

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 2636 038  
www.inar.pl

Produkt leczniczy Sarclisa®  
(izatuksymab) w leczeniu  
dorosłych pacjentów z  
nawrotowym lub opornym  
szpiczakiem plazmocytowym  
– analiza ekonomiczna

Kraków, marzec 2021



## SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY .....	5
INDEKS SKRÓTÓW .....	6
STRESZCZENIE.....	8
<b>1. ANALIZA EKONOMICZNA.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1. METODYKA .....</b>	<b>11</b>
1.1.1. CEL ANALIZY.....	11
1.1.2. ZDEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	11
1.1.3. ZDEFINIOWANIE STRATEGII ANALITYCZNEJ .....	14
1.1.4. PERSPEKTYWA.....	14
1.1.5. HORYZONT CZASOWY.....	15
1.1.6. DYSKONTOWANIE.....	15
1.1.7. TECHNIKA ANALITYCZNA .....	15
<b>1.2. MODEL DECYZYJNY .....</b>	<b>16</b>
1.2.1. OPIS MODELU.....	16
1.2.2. GŁÓWNE ZAŁOŻENIA MODELU.....	18
1.2.3. WALIDACJA MODELU .....	20
<b>1.3. PARAMETRY MODELU.....</b>	<b>20</b>
1.3.1. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA POPULACJI W MODELU .....	20
1.3.2. DANE DOTYCZĄCE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ.....	20
<b>1.3.2.1. PORÓWNANIE ISA+POM+DEX VS POM+DEX.....</b>	<b>20</b>
1.3.2.1.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI CHOROBY (PFS).....	21
1.3.2.1.2. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI CHOROBY Z LECZENIEM (PFS <i>ON-TREATMENT</i> ).....	23
1.3.2.1.3. CZAS DO DYSKONTYNUACJI LECZENIA (TTD).....	25
1.3.2.1.4. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS).....	27
<b>1.3.2.2. PORÓWNANIE ISA+POM+DEX VS DAR+BOR+DEX.....</b>	<b>34</b>
1.3.2.2.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI CHOROBY (PFS).....	35
1.3.2.2.2. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI CHOROBY Z LECZENIEM (PFS <i>ON-TREATMENT</i> ). CZAS DO DYSKONTYNUACJI LECZENIA (TTD).....	36
1.3.2.2.3. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS).....	36
1.3.3. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE.....	37
1.3.4. UŻYTECZNOŚCI.....	38
1.3.5. ŚMIERTELNOŚĆ W POPULACJI OGÓLNEJ.....	40
<b>1.4. KOSZTY.....</b>	<b>40</b>
1.4.1. KOSZT PRODUKTU LECZNICZEGO SARCLISA® .....	41

1.4.2.	KOSZTY POMALIDOMIDU .....	42
1.4.3.	KOSZTY JEDNOSTKOWE POZOSTAŁYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH STOSOWANYCH W SCHEMATACH LECZENIA.....	46
1.4.4.	KOSZTY CAŁKOWITE SCHEMATÓW LECZENIA .....	47
1.4.5.	KOSZTY HOSPITALIZACJI ZWIĄZANEJ Z PODANIEM LEKÓW.....	49
1.4.6.	KOSZTY DIAGNOSTYKI I MONITOROWANIA.....	51
1.4.7.	KOSZTY LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO .....	51
1.4.8.	KOSZTY LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH.....	53
1.4.9.	KOSZTY PO PROGRESJI CHOROBY .....	53
1.4.10.	KOSZT OPIEKI PALIATYWNEJ.....	55
<b>1.5.</b>	<b>ZESTAWIENIE PARAMETRÓW MODELU .....</b>	<b>58</b>
1.5.1.	PARAMETRY TESTOWANE W DETERMINISTYCZNEJ ANALIZIE WRAŻLIWOŚCI .....	58
1.5.1.	PARAMETRY TESTOWANE W PROBABILISTYCZNEJ ANALIZIE WRAŻLIWOŚCI .....	60
<b>1.6.</b>	<b>ANALIZA PROGOWA.....</b>	<b>63</b>
<b>1.7.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....</b>	<b>63</b>
1.7.1.	ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI.....	63
1.7.2.	ANALIZA PODSTAWOWA.....	66
1.7.2.1.	PORÓWNANIE ISA+POM+DEX VS POM+DEX.....	66
1.7.2.1.	PORÓWNANIE ISA+POM+DEX VS DAR+BOR+DEX.....	67
1.7.3.	DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	68
1.7.3.1.	PORÓWNANIE ISA+POM+DEX VS POM+DEX.....	68
1.7.3.1.	PORÓWNANIE ISA+POM+DEX VS DAR+BOR+DEX.....	72
1.7.4.	PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	78
1.7.4.1.	PORÓWNANIE ISA+POM+DEX VS POM+DEX.....	78
1.7.4.1.	PORÓWNANIE ISA+POM+DEX VS DAR+BOR+DEX.....	81
<b>1.8.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>85</b>
<b>1.9.</b>	<b>DYSKUSJA I WNIOSKI KOŃCOWE.....</b>	<b>86</b>
<b>2.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI.....</b>	<b>90</b>
2.1.	RZECZYWISTE KOSZTY JEDNOSTKOWE LENALIDOMIDU, POMALIDOMIDU, DARATUMUMABU ORAZ KARFILZOMIBU NA PODSTAWIE ROZSTRZYGNIĘTYCH PRZETARGÓW W WYBRANYCH SZPITALACH.....	90
2.2.	KOSZTY Z PERSPEKTYWY PACJENTA .....	92
2.3.	PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	94
2.3.1.	STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	95
2.3.2.	DIAGRAM WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	96
<b>2.1.</b>	<b>STRATEGIE WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI.....</b>	<b>96</b>
2.1.1.	DIAGRAM WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI.....	98
2.1.2.	CHARAKTERYSTYKA PUBLIKACJI DOTYCZĄCYCH UŻYTECZNOŚCI WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU .....	100
<b>3.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>103</b>
<b>4.</b>	<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>109</b>

<b>5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW.....</b>	<b>111</b>
--	------------



## DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

<b>ZLECENIODAWCA</b>	Sanofi – Aventis Sp. z o.o.	ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, Polska
<b>WYKONAWCA</b>	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
<b>DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY</b>	Marzec 2021 r. Aktualizacja danych kosztowych: styczeń/luty 2021	

### LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Metodyka analizy</li><li>• Wyszukiwanie i analiza danych</li><li>• Zbieranie danych kosztowych</li><li>• Dostosowanie modelu globalengo do warunków polskich</li><li>• Wykonanie obliczeń</li><li>• Opracowanie dokumentu</li><li>• Kontrola poprawności danych i obliczeń</li><li>• Nadzór merytoryczny</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Metodyka analizy</li><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>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>• Koordynator prac</li><li>• Nadzór merytoryczny</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

### EKSPERCI KLINICZNI

[REDAKTOWANE]
---------------

### KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Sanofi Aventis Sp. z o. o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i> )
BOR	Bortezomib
CEA	Analiza efektywności kosztów (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> )
DAR	Daratumumab
DAR+BOR+DEX	Schemat daratumumab + bortezomib + deksametazon
DDD	Definiowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i> )
DEX	Deksametazon
DSA	Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i> )
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
i.v.	Dożylnie (łac. <i>intra vene/intravenosus</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICER	Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
ISA	Izatuksymab
ISA+POM+DEX	Schemat izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
KAR	Karfilzomib
KAR+DEX	Schemat karfilzomib + deksametazon
KAR+LEN+DEX	Schemat karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
LEN	Lenalidomid
LEN+DEX	Schemat lenalidomid + deksametazon
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
mg	Miligram
mIn	Milion
MM	Szpiczak mnogiej (ang. <i>multiple myeloma</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
p.o.	Doustnie (łac. <i>per os</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
PICO	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> )
POM	Pomalidomid
POM+DEX	Schemat pomalidomid + deksametazon
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> )
r.	Rok
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
RDI	Średnia względna intensywność dawki (ang. <i>Relative dose intensity</i> )
RRMM	Nawrotny lub oporny szpiczak mnogiej (ang. <i>relapsed or refractory multiple myeloma</i> )

RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
s.c.	podskórnice (łac. <i>sub cutis</i> )
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
TTD	Czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i> )
tys.	Tysiąc
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych



## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Sarclisa® (izatuksymab), stosowanym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. *relapsed refractory multiple myeloma*, RRMM).

Wnioskuje się o objęcie refundacją i ustalenie rządowej ceny zbytu leku Sarclisa® w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”. 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 rządowej ceny zbytu leku Sarclisa®.

### Metodyka i założenia

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim,

Ocenianą interwencją stanowi leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawartość opakowań 100 mg /5 ml oraz 500 mg /25 ml) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat ISA+POM+DEX).

W ramach anlizy problemu decyzyjnego [48] zidentyfikowano trzy komparatory dla terapii izatuksymabem stosowanej w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem: leczenie skojarzone z udziałem pomalidomidu i deksametazonu (schemat POM+DEX), leczenie skojarzone z udziałem daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu (schemat DAR+BOR+DEX) oraz leczenie skojarzone z udziałem karfilzomibu, lenalidomidu i deksametazonu (schemat KAR+LEN+DEX).

Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, tj. randomizowanym badaniem klinicznym z grupą kontrolną ICARIA-MM, istnieje możliwość przeprowadzenia bezpośredniego porównania wnioskowanego schematu ISA+POM+DEX z leczeniem skojarzonym z udziałem pomalidomidu i deksametazonu (schemat POM+DEX), które obecnie stanowi praktykę kliniczną w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego w Polsce (schemat POM+DEX jest refundowany w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”).

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono również porównanie ocenianej interwencji ze schematem daratumumab+bortezomib+deksametazon (DAR+BOR+DEX). Jest to terapia dostępna obecnie w ramach programu lekowego B.54, a jedna z jej składowych – daratumumab – jest podobnie jak izatuksymab przeciwciałem monoklonalnym (mAb) klasy immunoglobulin G1 przeciw antygenowi CD 38. Jednakże zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [1], nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie schematów ISA+POM+DEX oraz DAR+BOR+DEX. W związku z powyższym wykonane porównanie ma charakter naiwny (zestawienie wyników), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.

Schemat KAR+LEN+DEX stanowi odpowiedni komparator dla leczenia ISA+POM+DEX jedynie w bardzo wąskiej grupie pacjentów z RRMM, którzy kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych oraz ma na celu indukcję odpowiedzi, stanowi bowiem terapię pomostową do przeszczepu. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej, biorąc pod uwagę populacje analizowane w badaniach ICARIA-MM oraz ASPIRE i PX-171-006, przygotowanie zestawienia danych (ang. *naïve comparison*) ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX dla zbieżnej populacji, refundowanej obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego, nie jest możliwe do przeprowadzenia. W żadnym z badań (ICARIA-MM oraz ASPIRE i PX-171-006) nie uwzględniono danych dla subpopulacji pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych.

Biorąc pod uwagę dostępność dowodów naukowych, polską praktykę kliniczną determinowaną dostępnością do finansowanych przez płatnika publicznego opcji terapeutycznych oraz wskazania eksperta/ekspertów klinicznego, w analizie nie przeprowadzono porównań z innymi schematami leczenia.

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Sarclisa® przeprowadzono w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA), z wykorzystaniem modelu globalnego (*partitioned survival model*), który został dostosowany do warunków polskich. W modelu uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą



znaleźć się pacjenci z RRMM. Przyjęty w modelu ekonomicznym 20-letni horyzont czasowy, biorąc pod uwagę średni wyjściowy wiek pacjentów, a także przeżycie całkowite należy uznać za horyzont dożywności.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia z udziałem izatuzumabu będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia (substancje czynne, wizyty kontrolne, monitorowanie i diagnostyka) poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty substancji czynnych (interwencja, komparatory, schematy stosowane po progresji choroby), koszty hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty przetoczeń (płytki krwi i krwinki czerwone), koszty podania czynnika wzrostu kolonii granulocytów oraz koszty opieki paliatywnej.

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wszystkie wyniki przedstawiono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego Sarclisa®. Wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjęto na poziomie: 155 514 PLN/QALY.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [85] oraz zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [3].

## Wyniki analizy

### Porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX

Liczba zyskanych lat życia dla pacjentów leczonych schematem ISA+POM+DEX wynosi [REDACTED], a zyskanych lat życia skorygowanych o jakość [REDACTED]. Obie wartości są wyższe w porównaniu do chorych otrzymujących terapię POM+DEX [REDACTED]. Powyższe dane wskazują, że zastosowanie leczenia schematem ISA+POM+DEX pozwoli osiągnąć wydłużenie przeżycia całkowitego [REDACTED] oraz przeżycia skorygowanego o jakość [REDACTED].

Łączne koszty w horyzoncie dożywności, wynikające z zastosowania schematu ISA+POM+DEX wynoszą [REDACTED]. W przypadku komparatora koszty te kształtują się na poziomie [REDACTED].

W dożywności horyzoncie czasowym leczenie z udziałem produktu Sarclisa® wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość oraz wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do terapii skojarzonej pomalidomid + deksametazon:

- W wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi [REDACTED].
- W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi [REDACTED].

### Porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX

Liczba zyskanych lat życia dla pacjentów leczonych schematem ISA+POM+DEX wynosi [REDACTED], a zyskanych lat życia skorygowanych o jakość [REDACTED]. Obie wartości są wyższe w porównaniu do chorych otrzymujących terapię DAR+BOR+DEX [REDACTED]. Powyższe dane wskazują, że zastosowanie leczenia schematem ISA+POM+DEX pozwoli osiągnąć wydłużenie przeżycia całkowitego [REDACTED] oraz przeżycia skorygowanego o jakość [REDACTED].

