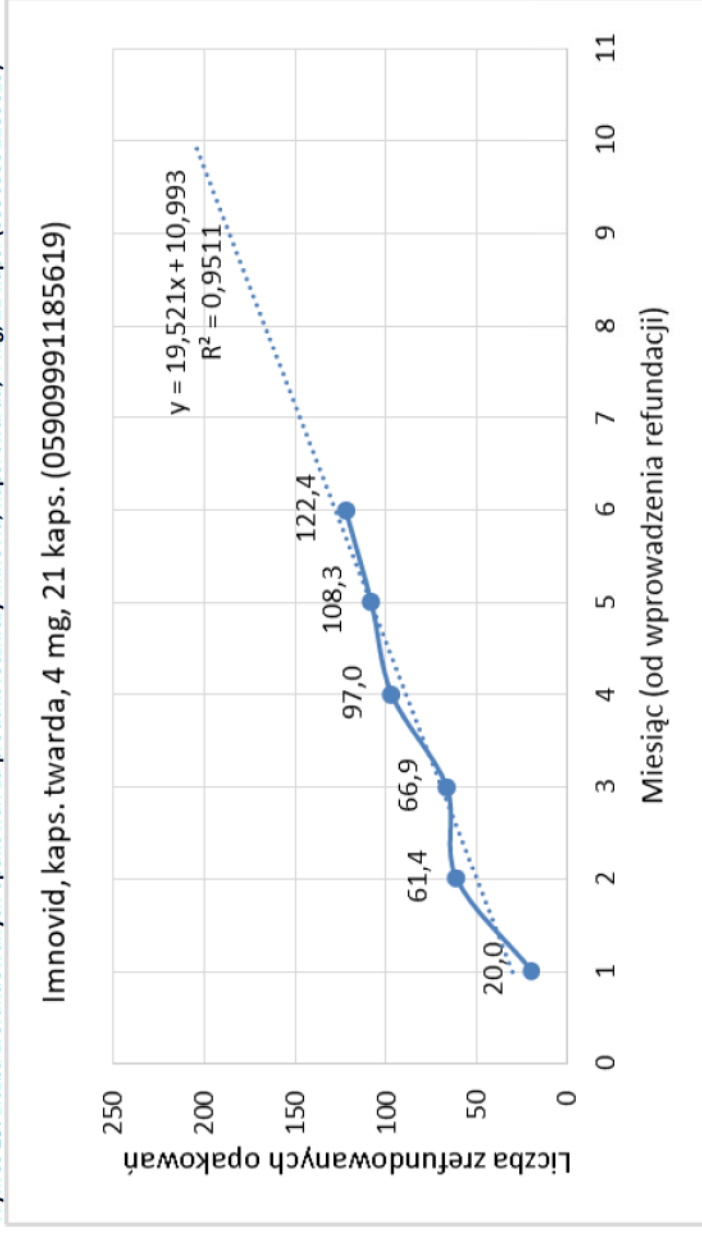
<sup>0</sup> Kwota refundacji / miesiąc (131,64 zł) pozwoliła przyjąć, że kwota refundacji za opakowanie jednostkowe wynosi 1,08 zł (gdźy przyjmując kwotę 1,08 zł uzyskuje się racjonalną i zgodną z wyraźnym trendem liniowym liczbę zrefundowanych opakowań (122,4 opakowań)

<sup>1</sup> Iloraz: (kwota refundacji / miesiąc) / (opakowania: estymacja);

<sup>2</sup> przyjęto kwotę refundacji / opakowanie na poziomie z poprzednich miesięcy, gdyż w sytuacji przyjęcia takiej kwoty estymacja opakowań data racjonalne wyniki (zobacz poniżej pkt 3);

<sup>3</sup> Iloraz: (kwota refundacji / miesiąc) / (opakowania: estymacja).

Wykres 19. Liczba zrefundowanych opakowań za produkt leczniczy Imnovid, kaps. twarda, 4 mg, 21 kaps. (05909991185619)



## 2.6. Parametry wejściowe modelu

Tabela 71. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odchylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
<i>Dane podstawowe</i>							
Horyzont czasowy	30	-	-	-	-	-	Nie testowano
Długość cyklu	28	-	-	-	-	-	Nie testowano
Stopa dyskontowa dla kosztów	5,0%	-	-	-	0,0%	5,0%	Nie testowano
Stopa dyskontowa dla korzyści	3,5%	-	-	-	0,0%	3,5%	Nie testowano
Powierzchnia ciała (średnia)							Rozkład normalny
Waga (średnia)							Rozkład normalny
Odsetek mężczyzn	0,0	-	469	460	47,27%	53,70%	Rozkład Beta



Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odchylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
<i>Koszty leków</i>							
RDI Kd, karfilizomib (ENDEAVOR)	█	█	█	█	█	█	Rozkład Beta
RDI Kd, deksametazon (ENDEAVOR)	85%	-	393	71	81,29%	87,83%	Rozkład Beta
RDI Vd, bortezomib (ENDEAVOR)	82%	-	383	82	78,78%	85,69%	Rozkład Beta
RDI Vd, deksametazon (ENDEAVOR)	81%	-	379	86	77,86%	84,90%	Rozkład Beta
RDI bortezomib (kolejne leczenie)	100%	-	-	-	90,00%	100,00%	Nie testowano
RDI cyklofosfamid (kolejne leczenie)	100%	-	-	-	90,00%	100,00%	Nie testowano
RDI dokсорubicyna (kolejne leczenie)	100%	-	-	-	90,00%	100,00%	Nie testowano
RDI melfalan (kolejne leczenie)	100%	-	-	-	90,00%	100,00%	Nie testowano
RDI bendamustyna (kolejne leczenie)	100%	-	-	-	90,00%	100,00%	Nie testowano
RDI pomalidomid (kolejne leczenie)	100%	-	-	-	90,00%	100,00%	Nie testowano

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
RDI lenalidomid (kolejne leczenie)	100%	-	-	-	90,00%	100,00%	Nie testowano
RDI talidomid (kolejne leczenie)	100%	-	-	-	90,00%	100,00%	Nie testowano
RDI deksametazon (kolejne leczenie)	100%	-	-	-	90,00%	100,00%	Nie testowano
RDI prednizon (kolejne leczenie)	100%	-	-	-	90,00%	100,00%	Nie testowano
<i>Koszty podania leków</i>							
Koszt podania i.v.	108,16 zł	5,52	384,15	0,28	97,61	119,24	Rozkład Gamma
Koszt podania s.c.	486,72 zł	24,83	384,15	1,27	439,26	536,58	Rozkład Gamma
Odsetek podania i.v. - karfilzomib	100%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania i.v. - bortezomib	0%	0,00	0,00	0,00	0,00%	0,00%	Rozkład Beta
Odsetek podania i.v. - deksametazon	0%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania i.v. - bendamustyna	0%	-	-	-	-	-	Nie testowano

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odchylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Odsetek podania i.v.- doksorubicyna	0%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania i.v.- melfalan	100%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania i.v.- cyklofosfamid	0%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania i.v.- pomalidomid	100%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania i.v.- lenalidomid	100%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania i.v.- talidomid	0%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania i.v.- prednizon	0%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania s.c. - karfilzomib	0%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania s.c. - bortezomib	100%	0,05	-1	0	100,00%	100,00%	Rozkład Beta
Odsetek podania s.c. - deksametazon	0%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania s.c. - bendamustyna	100%	-	-	-	-	-	Nie testowano

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Odsetek podania s.c. - doksorubicyna	100%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania s.c. - melfalan	0%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania s.c. - cyklofosfamid	100%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania s.c. - pomalidomid	0%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania s.c. - lenalidomid	0%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania s.c. - talidomid	0%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek podania s.c. - prednisone	0%	-	-	-	-	-	Nie testowano
Odsetek przyjętych dawek w schemacie Kd, K	91%	-	424	40	88,66%	93,76%	Rozkład Beta
Odsetek przyjętych dawek w schemacie Kd, d	87%	-	406	58	84,35%	90,35%	Rozkład Beta
Odsetek przyjętych dawek w schemacie Vd, V	90%	-	420	45	87,48%	92,84%	Rozkład Beta

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Odsetek przyjętych dawek w schemacie Vd, d	89%	-	413	52	85,80%	91,52%	Rozkład Beta
<i>Koszty monitorowania</i>							
Koszt opieki paliatywnej	4 960,35 zł	253,08	384,15	12,91	4476,66	5468,50	Rozkład Gamma
Odsetek pacjentów korzystających z wizyt u specjalisty w stanie PF, otrzymujących leczenie	100%	5%	-1	0	100%	100%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów korzystających z wizyt u specjalisty w stanie PF, bez leczenia	100%	5%	-1	0	100%	100%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów korzystających z wizyt u specjalisty w stanie PP, otrzymujących leczenie	100%	5%	-1	0	100%	100%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów korzystających z wizyt u specjalisty w stanie PP, bez leczenia	100%	5%	-1	0	100%	100%	Rozkład Beta

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Częstość wizyt u specjalisty w stanie PF, pacjenci otrzymujący leczenie	1,00	0,05	384,15	0,0026032	0,90	1,10	Rozkład Gamma
Częstość wizyt u specjalisty w stanie PF, pacjenci bez leczenia	0,50	0,03	384,15	0,0013016	0,45	0,55	Rozkład Gamma
Częstość wizyt u specjalisty w stanie PP, pacjenci otrzymujący leczenie	1,05	0,05	384,15	0,0027333	0,95	1,16	Rozkład Gamma
Częstość wizyt u specjalisty w stanie PP, pacjenci bez leczenia	1,00	0,05	384,15	0,0026032	0,90	1,10	Rozkład Gamma
<i>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych</i>							
Średni koszt anemii, szpitalny [PLN]	5216,43	266,15	384,1	13,6	4 707,77	5 750,81	Rozkład Gamma
Średni koszt astenii, szpitalny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt bólu kości, szpitalny [PLN]	57,91	2,95	384,1	0,2	52,26	63,84	Rozkład Gamma
Średni koszt zastoinowej niewydolności serca, szpitalny [PLN]	1455	74,24	384,1	3,8	1 313,12	1 604,05	Rozkład Gamma