Łączne koszty w horyzoncie dożywności, wynikające z zastosowania schematu ISA+POM+DEX wynoszą [REDACTED]. W przypadku komparatora koszty te kształtują się na poziomie [REDACTED].

W dożywności horyzoncie czasowym leczenie z udziałem produktu Sarclisa® wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość oraz wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do terapii skojarzonej daratumumab + bortezomib + deksametazon:

- W wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi [REDACTED].
- W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi [REDACTED].

### Wnioski końcowe

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

Finansowanie izatuksymabu z środków płatnika publicznego zapewniłoby dostęp do skutecznej terapii w grupie pacjentów opornych na leczenie inhibitorem proteasomów oraz lenalidomidem, tj. substancjami stosowanymi w warunkach polskich we wcześniejszych liniach leczenia. Obecnie, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi [64], preferowanymi terapiami leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy są schematy zawierające skojarzenie trzech leków. Brak finansowania z środków płatnika publicznego innowacyjnych opcji terapeutycznych oraz zapisy istniejącego programu lekowego powodują, że najczęściej stosowaną interwencją [REDACTED] w warunkach polskich pozostaje dwulekowe skojarzenie pomalidomidu z deksametazonem [REDACTED]. Refundacja produktu Sarclisa® będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne chorych na szpiczaka mnogiego w Polsce.

Szpiczak plazmocytozy (mnogi) posiada status choroby rzadkiej (ORPHA: 29073) [76]. Zgodnie z projektem Planu dla Chorób Rzadkich [82], w celu poprawy dostępu do skutecznych leków stosowanych w chorobach rzadkich, wskazane jest wprowadzenie do ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, nowej, specyficznej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla leków posiadających dopuszczenie do stosowania w chorobach rzadkich, która odzwierciedlałaby większą skłonność społeczeństwa do zapłaty za uzyskanie korzyści klinicznych w przypadku takich chorób. Efektywność kosztowa produktu leczniczego Sarclisa® (leku o udowodnionej skuteczności w terapii szpiczaka plazmocytozy) powinna być zatem rozpatrywana w kontekście wyższej od przyjętej obecnie wartości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.



## 1. ANALIZA EKONOMICZNA

### 1.1. Metodyka

#### 1.1.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Sarclisa® (izatuksymab), stosowanym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. relapsed refractory multiple myeloma, RRMM [REDACTED])

Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c Ustawy o refundacji [92] niniejsza analiza ekonomiczna stanowi załącznik w zakresie uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Sarclisa® 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 8 stycznia 2021 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 [85] (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 Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ISA+POM+DEX) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, [REDACTED]

[REDACTED], 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 efektywności klinicznej [48, 1]. 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)**

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego [81].

Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki:





- podawany w skojarzeniu z pomalidomidem powoduje zwiększenie lizy komórek szpiczaka mnogiego z ekspresją białka CD38 przez komórki efektorowe (ADCC) oraz w wyniku bezpośredniego uśmiercania komórek nowotworowych, w porównaniu z za stosowaniem samego izatuksymabu;
- w doświadczeniach na zwierzętach z użyciem modelu ks enoprzeszczepu ludzkiego szpiczaka mnogiego u myszy wykazano, że skojarzenie izatuksymabu z pomalidomidem powoduje zwiększenie aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z aktywnością izatuksymabu lub pomalidomidu w monoterapii.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim stosowanie produktu leczniczego Sarclisa® w monoterapii prowadziło do indukcji klonalności w obrębie receptora limfocytów T, co wskazuje na rozwój adaptacyjnej reakcji immunologicznej.

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [48].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia produkt leczniczy Sarclisa® nie jest refundowany [75].

### **Komparator (C)**

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

W ramach anlizy problemu decyzyjnego [48] zidentyfikowano trzy komparatory dla terapii izatuksymabem stosowanej w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem: leczenie skojarzone z udziałem pomalidomidu i deksametazonu (schemat POM+DEX), leczenie skojarzone z udziałem daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu (schemat DAR+BOR+DEX) oraz leczenie skojarzone z udziałem karfilzomibu, lenalidomidu i deksametazonu (schemat KAR+LEN+DEX).

Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, tj. randomizowanym badaniem z grupą kontrolną ICARIA-MM [10], istnieje możliwość przeprowadzenia bezpośredniego porównania wnioskowanego schematu ISA+POM+DEX z leczeniem skojarzonym z udziałem pomalidomidu i deksametazonu (schemat POM+DEX), które obecnie stanowi praktykę kliniczną w leczeniu nawrotnego i/lub opornego szpiczaka mnogiego w Polsce. Terapia POM+DEX zgodnie z polskimi wytycznymi leczenia szpiczaka mnogiego wskazywana jest jako schemat dla pacjentów opornych na bortezomib z opornym lub nawrotnym szpiczakiem mnogim [5] i jest refundowana w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotnego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” [75]. Leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem zostało wybrane jako główny komparator do dla ocenianej interwencji.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono również porównanie ocenianej interwencji ze schematem daratumumab + bortezomib + deksametazon (DAR+BOR+DEX). Jest to terapia finansowana z środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.54, a jedna z jej składowych – daratumumab – jest podobnie jak izatuksymab przeciwciałem monoklonalnym (mAb) klasy immunoglobulin G1 przeciw antygenowi CD 38. Jednakże zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [1], nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie (z wykorzystaniem wspólnego komparatora) schematów ISA+POM+DEX oraz DAR+BOR+DEX. W związku z powyższym wykonane porównanie ma charakter naiwny (zestawienie wyników), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.

Dostępna w ramach programu lekowego B.54 terapia skojarzona karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KAR+LEN+DEX) zgodnie z zapisami programu lekowego jest dedykowana wąskiej grupie pacjentów, przy czym niektóre kryteria włączenia do programu są rozłączne z kryteriami wnioskowanymi dla schematu ISA+POM+DEX [80, 81] (możliwość stosowania w drugiej linii; możliwość stosowania po protokole zawierającym tylko lek immunomodulujący (bez bortezomibu), w tym talidomid). Schemat KAR+LEN+DEX stanowi odpowiedni komparator dla leczenia ISA+POM+DEX jedynie w bardzo wąskiej grupie pacjentów z RRMM, którzy kwalifikują



się do przeszczepu komórek macierzystych oraz ma na celu indukcję odpowiedzi, stanowi bowiem terapię pomostową do przeszczepu. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [1], biorąc pod uwagę populacje analizowane w badaniach ICARIA- MM oraz ASPIRE i PX-171-006, przygotowanie zestawienia danych (ang. *naïve comparison*) ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX dla zbieżnej populacji, refundowanej obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego, nie jest możliwe do przeprowadzenia. W żadnym z badań (ICARIA- MM oraz ASPIRE i PX-171-006) nie uwzględniono danych dla subpopulacji pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych.

Biorąc pod uwagę dostępność dowodów naukowych, polską praktykę kliniczną determinowaną dostępnością do finansowanych przez płatnika publicznego opcji terapeutycznych oraz wskazania ekspertów klinicznych, w analizie nie przeprowadzono porównań z innymi schematami leczenia.

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [48].

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

W oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [1] w niniejszej analizie, jako punkty istotne klinicznie możliwe do ujęcia w modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono:

- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS);
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).

Przyjętą w analizie miarą wyników zdrowotnych były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life-Years*) oraz lata życia (ang. *Life Years*, LY).

### **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 z przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [48] oraz wyniki analizy klinicznej [1], z wykorzystaniem globalnego modelu ekonomicznego udostępnionego przez Wnioskodawcę [18]. Model ten został dostosowany tak, aby odpowiadał polskiej praktyce klinicznej i warunkom ekonomicznym. W analizie problemu decyzyjnego oraz analizie klinicznej [48, 1] opisano aktualną polską praktykę kliniczną leczenia chorych w przedmiotowym wskazaniu oraz przedstawiono wybór technologii alternatywnych dla terapii ISA+POM+DEX, uwzględnionych w raporcie HTA, a także zaprezentowano dowody naukowe w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa izatuksymabu oraz technologii alternatywnych.

### **1.1.4. Perspektywa**

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [85] 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, podania leków czy monitorowania pokrywa płatnik publiczny.

W interwencjach uwzględnionych w analizie substancje czynne są (lub będą po uzyskaniu finansowania z środków płatnika publicznego) wydawane bezpłatnie w ramach programu lekowego (izatuksymab, pomalidomid, daratumumab) lub w ramach katalogu chemioterapii (bortezomib) [81, 75]. Jedynie deksametazon znajduje się na liście leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym i jest dostępny z odpłatnością ryczałtową ponoszoną przez pacjenta. [75] (patrz Załącznik 2.2)

Pacjent ponosi nieznaczne koszty terapii deksametazonem we wszystkich rozpatrywanych w analizie schematach leczenia, co potwierdza zasadność pominięcia perspektywy wspólnej i uwzględnienie w analizie jedynie perspektywy płatnika publicznego. Podejście takie przyjęte w analizie ekonomicznej oceniającej opłacalność innego schematu stosowanego w leczeniu szpiczaka mnogiego zostało zaakceptowane przez AOTMiT (Analiza weryfikacyjna dla leku Kyprolis (karfilzomib) [9]).

Również całkowite koszty innych elementów premedykacji stosowanej przed wlewem produktu Sarclisa® w celu zmniejszenia ryzyka i nasilenia reakcji związanych z wlewem dożylnym [16] są niewielkie z perspektywy pacjenta i mogą zostać uznane za pomijalne w porównaniu do całkowitych kosztów z perspektywy płatnika publicznego oszacowanych w analizie. Zestawienie kosztów premedykacji zostało za prezentowane w Załączniku 2.2.

#### 1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto 20-letni horyzont czasowy. Należy zauważyć, że z dużym prawdopodobieństwem przyjęty horyzont będzie odpowiadał horyzontowi dożywności. [REDACTED]

Wybrany horyzont czasowy jest tożsamy dla interwencji i komparatora oraz dla kosztów i wyników zdrowotnych. Powyższe założenie jest zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [85] oraz z *Wytocznymi 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* [85] oraz z *Wytocznymi AOTMiT* [3].

#### 1.1.7. Technika analityczna

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [85] 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 włączonego do analizy efektywności klinicznej badania klinicznego ICARIA-MM wskazują, że terapia z udziałem izatuksymabu wiąże się z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w stosunku do obecnej praktyki klinicznej [REDACTED].

Terapia ISA+POM+DEX powoduje zatem poprawę jakości życia pacjentów, którzy dłużej pozostaną w stanie klinicznym bez progresji. Uzyskane wartości PFS istotnie wpływają na generowane w 20-letnim horyzoncie efekty zdrowotne wyrażone jako QALY tj. lata życia skorygowane o jakość. Dlatego analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów.

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny ws. półczynnika 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 ISA+POM+DEX 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 progu 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, 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 5000 symulacji, przy czym w każdej symulacji losowana była wartość każdego parametru, dla którego zdefiniowano rozkład prawdopodobieństwa.

## 1.2. Model decyzyjny

### 1.2.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności leczenia szpiczaka mnogiego izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ISA+POM+DEX) wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę korporacyjny model decyzyjny. Jest to model typu PSM (ang. *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. Uwzględnione stany zdrowotne zostały zdefiniowane na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS), czasu do przerwania leczenia (TTD) oraz przeżycia całkowitego (OS).

Modele typu *partitioned survival model* są standardowo stosowane w chorobach onkologicznych, w tym w nawrotowym lub opornym szpiczaku mnogim (por. dokumentację przedłożoną do NICE [68, 69] oraz AOTMiT dla schematów KAR+LEN+DEX [56], DAR+BOR+DEX [35], KAR+DEX [42], IXA+LEN+DEX [43]).



Technika modelowania została wykorzystana w celu ekstrapolacji danych o skuteczności klinicznej, co z kolei pozwoliło na uzyskanie wyników dotyczących ostatecznych punktów końcowych (śmiertelność i uzyskane lata życia). W modelu zastosowanym w analizie wykorzystane zostały wyniki międzynarodowych badań klinicznych oraz dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym. Wykorzystanie międzynarodowych danych klinicznych było możliwe, ponieważ w przeciwieństwie do danych ekonomicznych, wyniki badań klinicznych w przypadku większości chorób nie są uważane za specyficzne dla danego kraju.

Oszacowania przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu trwania leczenia dla schematów ISA+POM+DEX i POM+DEX oparto na danych z badania ICARIA-MM. Wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu również oszacowano w oparciu o wyniki badania ICARIA-MM.

Dla każdego rozważanego schematu leczenia, w przyjętym horyzoncie analizy, model oblicza oczekiwane koszty związane z leczeniem szpiczaka mnogiego, oczekiwaną długość życia (lata życia; ang. life years; LY) oraz lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Years, QALY), przedstawione zarówno w postaci zdyskontowanej, jak i niezdykontowanej. Podstawowym wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) zdefiniowany jako stosunek różnicy kosztów do różnicy QALY dla ISA+POM+DEX i rozpatrywanych komparatorów.

Wykorzystanie w obliczeniach krzywej czasu do zaprzestania leczenia, spowodowało, że w modelu faktycznie wyodrębnić można cztery stany zdrowotne:

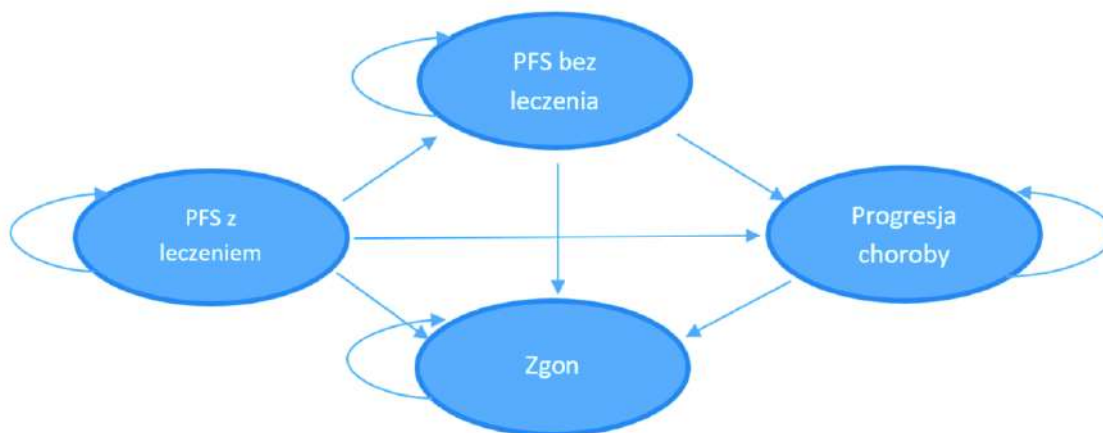
- „Przeżycie bez progresji, na leczeniu” (ang. *Progression-free survival on treatment*),
- „Przeżycie bez progresji, bez leczenia” (ang. *Progression-free survival off treatment*),
- „Progresja choroby” (ang. *Post-progression disease*),
- „Zgon” (ang. *Dead*).

Odsetek pacjentów przebywających w danym momencie w stanie „Przeżycie bez progresji, na leczeniu” został wyznaczony wprost z krzywych przeżycia bez progresji na leczeniu (PFS *on-treatment*). Odsetek pacjentów przebywających w danym momencie w stanie „Przeżycie bez progresji, bez leczenia” został wyznaczony jako różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów bez progresji (na podstawie krzywej PFS) oraz odsetkiem pacjentów bez progresji otrzymujących leczenie (na podstawie krzywej PFS *on-treatment*). Odsetek pacjentów przebywających w danym punkcie czasowym w stanie „Zgon” został wyznaczony bezpośrednio w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS). Odsetek pacjentów przebywających w danym momencie w stanie „Progresja choroby” został wyznaczony jako różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów żyjących ogółem, a odsetkiem pacjentów żyjących, bez progresji choroby w danym punkcie czasowym.

„Przeżycie bez progresji, na leczeniu” jest stanem wyjściowym. W kolejnych cyklach modelu pacjenci albo pozostają we wspomnianym stanie zdrowia albo przechodzą do pozostałych w wyniku zaprzestania leczenia („przeżycie bez progresji, bez leczenia”), wystąpienia progresji („progresja choroby”) lub zgonu („zgon”). W stanie „przeżycie bez progresji, bez leczenia” pacjenci pozostają do wystąpienia progresji lub zgonu (nie jest możliwe przejście z powrotem do stanu „przeżycie bez progresji, na leczeniu”). Z kolei w stanie „progresja choroby” pacjenci pozostają aż do wystąpienia zgonu (nie jest możliwe przejście z powrotem do stanu bez progresji). „Zgon” jest stanem absorbującym, w którym pacjenci pozostają do końca horyzontu czasowego analizy.

Schemat modelu wraz z możliwymi przejściami został przedstawiony na poniższym rysunku:

Rysunek 1. Schemat modelu



W modelu założono, że prawdopodobieństwo śmierci w dowolnym cyklu wynikające z rozkładu opisującego przeżycie całkowite nie może być mniejsze, niż w populacji ogólnej. W związku z powyższym dla każdego cyklu modelu porównano prawdopodobieństwo zgonu wynikające z przebiegu krzywej OS z prawdopodobieństwem dla populacji ogólnej, a następnie wyższą z tych wartości uwzględniano w 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. Użytkownik 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.

### 1.2.2. Główne założenia modelu

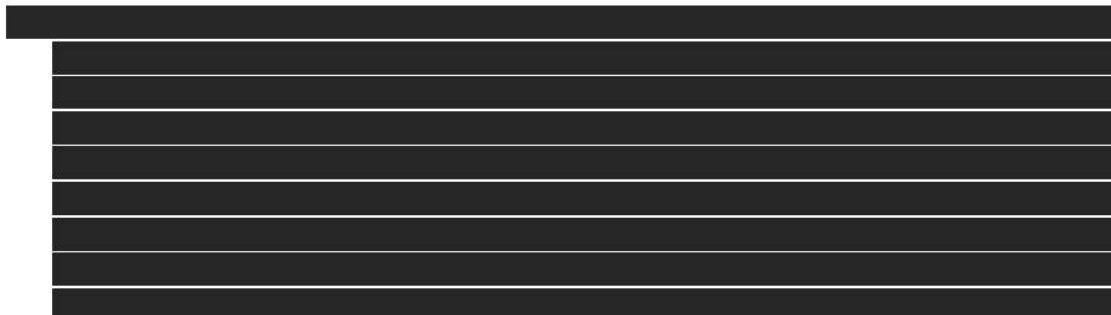
Poniżej podsumowano podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- 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, a także wybór komparatorów zgodnych z polską praktyką kliniczną. Model dostosowano do zapisów proponowanego programu lekowego z udziałem izatuksymabu (kryteria włączenia i wyłączenia z programu).
- Porównanie schematów ISA+POM+DEX i POM+DEX przeprowadzono na podstawie wyników randomizowanej próby klinicznej ICARIA-MM. Jest to badanie *head to head*, bezpośrednio porównujące oceniane technologie medyczne, będące źródłem danych o skuteczności (OS, PFS), bezpieczeństwie (występowanie zdarzeń niepożądanych) oraz zużyciu zasobów (TTD).
- Porównanie schematów ISA+POM+DEX i DAR+BOR+DEX jest porównaniem o charakterze naiwnym, tj. przeprowadzonym w postaci zestawienia danych z odrębnych badań (ICARIA-MM oraz CASTOR), ze

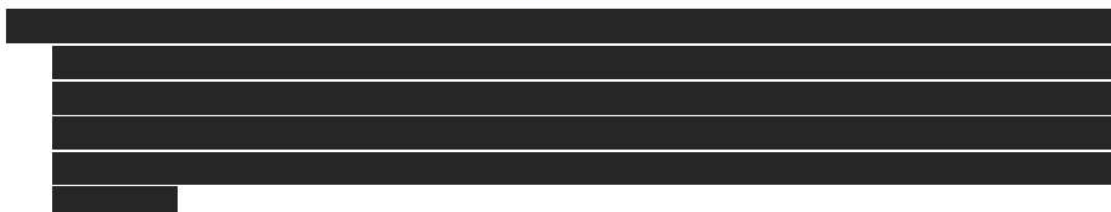


względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego [1] rozpatrywanych technologii medycznych.

- W ramach porównania ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX dane o przeżyciu wolnym od progresji w ramieniu komparatora zaczerpnięto z publikacji Mateos 2020 [57] (badanie CASTOR), opierając się na wynikach dla podgrupy pacjentów, którzy byli oporni na leczenie lenalidomidem.



- Dane dotyczące użyteczności zaczerpnięto z badania ICARIA-MM (zgodnie z modelem korporacyjnym).
- Przyjęto, że jakość życia pacjentów w stanie bez progresji choroby jest wyższa niż w stanie z progresją.
- Dla porównania ISA+POM+DEX vs POM+DEX przyjęto, że wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia został uwzględniony w użytecznościach przypisanych do stanu bez progresji choroby.
- W ramach porównania ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX przyjęto, że użyteczności w stanach zdrowotnych modelu dla obu interwencji są równe, jednak przeprowadzono korektę wartości użyteczności komparator vs interwencja w celu porównania wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia, użyteczności skorygowano o różnice między ISA+POM+DEX a DAR+BOR+DEX pod względem częstości występowania, czasu trwania i spadku wartości użyteczności związanej ze zdarzeniami niepożądanymi.
- Dla porównania ISA+POM+DEX vs POM+DEX wykorzystano osiem modeli statystycznych w celu określenia przeżycia wolnego od progresji, całkowitego czasu przeżycia oraz czasu do dyskontynuacji leczenia w modelu (parametryczne krzywe przeżycia oraz krzywe sklejone): wykładniczy, Weibulla, Gomperta, log-normalny, log-logistyczny, uogólniony Gamma, uogólniony F oraz ograniczona funkcja sklejona stopnia trzeciego (*restricted cubic spline*). [Redacted] Zastosowane rozkłady wybrano ze względu na najlepsze dopasowanie zgodnie z kryterium BIC, a także wynik wizualnej oceny dopasowania do źródłowych krzywych Kaplanana-Meiera z badania klinicznego.



- Z uwagi na przewlekły charakter szpiczaka przyjęto 20-letni horyzont czasowy, który zgodnie z wynikami modelu dla przeżycia całkowitego pacjentów należy uznać za dożywotni.
- W modelu zaimplementowano 1-tygodniowe cykle, jako dostatecznie krótkie, aby odzwierciedlić różnice w dawkowaniu poszczególnych schematów oraz w efektach klinicznych. Biorąc pod uwagę relatywnie krótki cykl modelu, odstąpiono od zastosowania korekty połowy cyklu.

- W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty leków (produkt leczniczy Sarclisa®, pozostałe substancje czynne wchodzące w skład interwencji oraz komparatorów, leki stosowane po progresji choroby), koszty hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty przetoczeń (płytki krwi i krwinki czerwone), koszty podania czynnika wzrostu kolonii granulocytów oraz koszty opieki paliatywnej.
- Wystąpienie zdarzenia, jakim jest śmierć pacjenta przyjęto w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego. Krzywe OS z badania ICARIA-MM zawierały wszystkie możliwe przypadki śmierci, zarówno śmierć będącą następstwem choroby jak i innej przyczyny.

### 1.2.3. Walidacja modelu

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. Metodologię oraz wyniki przeprowadzonego przeglądu przedstawiono w rozdziale 2.3.1.

## 1.3. Parametry modelu

### 1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Charakterystykę wyjściową populacji w modelu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Wiek początkowy pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek mężczyzn	[REDACTED]	[REDACTED]
Waga	[REDACTED]	[REDACTED]
Powierzchnia ciała	[REDACTED]	[REDACTED]

### 1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

#### 1.3.2.1. Porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX

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



Oszacowania krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia wolnego od progresji choroby na leczeniu (PFS *on-treatment*), czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) oraz przeżycia całkowitego (OS) dla ISA+POM+DEX i POM+DEX uzyskano poprzez dopasowanie parametrycznych rozkładów przeżycia do krzywych Kaplan-Meiera z badania ICARIA-MM, przy użyciu pakietu R *Flexsurv* [44]. Uwzględniono następujące rozkłady parametryczne:

- wykładniczy,
- Weibulla,
- Gompertza,
- log-normalny,
- log-logistyczny,
- uogólniony Gamma,
- uogólniony F,
- ograniczona funkcja sklejana stopnia trzeciego (*restricted cubic spline, RCS*).

Dla rozkładów RCS oszacowano rozkłady Weibulla, log-logistyczny i log-normalny. Rozkłady RCS wykorzystywały pojedynczy węzeł (wyznaczony w oparciu o medianę liczby zdarzeń) oraz dwa węzły graniczne (oparte na minimalnych i maksymalnych czasach zdarzeń).

Rozkłady przyjęte w modelu wybrano na podstawie statystyk dopasowania, wizualnej oceny rozkładów przeżycia, funkcji hazardu, wartości i zmian hazardu względnego interwencja vs komparator w kolejnych jednostkach czasu, wykresów diagnostycznych, a także wiarygodności klinicznej.

Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayesian information criterion, BIC*) zostało użyte jako główna miara dopasowania statystycznego, ponieważ statystyka ta preferuje rozkłady z niższą liczbą parametrów (w stosunku do innych kryteriów, takich jak AIC).

Rozkłady przeżycia oszacowano przy użyciu dwóch alternatywnych podejść do parametryzacji wpływu leczenia na czasy przeżycia:

- Modele „restricted” (R), w których jedynie pojedynczy parametr rozkładu przeżycia może różnić się między interwencjami,
- Modele „unrestricted” (U), w których wszystkie parametry rozkładu przeżycia mogą różnić się między interwencjami.

Przy pierwszym podejściu (modele *restricted*) efekt leczenia jest ograniczony do pojedynczego parametru rozkładu (np. parametr skali rozkładu Weibulla), a prognozy przeżycia są zgodne z założeniem proporcjonalnego hazardu, *accelerated failure time* lub z innym jednoczynnikowym modelem efektu leczenia, w zależności od przyjętego rozkładu (Gompertz jest modelem proporcjonalnego hazardu, rozkłady lognormalny i log-logistyczny to modele *accelerated failure time*, a wykładniczy i Weibull to modele proporcjonalnego hazardu i *accelerated failure time*). Drugie podejście (modele *unrestricted*) nie nakłada takich ograniczeń na parametry rozkładów, ani nie zakłada charakteru efektu leczenia w ramach klasy rozkładów. Jeśli nie wystąpiły uzasadnione okoliczności (dla krzywych PFS, PFS *on-treatment* oraz TTD), nie uwzględniono zastosowania dwóch różnych typów rozkładu przeżycia dla dwóch ramion leczenia (ISA+POM+DEX oraz POM+DEX), zgodnie z zaleceniami NICE [52].