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Średni koszt zaporć, szpitalny [PLN]	33	1,68	384,1	0,1	29,78	36,38	Rozkład Gamma
Średni koszt biegunki, szpitalny [PLN]	1,26	0,06	384,1	0,0	1,14	1,39	Rozkład Gamma
Średni koszt duszności, szpitalny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt zmęczenia, szpitalny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt gorączki neutropenicznej, szpitalny [PLN]	4832,74	246,57	384,1	12,6	4 361,49	5 327,82	Rozkład Gamma
Średni koszt hiperkalemii, szpitalny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt nadciśnienia tętniczego, szpitalny [PLN]	1424,27	72,67	384,1	3,7	1 285,39	1 570,18	Rozkład Gamma
Średni koszt hipofosfatemii, szpitalny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt leukopenii, szpitalny [PLN]	1302,65	66,46	384,1	3,4	1 175,63	1 436,10	Rozkład Gamma

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Średni koszt limfopenii, szpitalny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt nudności, szpitalny [PLN]	2860	145,92	384,1	7,4	2 581,12	3 152,99	Rozkład Gamma
Średni koszt neutropenii, szpitalny [PLN]	1302,65	66,46	384,1	3,4	1 175,63	1 436,10	Rozkład Gamma
Średni koszt neuropatii obwodowej, szpitalny [PLN]	1998,59	101,97	384,1	5,2	1 803,70	2 203,33	Rozkład Gamma
Średni koszt zapalenia płuc, szpitalny [PLN]	134,39	6,86	384,1	0,3	121,29	148,16	Rozkład Gamma
Średni koszt niewydolności nerek, szpitalny [PLN]	166,43	8,49	384,1	0,4	150,20	183,48	Rozkład Gamma
Średni koszt trombocytopenii, szpitalny [PLN]	1281,5	65,38	384,1	3,3	1 156,54	1 412,78	Rozkład Gamma
Średni koszt zmian zakrzepowozatorowych, szpitalny [PLN]	4669,05	238,22	384,1	12,2	4 213,76	5 147,36	Rozkład Gamma



Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Średni koszt wymiotów, szpitalny [PLN]	2860	145,92	384,1	7,4	2 581,12	3 152,99	Rozkład Gamma
Średni koszt anemii, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt astenii, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt bólu kości, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt zastoinowej niewydolności serca, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt zapaść, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt biegunki, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt duszności, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odchylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Średni koszt zmęczenia, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt gorączki neutropenicznej, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt hiperkalemii, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt nadciśnienia, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt hipofosfatemii, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt leukopenii, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt limfopenii, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odchylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Średni koszt nudności, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt neutropenii, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt neuropatii obwodowej, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt zapalenia płuc, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt niewydolności nerek, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt trombocytopenii, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Średni koszt zmian zakrzepowozatorowych, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Średni koszt wymiotów, ambulatoryjny [PLN]	0	-	0,0	0,0	-	-	Rozkład Gamma
Odsetek pacjentów z anemią, stopień 3+, Kd	7,56%	-	35	428,00	5,33%	10,13%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z astenią, stopień 3+, Kd	2,81%	-	13	450,00	1,51%	4,49%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z bólem kości, stopień 3+, Kd	0,22%	-	1	462,00	0,01%	0,80%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, stopień 3+, Kd	1,51%	-	7	456,00	0,61%	2,81%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z zaparciami, stopień 3+, Kd	0,00%	-	0	463,00	0,00%	0,00%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z biegunką, stopień 3+, Kd	2,16%	-	10	453,00	1,04%	3,67%	Rozkład Beta

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Odsetek pacjentów z dusznością, stopień 3+, Kd	3,24%	-	15	448,00	1,83%	5,03%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów ze zmęčeniami, stopień 3+, Kd	4,32%	-	20	443,00	2,66%	6,35%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z gorączką neutropeniczną, stopień 3+, Kd	0,65%	-	3	460,00	0,13%	1,55%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z hiperkaliemią, stopień 3+, Kd	0,00%	-	0	463,00	0,00%	0,00%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem, stopień 3+, Kd	4,97%	-	23	440,00	3,18%	7,12%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z hipofosfatemią, stopień 3+, Kd	1,08%	-	5	458,00	0,35%	2,20%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z leukopenią, stopień 3+, Kd	0,22%	-	1	462,00	0,01%	0,80%	Rozkład Beta

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Odsetek pacjentów z limfopenią, stopień 3+, Kd	2,16%	-	10	453,00	1,04%	3,67%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z nudnościami, stopień 3+, Kd	1,30%	-	6	457,00	0,48%	2,51%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z neutropenią, stopień 3+, Kd	1,51%	-	7	456,00	0,61%	2,81%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z neuropatią obwodową, stopień 3+, Kd	0,86%	-	4	459,00	0,24%	1,89%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z zapaleniem płuc, stopień 3+, Kd	7,34%	-	34	429,00	5,15%	9,89%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z niewydolnością nerek, stopień 3+, Kd	1,08%	-	5	458,00	0,35%	2,20%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z trombocytopenią, stopień 3+, Kd	6,91%	-	32	431,00	4,79%	9,39%	Rozkład Beta