#### 1.3.2.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W celu oszacowania przeżycia wolnego od progresji choroby przeprowadzono standardowe dopasowywanie krzywych parametrycznych PFS z wykorzystaniem danych z badania ICARIA-MM w celu modelowania i ekstrapolacji przeżycia w dłuższym okresie czasu. [REDACTED]





#### 1.3.2.1.2. Przeżycie wolne od progresji choroby z leczeniem (PFS *on-treatment*)

W celu oszacowania przeżycia wolnego od progresji choroby na leczeniu aktywnym przeprowadzono standardowe dopasowywanie krzywych parametrycznych PFS *on-treatment* z wykorzystaniem danych z badania ICARIA-MM w celu modelowania i ekstrapolacji przeżycia w dłuższym okresie czasu. [redacted]

[redacted]







#### 1.3.2.1.3. Czas do dyskontynuacji leczenia (TTD)

W celu oszacowania czasu do dyskontynuacji leczenia przeprowadzono standardowe dopasowywanie krzywych parametrycznych TTD z wykorzystaniem danych z badania ICARIA-MM w celu modelowania i ekstrapolacji przeżycia w dłuższym okresie czasu.









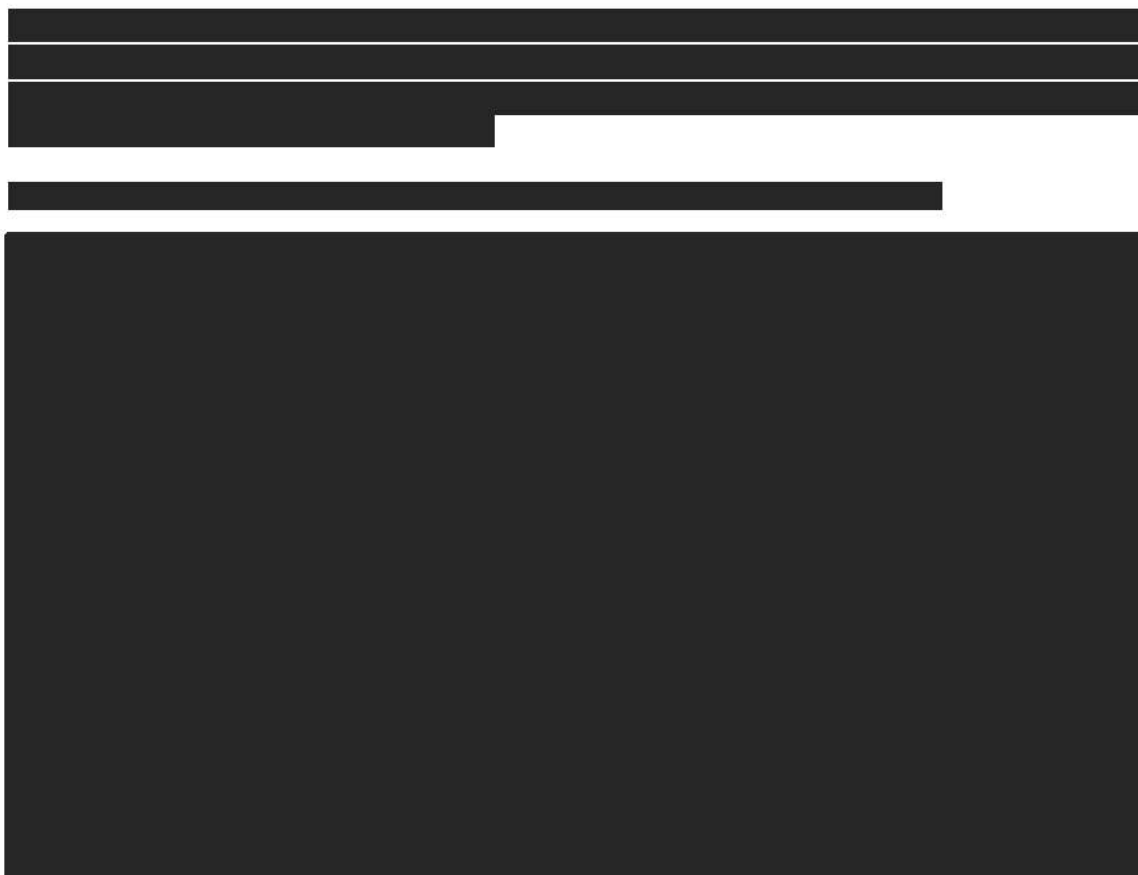
#### 1.3.2.1.4. Przeżycie całkowite (OS)

W celu oszacowania przeżycia całkowitego przeprowadzono standardowe dopasowywanie krzywych parametrycznych OS z wykorzystaniem danych z badania ICARIA-MM w celu modelowania i ekstrapolacji przeżycia w dłuższym okresie czasu. Poniżej za prezentowano źródłowe krzywe Kaplana-Meiera (KM).









Przeprowadzono również walidację wyboru krzywej w oparciu o wyniki opublikowanych badań, w których raportowano przeżycie całkowite pacjentów z RRMM leczonych schematem POM+DEX. Krótka charakterystyka wykorzystanych prób klinicznych została za prezentowana w tabeli poniżej:

**Tabela 6. Charakterystyka badań prezentujących wyniki dla przeżycia całkowitego dla schematu POM+DEX**

Publikacja	Charakterystyka	Liczba pacjentów włączonych	Mediana wcześniejszych linii leczenia	Interwencja	Liczba pacjentów (ramię interwencji)	Mediana PFS [miesiące]	Mediana OS [miesiące]
Richardson 2014 [84]	Badanie MM-02 (RCT fazy II)	221	5	POM+DEX (niskie dawki)	113	4,2	16,5
				POM+DEX (wysokie dawki)	108	2,7	15,6
San Miguel 2013 [59]	Badanie MM-03 (RCT fazy III)	455	5	POM+DEX (niskie dawki)	302	4,0	12,7
				POM+DEX (wysokie dawki)	153	1,9	8,9
Dimopoulos 2016 [20]	Badanie MM-10 (RCT fazy IIIb, jednoramienne)	683	5	POM+DEX	683	4,6	11,9



Publikacja	Charakterystyka	Liczba pacjentów włączonych	Mediana wcześniejszych linii leczenia	Interwencja	Liczba pacjentów (ramię interwencji)	Mediana PFS [miesiące]	Mediana OS [miesiące]
Ailawadhi 2016 [7]	Wielokohortowe badanie testujące różne wielkości dawek POM+DEX	345	6	POM (2 mg)+DEX [oporni na leczenie LEN i BOR]	35	6,3	14,7
			6	POM (4 mg)+DEX [oporni na leczenie LEN i BOR]	35	3,5	9,2
Macioccia 2017 [55]	Badanie retrospektywne : pacjenci leczeni POM w 5 ośrodkach w Wielkiej Brytanii (2013-2016)	85	3	POM+DEX	70	5,2	13,7
Kastritis 2019 [50]	Badanie retrospektywne : pacjenci leczeni POM (Ateny)	147	3	POM+DEX	147	5,0	12,1
Parisi 2019 [79]	Badanie retrospektywne : włoscy pacjenci z badań MM-1010 lub MM-015	76	4	POM+DEX	22	49,6% [18. miesiąc]	57,3% [18. miesiąc]
Gueneau 2018 [31]	Badanie retrospektywne : pacjenci leczeni POM (Francja, 1 ośrodek)	Brak danych	2-3	POM+DEX	63	Brak danych	30,5
Charlinski 2018 [17]	Badanie retrospektywne : pacjenci leczeni POM w 12 ośrodkach polskich (2014-2017)	50	4	POM+DEX	50	10,0	14,0
Matsumura-Kimoto 2018 [58]	Badanie retrospektywne : pacjenci leczeni POM w Japonii (2015-2016)	108	4	POM+DEX	108	4,4 (TTP; 47 pacjentów)	53% po 12 miesiącach
Dimopoulos 2018 [19]	Badanie ELOQUENT 3 (RCT fazy III)	117	3	POM+DEX	57	4,7	Nie osiągnięto

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

#### 1.3.2.2. Porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [1], nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie (z wykorzystaniem wspólnego komparatora) schematów ISA+POM+DEX oraz DAR+BOR+DEX. W związku z powyższym przeprowadzone porównanie ma charakter naiwny (zestawienie wyników), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.

Skuteczność schematu DAR+BOR+DEX w RRMM została zbadana w próbie klinicznej CASTOR [78], jednak charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do tego badania posiada istotne rozbieżności względem charakterystyki populacji docelowej dla schematu ISA+POM+DEX. Do badania CASTOR [78] włączono chorych, którzy wcześniej otrzymali jedną lub więcej linii leczenia (w tym, w ramieniu DAR+BOR+DEX: jedną linię 48,6%, dwie linie 27,9%, trzy linie 14,7% oraz więcej niż trzy linie 8,8%), [REDACTED]

Kolejnym istotnym czynnikiem różniącym populacje włączone do badań ICARIA-MM oraz CASTOR [78] jest status oporności na lenalidomid. [REDACTED]

[REDACTED] Różnica ta wpływa w większym stopniu na rokowanie w obu porównywanych grupach, niż niezgodności w otrzymanych wcześniej liniach leczenia.

W publikacji Mateos 2020 [57] zaprezentowano wyniki badania CASTOR dla podgrupy pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem, w postaci krzywej PFS. Dane te przyjęto w bieżącej analizie jako opisujące skuteczność schematu DAR+BOR+DEX, [REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 1.3.2.2.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

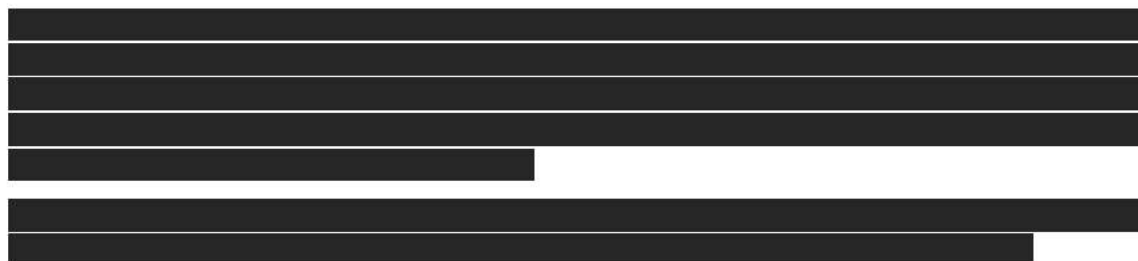
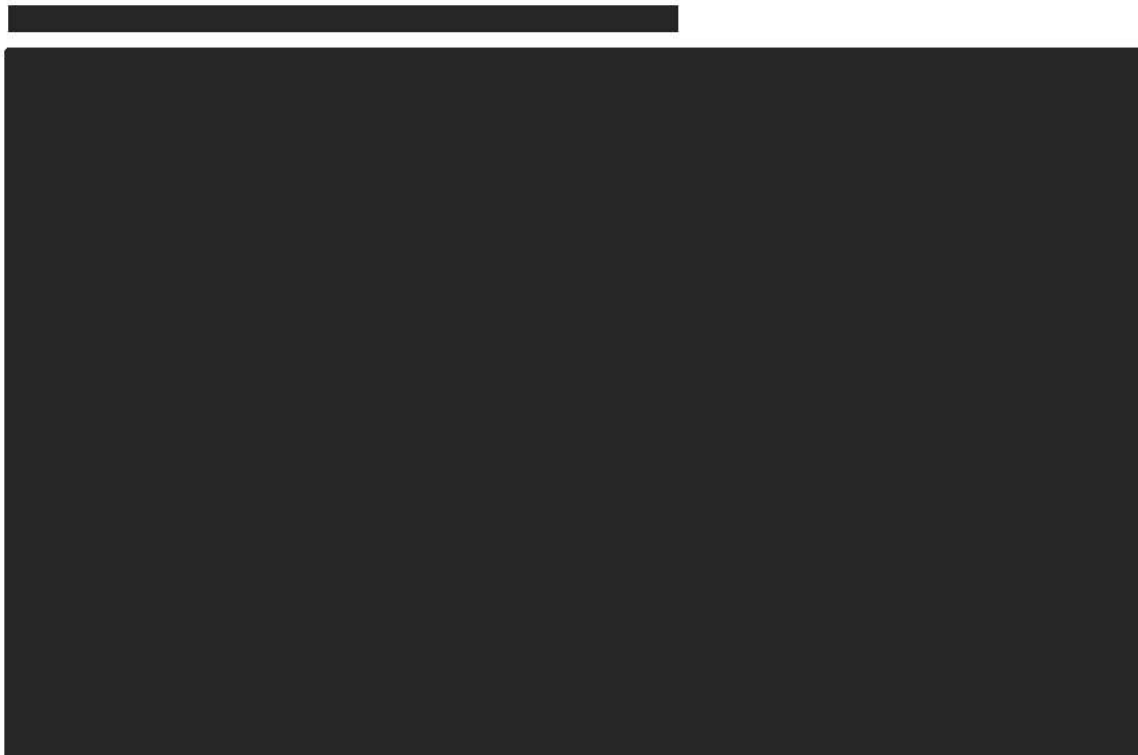
[Redacted text block]

#### 1.3.2.2.2. Przeżycie wolne od progresji choroby z leczeniem (PFS *on-treatment*). Czas do dyskontynuacji leczenia (TTD)

Ponieważ dane o przeżyciu wolnym od progresji choroby na leczeniu oraz czasie do dyskontynuacji leczenia nie były dostępne dla komparatora (brak krzywych Kaplana-Meiera),

#### 1.3.2.2.3. Przeżycie całkowite (OS)

Istnieją opublikowane dowody naukowe wskazujące, że PFS jest wiarygodnym predyktorem OS w szpiczaku mnogim. W publikacji Felix 2013 [24] analizowano wyniki z 135 badań klinicznych, obejmujących 230 ramion oraz 22 696 pacjentów, otrzymując zależność, zgodnie z którą każdemu raportowanemu dodatkowemu miesiącowi mediany punktu końcowego zależnego od czasu, takiego jak przeżycie wolne od progresji, czas do progresji czy przeżycie wolne od zdarzeń odpowiadają 2,45 dodatkowe miesiące mediany przeżycia całkowitego (95% CI: 1,71-3,20).