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Odsetek pacjentów ze zmianami zakrzepowo-zatorowymi, stopień 3+, Kd	1,30%	-	6	457,00	0,48%	2,51%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z wymiotami, stopień 3+, Kd	0,65%	-	3	460,00	0,13%	1,55%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z anemią, stopień 3+, Vd	4,39%	-	20	436,00	2,71%	6,44%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z astenią, stopień 3+, Vd	2,41%	-	11	445,00	1,21%	4,00%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z bólem kości, stopień 3+, Vd	0,00%	-	0	456,00	0,00%	0,00%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, stopień 3+, Vd	0,22%	-	1	455,00	0,01%	0,81%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z zaparciami, stopień 3+, Vd	1,54%	-	7	449,00	0,62%	2,85%	Rozkład Beta

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Odsetek pacjentów z biegunką, stopień 3+, Vd	6,14%	-	28	428,00	4,13%	8,52%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z dusznością, stopień 3+, Vd	1,54%	-	7	449,00	0,62%	2,85%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów ze zmęčeniami, stopień 3+, Vd	5,70%	-	26	430,00	3,77%	8,00%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z gorączką neutropeniczną, stopień 3+, Vd	0,44%	-	2	454,00	0,05%	1,22%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z hiperkaliemią, stopień 3+, Vd	0,00%	-	0	456,00	0,00%	0,00%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem, stopień 3+, Vd	1,10%	-	5	451,00	0,36%	2,24%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z hipofosfatemią, stopień 3+, Vd	0,66%	-	3	453,00	0,14%	1,58%	Rozkład Beta



Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Odsetek pacjentów z leukopenią, stopień 3+, Vd	0,44%	-	2	454,00	0,05%	1,22%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z limfopenią, stopień 3+, Vd	1,75%	-	8	448,00	0,76%	3,14%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z nudnościami, stopień 3+, Vd	0,66%	-	3	453,00	0,14%	1,58%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z neutropenią, stopień 3+, Vd	1,32%	-	6	450,00	0,49%	2,55%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z neuropatią obwodową, stopień 3+, Vd	5,26%	-	24	432,00	3,41%	7,49%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z zapaleniem płuc, stopień 3+, Vd	5,70%	-	26	430,00	3,77%	8,00%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z niewydolnością nerek, stopień 3+, Vd	0,44%	-	2	454,00	0,05%	1,22%	Rozkład Beta

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odchylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Odsetek pacjentów z trombocytopenią, stopień 3+, Vd	8,11%	-	37	419,00	5,79%	10,79%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów ze zmianami zakrzepowo-zatorowymi, stopień 3+, Vd	0,88%	-	4	452,00	0,24%	1,91%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów z wymiotami, stopień 3+, Vd	0,22%	-	1	455,00	0,01%	0,81%	Rozkład Beta
<i>Kolejne leczenie</i>							
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie, ramię Kd	65,48%	2,53%	230,3760151	121,4256253	60,44%	70,36%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie, ramię Vd	65,48%	2,53%	230,3760151	121,4256253	60,44%	70,36%	Rozkład Beta
Okres bez leczenia schematem Kd	6,000	1,47	16,62774884	0,360842593	3,471	9,209	Rozkład Gamma
Okres bez leczenia schematem Vd	6,000	1,47	16,62774884	0,360842593	3,471	9,209	Rozkład Gamma
Czas trwania kolejnego leczenia Kd	16,000	2,87	31,16991615	0,513315465	10,884	22,086	Rozkład Gamma

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odchylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Czas trwania kolejnego leczenia Vd	16,000	2,87	31,16991615	0,513315465	10,884	22,086	Rozkład Gamma
Odsetek pacjentów otrzymujących bortezomib po progresji, ramię Kd	14,5%	2,4%	31,92625999	188,6724423	10,16%	19,40%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących cyklofosfamid po progresji, ramię Kd	4,9%	2,0%	5,563476902	109,138477	1,73%	9,44%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących dokсорubicynę po progresji, ramię Kd	2,8%	1,8%	2,338994505	80,43913482	0,44%	7,30%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących melfalan po progresji, ramię Kd	2,2%	1,7%	1,530782552	68,8352239	0,17%	6,62%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących bendamustynę po progresji, ramię Kd	20,6%	2,4%	56,35552718	217,8798966	15,99%	25,52%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących pomalidomid po progresji, ramię Kd	13,8%	2,3%	29,90085049	186,9953009	9,54%	18,67%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących inne leki po progresji, ramię Kd	18,1%	2,4%	46,17927782	209,2267417	13,61%	23,02%	Rozkład Beta

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Odsetek pacjentów otrzymujących lenalidomid po progresji, ramię Kd	26,1%	2,5%	80,85395973	228,815106	21,38%	31,14%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących talidomid po progresji, ramię Kd	1,7%	1,7%	0,933007652	55,60737781	0,03%	6,18%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących deksametazon po progresji, ramię Kd	79,9%	2,4%	217,026714	54,53072059	74,96%	84,46%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących prednizon po progresji, ramię Kd	2,0%	1,7%	1,327234857	65,03450801	0,11%	6,45%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących bortezomib po progresji, ramię Vd	14%	2,4%	31,92625999	188,6724423	10,16%	19,40%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących cyklofosfamid po progresji, ramię Vd	5%	2,0%	5,563476902	109,138477	1,73%	9,44%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących doksorubicynę po progresji, ramię Vd	3%	1,8%	2,338994505	80,43913482	0,44%	7,30%	Rozkład Beta