Estymacja krzywej przeżycia całkowitego wychodząc od mediany PFS z wykorzystaniem wyników publikacji Felix 2013 [24] została przeprowadzona również w opublikowanych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność daratumumabu w terapii szpiczaka mnogiego w USA [13, 103].

### 1.3.3. Zdarzenia niepożądane

Model uwzględnia wpływ zdarzeń niepożądanych na koszty i jakość życia związaną ze zdrowiem. Uwzględniono tylko zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) stopnia 3. lub wyższego, występujące z częstością 5% lub więcej w ramieniu którejkolwiek z interwencji (jako te, które mają największy wpływ na obniżenie jakości życia pacjentów oraz na wzrost kosztów leczenia szpiczaka mnogiego). Zdarzenia niepożądane niespełniające tego kryterium prawdopodobnie nie będą miały istotnego wpływu na efektywność kosztową ocenianych technologii medycznych (niewielki odsetek pacjentów przekłada się na niskie koszty całkowite leczenia takich zdarzeń).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla schematów ISA+POM+DEX i POM+DEX zaczerpnięto z badania ICARIA-MM (opublikowane dane w raportach EMA [23] oraz NICE [66], a także publikacja źródłowa Attal 2019 [10]), natomiast dla schematu DAR+BOR+DEX z badania CASTOR (publikacja Mateos 2020 [57]). W tabeli poniżej przedstawiono występujące w modelu częstości zdarzeń niepożądanych.



Tabela 8. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym

Zdarzenie niepożądane	ISA+POM+DEX	POM+DEX	DAR+BOR+DEX
Anemia	3,3%	0,7%	15,6%
Gorączka neutropeniczna	11,8%	2,0%	0,0%
Neutropenia	46,1%	32,2%	13,6%
Zapalenie płuc	16,4%	15,4%	10,3%
Trombocytopenia	11,8%	12,1%	46,1%
Limfopenia	0,0%*	0,0%*	9,9%
Nadciśnienie	1,3%	2,0%	6,6%

\* nie raportowano danych dla tego zdarzenia niepożądanego

### 1.3.4. Użyteczności

W analizie ekonomicznej użyteczności oszacowano bezpośrednio na podstawie wyników badania ICARIA-MM (dane nieopublikowane [77]), co umożliwiło w wiarygodny sposób uwzględnić wpływ efektów związanych z leczeniem ISA+POM+DEX oraz POM+DEX na jakość życia pacjentów. Dodatkowo przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności w szpiczaku mnogim, którego założenia i wyniki zostały przedstawione w Załączniku 2.1.

[Redacted content]

Użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowotnych modelu zaprezentowano w tabeli poniżej:

Tabela 9. Wartości użyteczności EQ-5D-5L dla stanów zdrowia [Redacted]

Stan	Wartość użyteczności	SE	95% CI
Przeżycie bez progresji choroby: ISA+POM+DEX	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Przeżycie bez progresji choroby: POM+DEX	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Progresja choroby, na leczeniu	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Progresja choroby, bez leczenia aktywnego	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Końcowy spadek użyteczności (12 tygodni przed zgonem)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ponieważ badanie ICARIA-MM nie dostarcza informacji na temat użyteczności dla pacjentów stosujących terapię DAR+BOR+DEX, założono, że dla poszczególnych stanów zdrowotnych są one tożsame z wartościami użyteczności dla terapii ISA+POM+DEX.

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto minimalne i maksymalne wartości użyteczności, wyznaczone przez 95% przedziały ufności, a także użyteczności wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. Rozpatrywano także przyjęcie różnych użyteczności w stanach bez progresji choroby: na leczeniu oraz bez leczenia aktywnego w opraciu o dane z badania ICARIA-MM (należy jednak zaznaczyć, że w tym wariantcie użyteczności dla stanu bez progresji i leczenia aktywnego na ramieniu interwencji są niższe niż w stanie z progresją choroby, co wydaje się mało prawdopodobne).

Tabela 10. Wartości użyteczności EQ-5D-3L dla stanów zdrowia

Stan	Wartość użyteczności
Przeżycie bez progresji choroby: ISA+POM+DEX	
Przeżycie bez progresji choroby: POM+DEX	
Progresja choroby, na leczeniu	
Progresja choroby, bez leczenia aktywnego	
Końcowy spadek użyteczności (12 tygodni przed zgonem)	

Dla pacjentów otrzymujących terapię ISA+POM+DEX oraz POM+DEX założono, że średnie wartości użyteczności w stanie przeżycia wolnego od progresji wygenerowane na podstawie danych z badania ICARIA-MM odzwierciedlają wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia. W przypadku terapii DAR+BOR+DEX, w celu porównania wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia, użyteczności skorygowano o różnice między ISA+POM+DEX a DAR+BOR+DEX pod względem częstości występowania, czasu trwania i spadku wartości użyteczności związanej ze zdarzeniami niepożądanymi. Różnica lat życia skorygowanych o jakość spowodowana przez różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych została wyznaczona jako suma iloczynów:

1. Szacunkowej różnicy prawdopodobieństw wystąpienia każdego zdarzenia niepożądanego dla obu terapii;
2. Odpowiadającej danemu zdarzeniu niepożądanemu wartości użyteczności;
3. Oczekiwanego czasu trwania każdego zdarzenia niepożądanego.

Szacunkowe wartości spadku użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$  oparto na wartościach podanych w materiałach dołączonych do wniosku refundacyjnego do Agencji NICE dla daratumumabu [67], a także innych opublikowanych źródłach [70, 11, 65]. Czas trwania spadku użyteczności oparto na założeniach z wniosku do NICE dla daratumumabu [67]. Wartości przyjęte w modelu przedstawiono w kolejnej tabeli:

Tabela 11. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$

Zdarzenie niepożądane	Spadek wartości użyteczności	Czas trwania [dni]	Źródło
Anemia	0,31	180	[67, 11, 65]
Gorączka neutropeniczna	0,39	28	[67, 70]

Neutropenia	0,15	28	[67, 11, 65]
Zapalenie płuc	0,19	7	[67, 11, 65]
Trombocytopenia	0,31	28	[67, 11, 65]
Limfopenia	0,07	28	[67]
Nadciśnienie	0,07*	0,01*	[67]

\* Dla nadciśnienia przyjęto spadek użyteczności i czas trwania zdarzenia jak dla niedociśnienia na podstawie [67]

Do modelu w wprowadzono również użyteczności w populacji ogólnej, wraz z przyjęciem założenia, że użyteczności oszacowane w oparciu o wyniki badania ICARIA-MM nie mogą przekroczyć wartości wyznaczonych dla populacji ogólnej. Umożliwiło to uwzględnienie w analizie spadku użyteczności związanego z wiekiem.

Użyteczności w populacji ogólnej, z podziałem na przedziały wiekowe i płeć zaczerpnięto z publikacji Golicki [27], w której wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-5L.

**Tabela 12. Wartości użyteczności w populacji ogólnej**

Grupa wiekowa (lata)	Wartość użyteczności	
	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,967	0,959
25-34	0,958	0,948
35-44	0,942	0,934
45-54	0,910	0,887
55-64	0,851	0,861
65-74	0,837	0,793
≥75	0,740	0,715

### 1.3.5. Śmiertelność w populacji ogólnej

Dane o śmiertelności w populacji ogólnej przyjęto na podstawie Tablic trwania życia publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny [26].

W modelu założono, że prawdopodobieństwo śmierci w dowolnym cyklu wynikające z rozkładu opisującego przeżycie całkowite nie może być niższe, niż w populacji ogólnej. W związku z powyższym dla każdego cyklu modelu porównano prawdopodobieństwo zgonu wynikające z przebiegu krzywej OS z prawdopodobieństwem dla populacji ogólnej, a następnie wyższą z tych wartości uwzględniano w modelu.

## 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 substancji czynnych (interwencja, komparatory, schematy stosowane po progresji choroby),
- koszty hospitalizacji związanych z podaniem leków,



- koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty przetoczeń (płytki krwi i krwinki czerwone),
- koszty podania czynnika wzrostu kolonii granulocytów,
- koszty opieki paliatywnej.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegóły oszacowania kosztów jednostkowych przyjętych w modelu.

#### 1.4.1. Koszt produktu leczniczego Sarclisa®

W analizie przyjęto, iż produkt leczniczy Sarclisa® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Sarclisa® w ramach programu lekowego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową [81].

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat wnioskowanych warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab).

Tabela 13. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab)

Element informacji o produkcie leczniczym / składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej	
Nazwa handlowa <sup>1</sup>	Sarclisa®	
Nazwa międzynarodowa <sup>1</sup>	izatuksymab	
Postać i dawka produktu leczniczego <sup>1</sup>	<u>Sarclisa® 100 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u>	<u>Sarclisa® 500 mg/25 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u>
Zawartość opakowania jednostkowego <sup>1</sup>	Sarclisa® 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Każda fiolka zawiera 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu	Sarclisa® 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Każda fiolka zawiera 500 mg izatuksymabu w 25 ml koncentratu
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe <sup>2</sup>	Nie zdefiniowane przez WHO	
Cena zbytu netto <sup>1</sup> [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%) [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]





Koszt refundacji/mg [PLN]	Źródło danych	Komentarz
		DGL) przez liczbę zrefundowanych mg (zgodnie ze sprawozdaniem NFZ) [18 458 869,51/ 139 834]
308,95-706,18	Postępowania przetargowe w szpitalach	Duży rozrzut danych wskazuje na istnienie instrumentu dzielenia ryzyka nie będącego prostym rabatem cenowym. Szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w rozdziale 2.1
463,43 (op. Imnovid, kaps. twarda, 4 mg)	Obwieszczenie MZ [75]	Oszacowano w oparciu o ceny nominalne; zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem ma miejsce <i>flat pricing</i> , tj. koszt wszystkich refundowanych opakowań jest równy
617,90 (op. Imnovid, kaps. twarda, 3 mg)		
926,86 (op. Imnovid, kaps. twarda, 2 mg)		
1853,71 (op. Imnovid, kaps. twarda, 1 mg)		
35,38	Komunikat DGL NFZ za okres 01-03.2019 [60]	Średni koszt/mg obliczono w oparciu o ostatnie dostępne komuniaty DGL NFZ (rok 2019) zawierające informacje o liczbie zrefundowanych opakowań. Biorąc pod uwagę niewielką kwotę refundacji pomalidomidu w tym okresie (początek finansowania z środków płatnika publicznego) wynik nie został uwzględniony w analizie.

W związku z wygaśnięciem wyłączności rynkowej pomalidomidu w sierpniu 2023 roku [22] należy spodziewać się wprowadzenia na rynek produktów generycznych po tym terminie i wpisania ich na listę leków refundowanych, co będzie wiązało się ze znacznym spadkiem kosztu jednostkowego substancji. W analizie przyjęto, że redukcja ceny pomalidomidu odbywać się będzie w analogiczny sposób jak to miało miejsce dla bortezomibu po zmianie kategorii dostępności refundacyjnej tej substancji z programu lekowego na chemioterapię (i pojawieniu się produktów generycznych). Bortezomib jest szeroko stosowany w tym samym obszarze terapeutycznym (szpiczak mnogi) i również początkowo był dostępny wyłącznie jako produkt innowacyjny, w ramach programu lekowego.

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Spadek cen bortezomibu oszacowano na podstawie komunikatów DGL NFZ (do grudnia 2017) [60] oraz komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [62] (od stycznia 2018). Zmiana kategorii dostępności refundacyjnej bortezomibu miała miejsce od września 2015 roku, bazowy koszt tej substancji czynnej (przed początkiem obniżek cen) przyjęto jako średnią kosztów jednostkowych z 6 miesięcy poprzedzających (998,07 PLN/mg). Redukcję kosztów bortezomibu związaną z wprowadzeniem produktów generycznych zaprezentowano w tabeli oraz na wykresie.

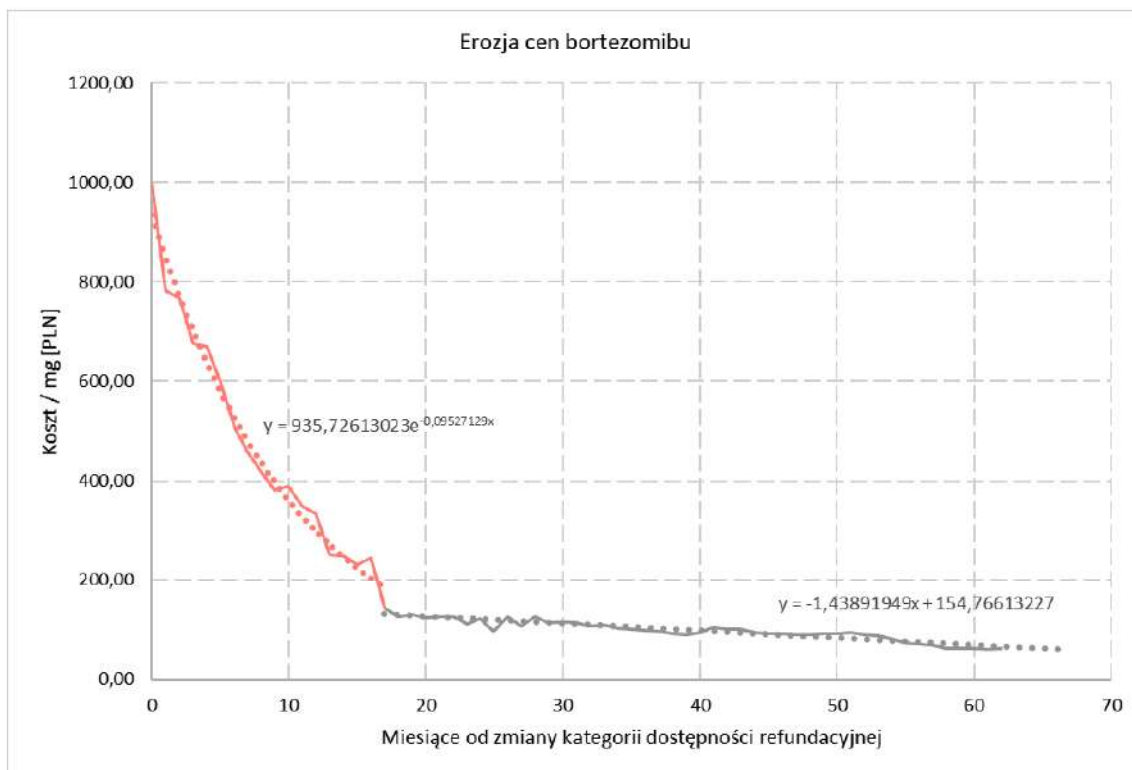


Tabela 15. Koszt jednostkowy bortezomibu

Miesiąc	Miesiąc	Koszt/mg [PLN]	% w stosunku do wartości wyjściowej
0	mar.15 - sie.15	998,07	100,0%
1	wrz.15	783,24	78,5%
2	paź.15	767,56	76,9%
3	lis.15	676,96	67,8%
4	gru.15	669,30	67,1%
5	sty.16	598,35	60,0%
6	lut.16	508,37	50,9%
7	mar.16	458,67	46,0%
8	kwi.16	419,21	42,0%
9	maj.16	381,18	38,2%
10	cze.16	389,32	39,0%
11	lip.16	349,85	35,1%
12	sie.16	334,94	33,6%
13	wrz.16	252,26	25,3%
14	paź.16	249,44	25,0%
15	lis.16	232,02	23,2%
16	gru.16	245,75	24,6%
17	sty.17	142,45	14,3%
18	lut.17	125,83	12,6%
19	mar.17	130,44	13,1%
20	kwi.17	123,25	12,3%
21	maj.17	126,20	12,6%
22	cze.17	126,18	12,6%
23	lip.17	111,18	11,1%
24	sie.17	121,81	12,2%
25	wrz.17	95,14	9,5%
26	paź.17	126,18	12,6%
27	lis.17	107,40	10,8%
28	gru.17	125,32	12,6%
29	sty.18	113,21	11,3%
30	lut.18	115,66	11,6%
31	mar.18	113,46	11,4%
32	kwi.18	107,08	10,7%
33	maj.18	107,99	10,8%
34	cze.18	101,76	10,2%
35	lip.18	99,51	10,0%
36	sie.18	97,70	9,8%
37	wrz.18	95,00	9,5%
38	paź.18	91,16	9,1%
39	lis.18	89,81	9,0%
40	gru.18	93,99	9,4%
41	sty.19	104,03	10,4%
42	lut.19	100,84	10,1%
43	mar.19	99,31	10,0%
44	kwi.19	94,43	9,5%

Miesiąc	Miesiąc	Koszt/mg [PLN]	% w stosunku do wartości wyjściowej
45	maj.19	92,54	9,3%
46	cze.19	91,30	9,1%
47	lip.19	88,64	8,9%
48	sie.19	88,63	8,9%
49	wrz.19	91,10	9,1%
50	paź.19	91,26	9,1%
51	lis.19	94,80	9,5%
52	gru.19	88,98	8,9%
53	sty.20	88,42	8,9%
54	lut.20	81,04	8,1%
55	mar.20	72,82	7,3%
56	kwi.20	71,28	7,1%
57	maj.20	68,74	6,9%
58	cze.20	61,99	6,2%
59	lip.20	62,55	6,3%
60	sie.20	62,52	6,3%
61	wrz.20	60,53	6,1%
62	paź.20	61,29	6,1%

Rysunek 15. Spadek kosztu bortezomibu w czasie w związku z dostępnością produktów generycznych



W analizie przyjęto, że [ ] koszt pomalidomidu zostanie skorygowany odsetkami oszacowanymi na podstawie kształtowania się kosztów bortezomibu. Do modelu wprowadzono wygładzone dane obliczone z wykorzystaniem dwóch linii trendu przedstawionych na powyższym wykresie, wyznaczonych w oparciu o dane zaprezentowane w poprzedniej tabeli. Dla kolejnych okresów

czasowych [redacted] przyjęto stałe wartości, równe ostatniej raportowanej przez Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [43] (61,29 PLN, tj. 6,1% wartości wyjściowej).

Bortezomib jest szeroko stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego, dlatego przyjęcie tej substancji czynnej jako podstawa do kalkulacji redukcji kosztu jednostkowego pomalidomidu jest uzasadnione, a uzyskane wyniki można uznać za wiarygodne.

### 1.4.3. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w schematach leczenia

W celu oszacowania realnych kosztów jednostkowych pozostałych substancji czynnych wchodzących w skład porównywanych schematów leczenia oraz substancji stosowanych w leczeniu po progresji choroby wykorzystano dostępne źródła danych kosztowych, takie jak:

- Komunikat DGL NFZ za rok 2019 [61],
- Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [62],
- Wyniki postępowań przetargowych w szpitalach,
- Sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2019 [90],
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia [75].

W przypadku daratumumabu i karfilzomibu uzyskano wysoką zgodność w wartości kosztu jednostkowego substancji oszacowanego w oparciu o różne postępowania przetargowe (szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w rozdziale 2.1). Analogiczne oszacowanie kosztu lenalidomidu nie było możliwe (uzyskano różne wartości w ramach zidentyfikowanych przetargów szpitalnych), dlatego dla lenalidomidu wykorzystano źródła danych takie jak przedstawione w poprzednim rozdziale dla pomalidomidu: Komunikat DGL NFZ za rok 2019 [61] (wartość refundacji) oraz Sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2019 [90] (liczba zrefundowanych mg). W przypadku bortezomibu, dostępnego w ramach kategorii refundacyjnej „chemioterapia”, istnieje duża liczba produktów generycznych, dlatego koszt jednostkowy przyjęto zgodnie z Komunikatem DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [62]. Podobne podejście zastosowano wobec bendamustyny i etopozydu. Deksametazon jest refundowany jako lek dostępny w aptece na receptę, dlatego koszt jednostkowy oszacowano w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2019 [90] (prezentujące dane o łącznej sprzedaży leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych na receptę w aptekach według kodów EAN), przy czym jako podstawę do kalkulacji przyjęto dane dla opakowań zawierających tabletki 20 mg lub 40 mg, biorąc pod uwagę dawkowanie w schematach stosowanych w szpiczaku mnogim. Koszt jednostkowy melfalanu przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ [75]. Talidomid nieobjęty finansowaniem w ramach listy leków refundowanych, jest dostępny w ramach importu docelowego. Koszt jednostkowy tej substancji przyjęto na podstawie załącznika nr 1t do Zarządzenia nr 206/2020/DGL Prezesa NFZ [99].



Tabela 16.1.4.3. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w schematach leczenia

Substancja czynna	Koszt refundacji/mg [PLN]	Źródło danych	Komentarz
Daratumumab	12,75	Postępowania przetargowe w szpitalach	Szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w rozdziale 2.1
Karfilzomib	59,34	Postępowania przetargowe w szpitalach	Szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w rozdziale 2.1
Lenalidomid	42,93	Sprawozdanie z działalności NFZ (2019) [90] + komunikat DGL NFZ za rok 2019 [61]	Prezentowaną wartość uzyskano dzieląc całkowity koszt refundacji w roku 2019 (uzyskany z komunikatu DGL) przez liczbę zrefundowanych mg (zgodnie ze sprawozdaniem NFZ) [202 762 547,82/ 4 723 200]
Bortezomib	61,29	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [62]	Wybór źródła danych podyktowany został szeroką dostępnością produktów generycznych
Deksametazon	0,64	Załącznik IV.14 do Sprawozdania z działalności NFZ za rok 2019 [90]	Uwzględniono wyłącznie opakowania zawierające tabletki 20 mg oraz 40 mg (biorąc pod uwagę wielkość dawki jednostkowej deksametazonu w schematach występujących w programie B.54.)
Melfalan	4,91	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [75]	Koszt produktu Alkeran, tabl. powł., 2 mg
Bendamustyna	2,30	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [62]	Wybór źródła danych podyktowany został szeroką dostępnością produktów generycznych
Talidomid	0,08	Załącznik nr 1t do Zarządzenia nr 56/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 kwietnia 2020 roku [99]	Talidomid jest dostępny w ramach importu docelowego
Etopozyd	0,17	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [62]	Wybór źródła danych podyktowany został szeroką dostępnością produktów generycznych

#### 1.4.4. Koszty całkowite schematów leczenia

Wielkość dawki jednostkowej, długość cyklu, liczbę podań na cykl schematów leczenia uwzględnionych w analizie oszacowano:

- ISA+POM+DEX (interwencja) - zgodnie z protokołem badania ICARIA-MM [10], wnioskowanym programem lekowym [81] oraz Charakterystyką produktu leczniczego Sarcisa® [16],
- POM+DEX (komparator główny) - zgodnie z protokołem badania ICARIA-MM [10] oraz zapisami istniejącego programu lekowego B.54. [75],
- DAR+BOR+DEX (komparator dodatkowy) - zgodnie z protokołem badania CASTOR [78] oraz zapisami istniejącego programu lekowego B.54. [75].

W celu oszacowania wielkości dawek substancji czynnych, w analizie przyjęto powierzchnię ciała oraz masę ciała w oparciu o badanie ICARIA-MM (wartości za prezentowane w rozdziale 1.3.1).

Tabela 17. Dawkowanie oraz sposób podawania leków w ramach schematów ISA+POM+DEX, POM+DEX, DAR+BOR+DEX oraz KAR+LEN+DEX

Schemat leczenia	Średnia dawka /podanie	Droga podania leku	Długość cyklu [tygodnie]	Liczba podań /cykl leczenia	Dawka jednostkowa [mg]	Źródło	
ISA+POM+DEX	Izatuksymab:1. cykl	10,0 mg/kg	i.v.	4	4	731,4	
	Izatuksymab: kolejne cykle	10,0 mg/kg	i.v.	4	2	731,4	Badanie ICARIA-MM; ChPL Sarclisa®
	Pomalidomid	4,0 mg	p.o.	4	21	4,0	
	Deksametazon	40,0 mg	p.o.	4	4	40,0	
POM+DEX	Pomalidomid	4,0 mg	p.o.	4	21	4,0	
	Deksametazon	40,0 mg	p.o.	4	4	40,0	
DAR+BOR+DEX	Daratumumab (cykle 1-3)	16,0 mg/kg	i.v.	3	3	1170,2	Badanie, Castor; program lekowy B.54
	Daratumumab (cykle 4-8)	16,0 mg/kg	i.v.	3	1	1170,2	
	Daratumumab (cykle 9+)	16,0 mg/kg	i.v.	4	1	1170,2	
	Bortezomib (cykle 1-8)	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	3	4	2,4	
	Deksametazon (cykle 1-8)	20,0 mg	p.o.	3	8	20,0	

Uwzględniając zużycie leków, średnią powierzchnię i masę ciała oraz dawkowanie, wyliczono dawkę jednostkową leków. Dysponując średnią ceną jednostkową za mg substancji czynnej oraz rzeczoną dawką jednostkową i liczbą dawek podawanych w ciągu cyklu leczenia oszacowano koszt podawanego leku na cykl modelu. W analizie przyjęto, że koszt poszczególnych prezentacji leków będzie rozliczany bez uwzględniania zasady *wastage*. Zgodnie z Zarządzeniami Prezesa NFZ założono, że pacjenci przyjmują podaną dawkę substancji czynnej, za co płatnik publiczny ponosi koszty, natomiast dodatkowy koszt wynikający z niewykorzystanej części produktu pokrywa placówka medyczna, w której następuje podanie leku. W kalkulacjach uwzględniono średnią względną intensywność dawki (ang. *relative dose intensity, RDI*) na podstawie wyników badań klinicznych dla poszczególnych schematów leczenia oraz charakterystyk produktów leczniczych. W przypadku braku RDI dla jednego z leków w danym schemacie przyporządkowana została mu wartość raportowana dla innych składowych terapii. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant, w których przyjęto realne dawkowanie zgodne z zapisami programu lekowego (RDI = 100%, tj. całkowity brak redukcji dawek).

Tabela 18. Średnia względna intensywność dawki przyjęta w modelu

Schemat leczenia	Substancja czynna	RDI	Źródło
ISA+POM+DEX	Izatuksymab	█	ICARIA-MM
	Pomalidomid	█	
	Deksametazon	█	
POM+DEX	Pomalidomid	█	ICARIA-MM
	Deksametazon	█	



DAR+BOR+DEX	Daratumumab	99,20%	[45]
	Bortezomib	86,50%	
	Deksametazon	98,20%	

#### 1.4.5. 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 [97]. Z kolei koszty podania niektórych substancji czynnych stosowanych po progresji choroby i finansowanych w ramach chemioterapii oszacowano na podstawie Katalogu świadczeń podstawowych (załącznik 1e) [99]. W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń 1 pkt = 1,00 PLN. W poniższej tabeli zaprezentowano wartości przyjęte w modelu.