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Odsetek pacjentów otrzymujących melfalan po progresji, ramię Vd	2%	1,7%	1,530782552	68,8352239	0,17%	6,62%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących bendamustynę po progresji, ramię Vd	21%	2,4%	56,35552718	217,8798966	15,99%	25,52%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących pomalidomid po progresji, ramię Vd	14%	2,3%	29,90085049	186,9953009	9,54%	18,67%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących inne leki po progresji, ramię Vd	18%	2,4%	46,17927782	209,2267417	13,61%	23,02%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących lenalidomid po progresji, ramię Vd	26%	2,5%	80,85395973	228,815106	21,38%	31,14%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących talidomid po progresji, ramię Vd	2%	1,7%	0,933007652	55,60737781	0,03%	6,18%	Rozkład Beta
Odsetek pacjentów otrzymujących deksametazon po progresji, ramię Vd	80%	2,4%	217,026714	54,53072059	74,96%	84,46%	Rozkład Beta

Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
Odsetek pacjentów otrzymujących prednizon po progresji, ramię Vd	2%	1,7%	1,327234857	65,03450801	0,11%	6,45%	Rozkład Beta
<i>Użyteczności</i>							
Użyteczność przed progresją: van Agthoven et al (2004)	0,810	0,04132729	72,17771759	16,93057573	0,723	0,884	Rozkład Beta
Użyteczność po progresji: van Agthoven et al (2004)	0,640	0,032653661	137,6525175	77,42954112	0,575	0,703	Rozkład Beta
Użyteczność po progresji Kd	0,076	0,003877622	354,874795	4314,530403	0,069	0,084	Rozkład Beta
Średnia zmiana użyteczności w stosunku do wartości wyjściowej	0,00752	0,000617	1,466784248	193,5843126	0,00052	0,02351	Rozkład Beta
Zmniejszenie użyteczności dla Vd vs. Kd	0,027	0,001377576	373,7469433	13468,73244	0,02437	0,02976	Rozkład Beta
Spadek użyteczności z powodu AEs/cykl, ramię Kd	0,0001486	0,0000076	384,0886533	2584506,334	0,0001	0,0002	Rozkład Beta



Parametr	Wartość średnia przyjęta w analizie podstawowej	Odczylenie standardowe (SE)	$\alpha$	$\beta$	Minimalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Maksymalna wartość parametru w analizie wrażliwości	Rozkład przyjęty w PSA
<i>Czas do przerwania leczenia</i>							
TTD HR, Kd vs Vd	0,540	0,044643677	-	-	0,460	0,635	Krzywa log-normalna
TTD: Kd vs Vd, HR TTD (2L)	0,540	0,044642857	-	-	0,460	0,635	Krzywa log-normalna
TTD: Kd vs Vd, HR TTD ( $\geq 3L$ )	0,540	0,044642857	-	-	0,460	0,635	Krzywa log-normalna
<i>Dane z ENDEAVOR</i>							
Parametry krzywych przeżycia dla OS, PFS, TTD: Weibulla, log-logistyczna wykładnicza, Gompertza, uogólniona Gamma, log-normalna	Zgodnie z wartościami przedstawionymi w modelu						



### 3. PIŚMIENNICTWO

1. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination With Low-Dose Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone in Subjects With Refractory Multiple Myeloma or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Companion Study (NIMBUS).
2. Acaster S., Gaugris S., Velikova G., Yong K., Lloyd A. J., Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey, *Support Care Cancer* (2013) 21:599–607.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
4. Amgen data on file, 2016.
5. Cella D., Moreau P., Kuter D., Goldschmidt H., Davis C., Oukessou A., Sy O., Joo S and Lieven Annemans (UGent), An ongoing multinational observational study in multiple myeloma (preamble): a preliminary report of disease impact on quality of life, *Congress of European Hematology Association*. Suppl. 1.
6. Centrum HTA, Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Farydak® (panobinostat) w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim którzy na wcześniejszych etapach terapii otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego, *Analiza ekonomiczna*, Nr. 146/2016, [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/146/AW/146\\_AW\\_3\\_OT\\_4351\\_24\\_Farydak\\_szpiczak\\_2016.08.11.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/AW/146_AW_3_OT_4351_24_Farydak_szpiczak_2016.08.11.pdf). Ostatni dostęp 12.12.2018.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego : Karfilzomib® [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf)
8. 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 Relapse and Refractory Multiple Myeloma. Dane nieopublikowane.
9. Guglielmelli, T. and A. Palumbo, *Multiple myeloma: is a shift toward continuous therapy needed to move forward?* *Expert Rev Hematol*, 2015. 8(3): p. 253-6.
10. HealthQuest, Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego, *Analiza ekonomiczna*, Nr. 80/2018, [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/080/AW/080\\_AW\\_3\\_OT\\_4331\\_12\\_2018\\_Darzalex.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AW/080_AW_3_OT_4331_12_2018_Darzalex.pdf). Ostatni dostęp 12.12.2018.
11. HealthQuest, Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem, *Analiza ekonomiczna*, Nr. 038/2017 [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/038/AW/038\\_AW\\_OT\\_4351\\_8\\_Imnovid\\_AE\\_2017.05.17.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AW/038_AW_OT_4351_8_Imnovid_AE_2017.05.17.pdf). Ostatni dostęp 12.12.2018.
12. Hornberger, J., et al., The cost-effectiveness of bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma: Swedish perspective. *Eur J Haematol*, 2010. 85(6): p. 484-91.
13. Jackson, C., et al., Extrapolating Survival from Randomized Trials Using External Data: A Review of Methods. *Med Decis Making*, 2016.
14. Jakubowiak A., et al. Economic Evaluation of Carfilzomib+Dexamethasone (Kd) Vs Bortezomib+Dexamethasone(Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (R/RMM), *Blood* 2016 128:3582
15. Jakubowiak A., Houisse Ivan, Májér István, et al. Cost-effectiveness of carfilzomib plus dexamethasone compared with bortezomib plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma in the United States, *EXPERT REVIEW OF HEMATOLOGY*, 2017, VOL. 10, NO. 12, 1107–1119.
16. ██████████ Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana, Kraków 2019 [materiały nieopublikowane].
17. ██████████ Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim - analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana, Kraków 2019 [materiały nieopublikowane].