Tabela 19. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN]*	Źródło
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[97]
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[97]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	[97]
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	557,02	557,02	[99]
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92	389,92	[99]
Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	167,11	167,11	[99]

\* - przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

W analizowanych schematach lenalidomid (w leczeniu po progresji choroby), pomalidomid i deksametazon przyjmuje się doustnie, zaś izatuksymab, daratumumab, bortezomib i karfilzomib (w leczeniu po progresji choroby) w postaci dożylniej. W przypadku pokrywania się dni podania poszczególnych leków przyjęto, że wszystkie leki podawane w danym dniu zostaną podane w ramach jednego świadczenia. W analizie przyjęto, że:

- Izatuksymab jest podawany w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu;
- Pomalidomid będzie przyjmowany przez pacjenta samodzielnie (tabletki, droga doustna). W schemacie POM+DEX koszt podania zawiera się w świadczeniu przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, rozliczanym raz na cykl (28 dni). W schemacie ISA+POM+DEX pomalidomid będzie wydawany jednocześnie z podaniem izatuksymabu (koszt podania zawiera się w koszcie podania izatuksymabu);
- Deksametazon będzie przyjmowany przez pacjenta samodzielnie, zatem koszt podania doustnego jest równy 0 PLN. We wszystkich schematach deksametazon będzie wydawany jednocześnie z podaniem innych substancji czynnych;
- Daratumumab oraz bortezomib będą podawane w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu (ewentualnie hospitalizacji związanej z wykonaniem programu w przypadku daratumumabu w związku z długim czasem trwania infuzji). W przypadku gdy bortezomib

podawany jest w tym samym dniu co daratumumab koszt podania obu substancji zawiera się w koszcie jednej hospitalizacji);

- Karfilzomib jest podawany w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (rozliczenie obejmuje dwa następujące po sobie dni, w których pacjent otrzymuje lek);
- Lenalidomid w schemacie KAR+LEN+DEX, analogicznie jak pomalidomid w schemacie ISA+POM+DEX, będzie wydawany jednocześnie z podaniem karfilzomibu.

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

Tabela 20. Charakterystyka kosztów związanych z podaniem leków

Schemat	Substancja czynna	Tryb podania	Koszt podania [PLN]	Ilość podań na cykl	Koszt podania [PLN / cykl leczenia]
ISA+POM+DEX	Izatuksymab: 1. cykl	Wlew dożylny, hospitalizacja w trybie	486,72	4	1 946,88
	Izatuksymab: kolejne cykle	jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	2	973,44
	Pomalidomid	Doustnie, wydanie leku razem z podaniem izatuksymabu	0,00	21	0,00
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0,00	4	0,00
POM+DEX	Pomalidomid	Doustnie wydanie leku raz w miesiącu (w modelu przyjęto interwał co 4 tygodnie) w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu	108,16	21	108,16
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0,00	4	0,00
DAR+BOR+DEX	Daratumumab (cykle 1-3)*	Wlew dożylny, hospitalizacja w trybie	486,72	3	1 460,16
	Daratumumab (cykle 4-8)*	jednodniowym /	486,72	1	486,72
	Daratumumab (cykle 9+)	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1	486,72
	Bortezomib (cycle 1-8)*	Wlew dożylny, hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu lub razem z podaniem daratumumabu	486,72	4	1 946,88
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0,00	8	0
KAR+LEN+DEX**	Karfilzomib (cykl 1)	Wlew dożylny, hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	3	1 460,16
	Karfilzomib (cykle 2+)	Wlew dożylny, hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	3	1 460,16
	Lenalidomid	Doustnie, wydanie leku razem z podaniem karfilzomibu	0	0	0
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0	0	0



LEN+DEX**	Lenalidomid	Doustnie wydanie leku raz w miesiącu (w modelu przyjęto interwał co 4 tygodnie) w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu	108,16	21	108,16
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0,00	4	0,00

\* - 3-tygodniowy cykl

\*\* - po progresji choroby

#### 1.4.6. 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 [97]. Założono, iż roczny koszt diagnostyki i monitorowania w schematach ISA+POM+DEX oraz POM+DEX, DAR+BOR+DEX i KAR+LEN+DEX będzie równy rocznemu ryczałtowi za diagnostykę w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Koszty monitorowania terapii niektórych substancji czynnych stosowanych po progresji choroby i finansowanych w ramach chemioterapii przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia Okresowa ocena skuteczności chemioterapii [98].

Dla grupy pacjentów bez progresji choroby, nieotrzymujących leczenia aktywnego przyjęto, że monitorowanie odbywa się w ramach porady ambulatoryjnej W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu, raz na trzy miesiące (obejmuje badania dodatkowe z grupy 1 – W2: Białko – immunofiksacja (I86), łańcuchy lekkie kappa (M83), łańcuchy lekkie lambda (M85)). [100]

Tabela 21. 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	3350 <sup>2</sup>	279,17 (3350/12)	[97]
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	270,40	[98]
Świadczenie specjalistyczne W13	133 <sup>3</sup>	44,33 (133/3)	[100]

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

<sup>2</sup> ryczałt roczny

<sup>3</sup> raz na trzy miesiące

#### 1.4.7. Koszty leczenia wspomagającego

W analizie uwzględniono koszty leczenia wspomagającego, obejmującego zastosowanie czynnika wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF), przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) oraz przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych (KKP). Odsetki pacjentów wymagających leczenia wspomagającego oraz średnie liczby jednostek przypadających na jednego pacjenta zostały przyjęte na podstawie badania ICARIA-MM [86] i przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 22. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające

Rodzaj leczenia	Odsetek pacjentów		Średnia liczba jednostek przypadających na pacjenta	
	ISA+POM+DEX	POM+DEX	ISA+POM+DEX	POM+DEX
G-CSF	■	■	■	■
Przetoczenie KKCz	■	■	■	■
Przetoczenie KKP	■	■	■	■

Ponieważ dane o zużyciu G-CSF, KKCz oraz KKP przypadającym na pacjenta dla schematu DAR+BOR+DEX nie były dostępne, w analizie dla tego komparatora przyjęto i dentyczne jak występujące w schemacie ISA+POM+DEX.

Jednostkowy koszt podania czynnika wzrostu kolonii granulocytowych przyjęto jako tożsamy z podaniem pojedynczej dawki filgrastymu. Założono, że podanie filgrastymu nastąpi w ramach wizyty ambulatoryjnej rozliczanej jako „Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii”. Jednostkowy koszt filgrastimu pozyskano z Komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [62]. Zgodnie z wytycznymi NCCN [63] dzienna dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg w zaokrągleniu do najbliższej dostępnej pojemności opakowania. Podawanie czynnika powinno rozpocząć się następnego dnia lub w ciągu 3-4 dni po ukończeniu leczenia mielosupresyjnego. Dane dotyczące kosztów związanych z leczeniem filgrastymem zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Oszacowanie kosztów leczenia filgrastymem

Nazwa substancji	Średni koszt jednostkowy [PLN /mln J. M.]	Wielkość dawki dobowej [mln J. M.]	Jednostkowy koszt podania [PLN]	Całkowity koszt pojedynczej dawki [PLN]
Filgrastym	0,80	30	111,40	135,38

Jednostkowe koszty dla przetoczeń KKCz i KKP oszacowano na podstawie zarządzenia prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokoekspertyzacyjne [101]. Przyjęto, że każdorazowo koszt jednostkowy będzie obejmował koszt hospitalizacji oraz koszt jednego z produktów do sumowania. Zestawienie odpowiednich produktów rozliczeniowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Produkty rozliczeniowe związane z przetoczeniem KKCz oraz KKP

Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt [PLN]	Źródło
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270	270,00	[101]
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej.	186	186,00	[101]
Przetoczenie ubogoleukocytańnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej.	558,6	558,60	[101]

Zestawienie finalnych kosztów jednostkowych leczenia wspomagającego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Jednostkowe koszty leczenia wspomagającego

Rodzaj leczenia	Koszt jednostkowy [PLN]
G-CSF	135,38
Przetoczenie KKCz	456,00
Przetoczenie KKP	828,60



Na podstawie powyższych informacji obliczono średni koszt leczenia wspomagającego przypadający na pacjenta. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Średni koszt leczenia wspomagającego na pacjenta

Rodzaj leczenia	Koszt jednostkowy [PLN]	
	ISA+POM+DEX	POM+DEX
G-CSF	■	■
Przetoczenie KKCz	■	■
Przetoczenie KKP	■	■
<b>Łącznie</b>	■	■

#### 1.4.8. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Leczenie szpiczaka mnogiego za pomocą różnych terapii wiąże się z występowaniem zdarzeń 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, występujących u co najmniej 5% pacjentów, przy leczeniu co najmniej jedną z interwencji rozpatrywanej w analizie).

W analizie przyjęto, że w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia konieczna będzie hospitalizacja pacjenta, a koszt pobytu w szpitalu zostanie rozliczony grupa JGP S03 (Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia), zgodnie z Katalogiem grup [101].

Tabela 27. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt hospitalizacji [PLN]	Źródło
Anemia	2 893,00	[101]
Gorączka neutropeniczna	2 893,00	[101]
Neutropenia	2 893,00	[101]
Zapalenie płuc	2 893,00	[101]
Trombocytopenia	2 893,00	[101]
Limfopenia	2 893,00	[101]
Nadciśnienie	2 893,00	[101]

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane uwzględnione w analizie zostały przedstawione w rozdziale 1.3.3.

#### 1.4.9. Koszty po progresji choroby

Dla każdego z ramion modelu oczekiwane koszty kolejnych terapii zostały skalkulowane poprzez przemnożenie odsetka pacjentów otrzymujących dane leczenie przez koszty terapii, a następnie zsumowano wszystkie rozpatrywane terapie. Oczekiwane koszty kolejnych terapii w modelu dodano jednorazowo w momencie czasowym zaprzestania leczenia początkowego.





Tabela 29. Oszacowanie kosztów leczenia filgrastymem

Substancja	Wielkość dawki	Liczba podań / cykl	Długość cyklu [tyg.]	Źródło	Liczba cykli	Finansowanie
Bendamustyna	60 mg/m <sup>2</sup>	2	4	[5] (jak dla schematu BTM)	█	Chemioterapia
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	3	[5] (jak dla schematu VD)	█	Chemioterapia
Karfilzomib -cykl 1	20 mg/m <sup>2</sup>	2	4	Przyjęto identycznie jak w programie lekowym [80]	█	RDTL
Karfilzomib -cykl 1	27 mg/m <sup>2</sup>	4	4		█	RDTL
Karfilzomib -kolejne cykle	27 mg/m <sup>2</sup>	6	4		█	RDTL
Daratumumab – cykle 1-2	16 mg/m <sup>2</sup>	4	4	[4] (zgodnie z Boyle 2019)	█	RDTL
Daratumumab – cykle 3-6	16 mg/m <sup>2</sup>	2	4		█	RDTL
Daratumumab – cykle 7+	16 mg/m <sup>2</sup>	1	4		█	RDTL
Etopozyd	40 mg/m <sup>2</sup>	4	4	[5] (jak dla schematu DT-PACE)	█	Chemioterapia
Talidomid	100 mg	21	4	[5] (jak dla schematu BTM)	█	Chemioterapia
Lenalidomid	25 mg	21	4	Program lekowy [80]	█	Program lekowy
Melfalan	9 mg/m <sup>2</sup>	4	6	[5] (jak dla schematu PanoMPV)	█	Chemioterapia
Panobinostat	20 mg	6	3	[5] (jak dla schematu PanoVD)	█	Brak refundacji
Pomalidomid	4 mg	21	4	Program lekowy [80]	█	Program lekowy

Średni czas trwania leczenia oszacowano na podstawie danych ██████████

██████████ a także innych opublikowanych źródeł [29, 30].

Oszacowanie jednostkowych kosztów substancji czynnych stosowanych po progresji choroby zaprezentowano w rozdziale 1.4.3., natomiast oszacowanie kosztów podania leków i monitorowania terapii w rozdziałach 1.4.5 oraz 1.4.6 (koszty te pozostają zgodne z kategorią dostępności refundacyjnej poszczególnych substancji). W przypadku lenalidomidu, pomalidomidu oraz talidomidu przyjęto, że koszt podania leków zostanie zawarty w koszcie porady ambulatoryjnej przypadającej na jeden cykl leczenia (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu lub kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii). Dla panobinostatu pozostającego bez refundacji przyjęto brak kosztów z perspektywy płatnika publicznego.