18. Latimer, N.R., in *Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data*. 2013: London.
19. MAHTA, Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia, Analiza ekonomiczna, Nr. 20/2018, [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/020/AW/020\\_AW\\_3\\_OT.4331.4.2018\\_KYPROLIS\\_\[karfilzomib\]\\_szpiczak\\_mnogi\\_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_3_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf). Ostatni dostęp 12.12.2018.
20. Moreau P et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):953-964. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30354-1. Epub 2018 Jun 1.
21. Moreau, 2017; Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*. 2017 Jan;31(1):115-122. doi: 10.1038/leu.2016.186. Epub 2016 Jul 4.
- Dimopoulos MA, 2016, 2017, 2019; Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Oct;18(10):1327-1337. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30578-8. Epub 2017 Aug 23.
- Hari, 2017; Efficacy and safety of carfilzomib regimens in multiple myeloma patients relapsing after autologous stem cell transplant: ASPIRE and ENDEAVOR outcomes. *Leukemia*. 2017 Dec;31(12):2630-2641. doi: 10.1038/leu.2017.122. Epub 2017 Apr 25.
- Mateos, 2018, Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. *Hematol Oncol*. 2018 Apr;36(2):463-470. doi: 10.1002/hon.2499. Epub 2018 Feb 15.
- Ludwig, 2017; Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. *Leuk Lymphoma*. 2017 Oct;58(10):2501-2504. doi: 10.1080/10428194.2017.1298755. Epub 2017 Mar 17.
22. [redacted] Tapentadol IR (Palexia®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do dużego, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych – analiza ekonomiczna. Instytut Arcana, Kraków 2018 [materiały niepublikowane].
23. [redacted] Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotnym lub opornym szpiczakiem mnogim - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków 2019 [materiały niepublikowane].
24. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, komunikaty za 04.2018 – 05.2019 r.
25. Narodowy Fundusz Zdrowia, Załącznik nr 3 do Zarządzenia Nr 97/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 lipca 2019 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
26. National Centre for Pharmacoeconomics, Cost-effectiveness of ixazomib (Ninlaro®) for the Treatment of Adult Patients with Multiple Myeloma who have Received at Least One Prior Therapy, December 2017
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Panobinostat for multiple myeloma after at least 2 previous treatments (TA380). 2016. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta380> (Accessed May 2016).
28. NICE, Panobinostat for treating multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy (ID663). Company Evidence Submission. 2015, National Institute for Health and Care Excellence: London. UK.
29. NICE, Pomalidomide for relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib; Appraisal consultation document. 2014, National Institute for Health and Care Excellence: London, England.
30. NICE. Pomalidomide with dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma after at least two regimens including lenalidomide and bortezomib. (review of TA338) [ID985]. Committee papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta427/documents/committee-papers>, ostatni dostęp 11.12.2018.
31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.
32. Onyx Data on File, 2011-003 ENDEAVOR Clinical Study Report. 10 November 2014 data cut-off date. 2015.

33. Orlowski, R.Z., et al., Final overall survival results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer*, 2016. 122(13): p. 2050-6.
34. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K., et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* Aug 25 2016; 375(8): 754-766.
35. Proskorovsky, I., et al., *Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma*. *Health Qual Life Outcomes*, 2014. 12(1): p. 35.
36. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
37. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, i wsp. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Oct;15(11):1195-1206.
38. Statystyki JGP A31 - Choroby nerwów obwodowych. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=4QwzVZsCZvU%3d>
39. Statystyki JGP D16 - zator płucny. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=-lww6CgLT8%3d>
40. Statystyki JGP E88 - Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=wqq00MnYdII%3d>
41. Stewart, A.K., et al., *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. *The New England journal of medicine*, 2015. 372(2): p. 142-52.
42. Śliwczyński A. Koszty bezpośrednie terapii pacjentów z niewydolnością serca. [http://ingos.pl/public/userfiles/pdf/Ocena\\_kosztow\\_niewydolnosc\\_serca\\_w\\_Polsce\\_z\\_perspektywy\\_gospodarki\\_panstwa.pdf](http://ingos.pl/public/userfiles/pdf/Ocena_kosztow_niewydolnosc_serca_w_Polsce_z_perspektywy_gospodarki_panstwa.pdf),
43. 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 z późn. zm.).
44. van Agthoven, M., 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. *European journal of cancer*, 2004. 40(8): p. 1159-69.
45. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Velcade, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
46. WHO. ATC/DDD Index 2019. [[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)]. Ostatni dostęp: 15.01.2019
47. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016, <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html?pdf=1>, Ostatni dostęp: 11.02.2019.
48. Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, Załącznik nr 2 („Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych”).
49. Tekst ujednolicony zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Załącznik nr 5a („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
50. Zarządzenie Nr 81/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, Załącznik nr 1 (Katalog świadczeń podstawowych).
51. Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Załącznik nr 1 („Katalog świadczeń i zakresów”).
52. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2019 r. [https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosc/370/7437/1/sredni\\_koszt\\_rozliczenia\\_wybranych\\_substancji\\_czynnych\\_stosowanych\\_w\\_programach\\_lekowych\\_i\\_chemioterapii\\_8.xlsx](https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosc/370/7437/1/sredni_koszt_rozliczenia_wybranych_substancji_czynnych_stosowanych_w_programach_lekowych_i_chemioterapii_8.xlsx)

53. ZARZĄDZENIE Nr 99/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 2 sierpnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Załącznik nr 1 (Katalog świadczeń wspomagających).

## 4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki analizy ekonomicznej .....	8
Tabela 2. Charakterystyka pacjentów .....	17
.....	19
.....	20
.....	22
.....	24
.....	28
.....	29
.....	31
.....	33
.....	35
Tabela 12. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym .....	37
Tabela 13. Wartości użyteczności dla stanów modelu – dane literaturowe .....	39
Tabela 14. Wyniki z modelu mieszanego przedstawione w celu oszacowania zmian użyteczności w zależności od leczenia i od stanu progresji.....	39
Tabela 15. Wartości użyteczności uzyskane w oparciu o wyniki badania ENDEAVOR i publikację Proskorovsky 2014 .....	40
Tabela 16. Wartości użyteczności przyjęte w modelu .....	40
Tabela 17. Spadek użyteczności przypadający na uwzględnione w modelu zdarzenia niepożądane.....	40
Tabela 18. Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi na cykl modelu.....	41
Tabela 19. Koszt produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) .....	42
Tabela 20. Koszty jednostkowe substancji czynnych: bortezomib, lenalidomid i deksametazon .....	43
Tabela 21. Dawkowanie, sposób podawania leku oraz średnia względna intensywność dawki w ramach schematów Kd, Rd i Vd .....	44
Tabela 22. Koszty jednostkowe leków w ramach schematów Kd, Rd i Vd .....	44
Tabela 23. Koszty leków w ramach schematów Kd, Vd i Rd w przeliczeniu na jeden cykl.....	45
Tabela 24. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych .....	45
Tabela 25. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii .....	45
Tabela 26. Charakterystyka kosztów związanych z podaniem leków .....	46
Tabela 27. Koszt podania leków w analizowanych schematach leczenia .....	46
Tabela 28. Koszt badań diagnostycznych w ramach programów lekowych .....	46
Tabela 29. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych .....	47
Tabela 30. Częstości występowania oraz koszty całkowite działań niepożądanych.....	49
Tabela 31. Koszty jednostkowe substancji wchodzących w skład schematów leczenia stosowanych w progresji .....	51
Tabela 32. Kalkulacja kosztów cykli terapii stosowanych po progresji choroby.....	53
Tabela 33. Terapia po progresji choroby: zużycie zasobów .....	54

Tabela 34. Koszt podania leków po progresji choroby .....	55
Tabela 35. Koszty całkowite w leczeniu po progresji.....	55
Tabela 36. Koszt monitorowania po progresji choroby.....	56
Tabela 37. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie.....	56
Tabela 38. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych Kd, Rd, Vd oraz komparatora uśrednionego, z uwzględnieniem RSS.....	57
Tabela 39. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla Kd, Rd, Vd oraz komparatora uśrednionego, bez uwzględnienia RSS .....	58
Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej; wariant z RSS i bez RSS.....	61
Tabela 41. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości w wariancie dodatkowym.....	62
Tabela 42. Wyniki analizy ekonomicznej; wariant dodatkowy uwzględniający dawkowanie pochodzące z badania ARROW, z RSS i bez RSS.....	62
Tabela 43. Wykaz wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości dla głównego komparatora Rd, bez uwzględnienia RSS .....	64
Tabela 44. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla głównego komparatora Rd, wariant bez uwzględnienia RSS....	65
Tabela 45. Wykaz wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości dla głównego komparatora Rd, z uwzględnieniem RSS .....	67
Tabela 46. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant z uwzględnieniem RSS, dla głównego komparatora Rd....	68
Tabela 47. Wykaz wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości dla dodatkowego komparatora Vd, wariant bez uwzględnieniem RSS.....	70
Tabela 48. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant bez uwzględnieniem RSS, dla dodatkowego komparatora Vd .....	72
Tabela 49. Wykaz wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, dla dodatkowego komparatora Vd, wariant z RSS.....	75
Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, dla dodatkowego komparatora Vd, wariant z RSS .....	76
Tabela 51. Wykaz wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości dla komparatora uśrednionego, wariant bez RSS .....	79
Tabela 52. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, dla komparatora uśrednionego, wariant bez RSS .....	81
Tabela 53. Wykaz wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości dla komparatora uśrednionego, wariant z RSS .....	84
Tabela 54. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla komparatora uśrednionego, wariant z RSS .....	85
Tabela 55. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla głównego komparatora Rd .....	89
Tabela 56. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla komparatora dodatkowego Vd .....	92
Tabela 57. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla aktualnej praktyki (komparatora uśrednionego) .....	94
Tabela 58. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim: Obwieszczenie Ministra Zdrowia, wykaz leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego .....	101
Tabela 59. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim: Obwieszczenie Ministra Zdrowia, wykaz leków refundowanych dostępnych w aptece.....	103
Tabela 60. Koszty jednostkowe opakowań leków stosowanych w szpiczaku mnogim: Obwieszczenie Ministra Zdrowia, wykaz leków refundowanych dostępnych w chemioterapii .....	110
Tabela 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 12.12.2018r.).....	115
Tabela 62. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 12.12.2018 r.).....	117
Tabela 63. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronach internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki Google (wyszukiwanie zakończone 13.12.2018r.).....	118

Tabela 64. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.....	119
Tabela 65. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 07.12.2018 r.) .....	121
Tabela 66. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 07.12.2018 r.) .....	122
Tabela 67. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 07.12.2018 r.).....	122
Tabela 68. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu .....	124
Tabela 69. Analizy ekonomiczne opublikowane w AOTMIT dotyczące oceny leków na szpiczaka mnogiego.....	124
Tabela 70. Kwoty refundacji za produkt leczniczy Imvonid (pomalidomid): dane NFZ i estymacje własne .....	126
Tabela 71. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	128

## 5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Wykres 1. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant bez RSS dla porównania Kd vs Rd .....	70
Wykres 2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant z RSS dla porównania Kd vs Rd .....	70
Wykres 3. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant bez RSS dla porównania Kd vs Vd .....	79
Wykres 4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant z RSS dla porównania Kd vs Vd .....	79
Wykres 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant bez RSS dla porównania Kd vs aktualna praktyka .....	88
Wykres 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, wariant z RSS dla porównania Kd vs aktualna praktyka .....	88
Wykres 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywe akceptowalności (prawdopodobieństwo opłacalności przy różnych progach opłacalności), wariant bez RSS dla porównania Kd vs Rd .....	90
Wykres 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywe akceptowalności (prawdopodobieństwo opłacalności przy różnych progach opłacalności), wariant z RSS dla porównania Kd vs Rd .....	90
Wykres 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut różnic w kosztach oraz wynikach zdrowotnych w 2 000 symulacji, wariant bez RSS dla porównania Kd vs Rd .....	91
Wykres 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut różnic w kosztach oraz wynikach zdrowotnych w 2 000 symulacji, wariant z RSS dla porównania Kd vs Rd .....	91
Wykres 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywe akceptowalności (prawdopodobieństwo opłacalności przy różnych progach opłacalności), wariant bez RSS dla porównania Kd vs Vd .....	92
Wykres 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywe akceptowalności (prawdopodobieństwo opłacalności przy różnych progach opłacalności), wariant z RSS dla porównania Kd vs Vd .....	93
Wykres 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut różnic w kosztach oraz wynikach zdrowotnych w 2 000 symulacji, wariant bez RSS dla porównania Kd vs Vd .....	93
Wykres 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut różnic w kosztach oraz wynikach zdrowotnych w 2 000 symulacji, wariant z RSS dla porównania Kd vs Vd .....	94
Wykres 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywe akceptowalności (prawdopodobieństwo opłacalności przy różnych progach opłacalności), wariant bez RSS dla porównania Kd vs aktualna praktyka (komparator uśredniony) .....	95
Wykres 16. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: krzywe akceptowalności (prawdopodobieństwo opłacalności przy różnych progach opłacalności), wariant z RSS dla porównania Kd vs aktualna praktyka (komparator uśredniony) .....	95
Wykres 17. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut różnic w kosztach oraz wynikach zdrowotnych w 2 000 symulacji, wariant bez RSS dla porównania Kd vs aktualna praktyka (komparator uśredniony) .....	96
Wykres 18. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut różnic w kosztach oraz wynikach zdrowotnych w 2 000 symulacji, wariant z RSS dla porównania Kd vs aktualna praktyka (komparator uśredniony) .....	96
Wykres 19. Liczba zrefundowanych opakowań za produkt leczniczy Imnovid, kaps. twarda, 4 mg, 21 kaps. (05909991185619) .....	127
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne .....	119
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności .....	123