#### 1.4.10. Koszt opieki paliatywnej

Dodatkowo w ramach analizy uwzględniono koszty opieki paliatywnej. W ich kalkulacji przyjęto założenia zgodne z analizą MAHTA 2018 [56] w zakresie rodzajów rozliczanych świadczeń, odsetków pacjentów korzystających z poszczególnych rodzajów świadczeń oraz średnich czasów pobytu pod opieką paliatywną. Przyjęto, że opieka paliatywna będzie realizowana w następujących trybach:

- Pobyt w domu pomocy społecznej – zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [102] przyjęto, że



- koszt dnia pobytu w domu opieki społecznej będzie równy wycenie produktu rozliczeniowego „osobodzień w hospicjum domowym”,
- Pobyt w hospicjum stacjonarnym - zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [102] przyjęto, że koszt dnia pobytu w hospicjum stacjonarnym będzie równy wycenie produktu „osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym”,
  - Pobyt na oddziale szpitalnym – założono, że koszt osobodnia pobytu będzie odpowiadał wycenie świadczenia „hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej”, zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [101],
  - Opieka w hospicjum domowym - zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [102] przyjęto, że koszt dnia pobytu w hospicjum domowym będzie równy wycenie produktu rozliczeniowego „osobodzień w hospicjum domowym”

Średnią wartość punktu rozliczeniowego przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [41]. Dla każdego oddziału wojewódzkiego wybrano losową placówkę realizującą w 2020 roku świadczenia „osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym” oraz „osobodzień w hospicjum domowym” i dla każdego z nich wyliczono wartość średnią. W przypadku świadczenia „hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej” przyjęto wycenę na poziomie 1 punkt = 1 PLN. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie jednostkowych kosztów świadczeń realizowanych w ramach opieki paliatywnej.

Tabela 30. Koszt jednostkowy opieki terminalnej

Rodzaj opieki paliatywnej	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa /wartość punktowa	Wartość 1 punktu rozliczeniowego [PLN]	Średni koszt świadczenia za osobodzień [PLN]	Źródła danych
Pobyt w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	6,10	55,26	337,09	[41, 102]
Pobyt w hospicjum domowym	osobodzień w hospicjum domowym	1,00	54,34	54,34	[41, 102]
Pobyt w domu opieki społecznej	osobodzień w hospicjum domowym	1,00	54,34	54,34	[41, 102]
Pobyt na oddziale szpitalnym	hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej	541,00	1,00	541,00	[101]

Średni czas opieki nad chorym wyrażony w dniach oraz odsetki chorych korzystających z poszczególnych trybów opieki przyjęto na podstawie analizy MAHTA 2018 [56]. Oszacowanie finalnego średniego kosztu opieki paliatywnej, przypadającego na pojedynczego pacjenta przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Kalkulacja Średniego kosztu opieki paliatywnej

Rodzaj opieki paliatywnej	Koszt za osobodzień	Średni czas opieki nad pacjentem [dni]	Odsetek pacjentów korzystających z danego trybu opieki	Koszt opieki w przeliczeniu na pacjenta
Pobyt w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	337,09	14	18,75%	884,86
Pobyt w hospicjum domowym	54,34	83	30,00%	1 353,07
Pobyt w domu opieki społecznej	54,34	83	12,5%	563,78
Pobyt na oddziale szpitalnym	541,00	14	38,75%	2 934,93







Rodzaj opieki paliatywnej	Koszt za osobodzień	Średni czas opieki nad pacjentem [dni]	Odsetek pacjentów korzystających z danego trybu opieki	Koszt opieki w przeliczeniu na pacjenta
Średni ważony koszt w przeliczeniu na pacjenta	-	-	-	5 736,63

## 1.5. Zestawienie parametrów modelu

### 1.5.1. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Zestawienie alternatywnych wartości parametrów testowanych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Użyteczności			
Użyteczności: kwestionariusz źródłowy	EQ-5D-5L	EQ-5D-3L	Alternatywny zbiór użyteczności wyznaczonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L przedstawiono w Tabeli 10
Użyteczności: wartości minimalne	Tabela 9	Tabela 9	Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości dolnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych
Użyteczności: wartości maksymalne	Tabela 9	Tabela 9	Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości górnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych
Użyteczności: stan bez progresji bez leczenia			Testowano przyjęcie różnych użyteczności w stanach bez progresji choroby: na leczeniu oraz bez leczenia aktywnego w opraciu o dane z badania ICARIA-MM (należy zaznaczyć, że tak rozdzielone użyteczności dla stanu bez leczenia aktywnego na ramieniu interwencji są niższe niż w stanie z progresją choroby)
Koszty i zużycie zasobów			
Odsetki pacjentów otrzymujących terapie po progresji choroby	Koszty jednostkowe daratumumabu i karfilzomibu na podstawie analizy postępowań przetargowych w szpitalach	Brak kosztów jednostkowych daratumumabu i karfilzomibu stosowanych po progresji choroby	W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant, w którym nie uwzględniono kosztów daratumumabu oraz karfilzomibu, natomiast w analizie podstawowej w związku z możliwością skorzystania z RDTL koszty obu wymienionych substancji pozostają w kalkulacjach
Początek spadku cen pomalidomidu			W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano alternatywne punkty czasowe dla rozpoczęcia spadku cen pomalidomidu, w celu uwzględnienia niepewności związanej z długością trwania procesu refundacyjnego dla produktu Sarclisa®
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	2 893 PLN	1 446,50 PLN	Wariant, w którym przyjęto koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych niższy o 50% w stosunku do analizy podstawowej
		4 339,50 PLN	Wariant, w którym przyjęto koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych wyższy o 50% w stosunku do analizy podstawowej

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
RDI (względna intensywność dawki)	Tabela 18	100%	W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant, w których przyjęto dawkowanie zgodne z zapisami programu lekowego (RDI = 100%, tj. całkowity brak redukcji dawek)
Dawkowanie izatuksymabu		Obniżenie kosztów izatuksymabu o 2%	Na podstawie wyników obliczeń, w których w celu kalkulacji kosztów izatuksymabu zamiast średniej masy ciała przyjęto średnią uzyskaną za pomocą rozkładu masy wprowadzono 2% redukcję całkowitego kosztu produktu Sarclisa®
Dane kliniczne			
Rozkład opisujący OS			
Rozkład opisujący PFS i PFS on-treatment			Testowano rozkłady o drugim i trzecim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC
Rozkład opisujący TTD			Testowano rozkłady o drugim i trzecim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC
Parametry ogólne			
Horyzont czasowy	20 lat	5 lat 10 lat 15 lat	Testowano warianty z krótszym horyzontem czasowym analizy
Dyskontowanie	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne	Zgodnie z Wytycznymi HTA [3]



Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Dodatkowe parametry testowane w porównaniu ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX			
HR PFS, PFS on-treatment oraz TDD ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX	■	■	Przyjęto brak różnic w przeżyciu wolnym od progresji choroby, przeżyciu wolnym od progresji choroby na leczeniu oraz czasie do dyskontynuacji leczenia pomiędzy schematami ISA+POM+DEX oraz DAR+BOR+DEX
Mediana przeżycia całkowitego DAR+BOR+DEX	■	■	[REDACTED]
Estymacja krzywej OS dla DAR+BOR+DEX	■	■	[REDACTED]
Odsetki pacjentów otrzymujących terapie po progresji choroby	■	■	[REDACTED]

### 1.5.1. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. 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. Dla każdej symulacji obliczane są oczekiwane koszty i efekty zdrowotne dla każdej z ocenianych technologii medycznych (oraz różnice interwencja vs komparatory). 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).

Lista zmiennych testowanych w ramach analizy PSA wraz z przypisanymi rozkładami i parametrami została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 33. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Średnia	Rozkład PSA	Rozrzut
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>			
Wiek początkowy	■		
Odsetek mężczyzn	■		
Masa ciała (kg)	■		
Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	■		
<b>Dane kliniczne - skuteczność</b>			
Parametry rozkładu TTD		■	
Parametry rozkładu PFS		■	
Parametry rozkładu PFS on-treatment	Dostępne w modelu	■	
Parametry rozkładu OS		■	
HR TTD ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX	■	■	■
HR PFS ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX	■	■	■
HR PFS on-treatment ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX	■	■	■
Odsetek pacjentów z progresją choroby na leczeniu aktywnym w stanie modelu progresja: ISA+POM+DEX, DAR+BOR+DEX	■		
Odsetek pacjentów z progresją choroby na leczeniu aktywnym w stanie modelu progresja: POM+DEX	■		
Średni czas trwania terapii po progresji choroby: ISA+POM+DEX, DAR+BOR+DEX [miesiące]	■		
Średni czas trwania terapii po progresji choroby: POM+DEX [miesiące]	■		
<b>Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych</b>			
Anemia			
Gorączka neutropeniczna			
Neutropenia			
Zapalenie płuc	Tabela 8		
Trombocytopenia			
Limfopenia			
Nadciśnienie			
<b>Koszty i zużycie zasobów</b>			
RDI: izatuksymab	■	■	■
RDI: pomalidomid (w schemacie ISA+POM+DEX)	■	■	■

Rozkład emipryczny (próba typu bootstrap oszacowana w oparciu o dane z badania ICARIA-MM)

Rozkład emipryczny (próba typu bootstrap oszacowana w oparciu o dane z badania ICARIA-MM)

Rozkład emipryczny (próba typu bootstrap oszacowana w oparciu o dane z badania ICARIA-MM)

Rozkład emipryczny (próba typu bootstrap oszacowana w oparciu o dane z badania ICARIA-MM)

Parametr	Średnia	Rozkład PSA	Rozrzut
RDI: deksametazon (w schemacie ISA+POM+DEX)			
RDI: pomalidomid (w schemacie POM+DEX)			
RDI: deksametazon (w schemacie POM+DEX)			
RDI: daratumumab	99,20%	Normalny	10,0%
RDI: bortezomib	86,50%	Normalny	10,0%
RDI: deksametazon (w schemacie DAR+BOR+DEX)	98,20%	Normalny	10,0%
Koszty czynnika wzrostu kolonii granulocytów [PLN]			
Koszty przetoczeń (płytki krwi) [PLN]			
Koszty przetoczeń (krwinki czerwone) [PLN]			
Terapia po progresji choroby: odsetki pacjentów	Tabela 28	Rozkład emipryczny (próba typu bootstrap oszacowana w oparciu o dane z badania ICARIA-MM)	
Koszty leczenia paliatywnego [PLN]	5 736,63	Log-normalny	25,0%
<b>Użyteczności</b>			
Przeżycie bez progresji choroby: ISA+POM+DEX	Tabela 9	Rozkład emipryczny (próba typu bootstrap oszacowana w oparciu o dane z badania ICARIA-MM)	
Przeżycie bez progresji choroby: POM+DEX			
Progresja choroby, na leczeniu			
Progresja choroby, bez leczenia aktywnego			
Końcowy spadek użyteczności (12 tygodni przed zgonem)			
Przeżycie bez progresji choroby: ISA+POM+DEX			
<b>Użyteczności w populacji ogólnej</b>			
18 – 24 lat, mężczyźni	0,967	Beta	0,004
25 – 34 lat, mężczyźni	0,958	Beta	0,005
35 – 44 lat, mężczyźni	0,942	Beta	0,005
45 – 54 lat, mężczyźni	0,910	Beta	0,007
55 – 64 lat, mężczyźni	0,851	Beta	0,008
65 – 74 lat, mężczyźni	0,837	Beta	0,011
75 - 100 lat, mężczyźni	0,740	Beta	0,019
18 – 24 lat, kobiety	0,959	Beta	0,004
25 – 34 lat, kobiety	0,948	Beta	0,005
35 – 44 lat, kobiety	0,934	Beta	0,004
45 – 54 lat, kobiety	0,887	Beta	0,009
55 – 64 lat, kobiety	0,861	Beta	0,007
65 – 74 lat, kobiety	0,793	Beta	0,011
75 - 100 lat, kobiety	0,715	Beta	0,014

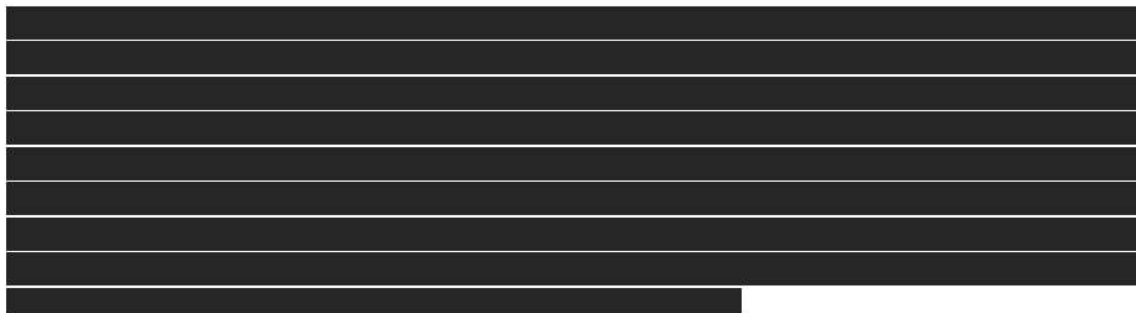


## 1.6. Analiza progowa

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 [40] 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 rzeczony 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 Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018 [25] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 51 838 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 155 514 PLN/QALY (3 x 49 008 PLN).

W analizie progowej wyznaczono cenę progową opakowań jednostkowych produktu leczniczego Sarclicsa®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ISA+POM+DEX zamiast POM+DEX lub DAR+BOR+DEX, jest równy wysokości progu opłacalności. Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi [85] wyniki analizy progowej przedstawiono względem analizy podstawowej oraz każdego wariantu deterministycznej analizy wrażliwości.

A table with 10 rows and 2 columns, where the content is completely redacted with black bars.

## 1.7. Wyniki analizy ekonomicznej

### 1.7.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje prezentację kosztów oraz wyników zdrowotnych porównywanych terapii (ISA+POM+DEX, POM+DEX, DAR+BOR+DEX). Przedstawione wartości dotyczą leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym analizy (20 lat). Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 34. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Konsekwencje zdrowotne	ISA+POM+DEX	POM+DEX	DAR+BOR+DEX
Niedzdykontowane			
Lata życia (LYG) bez progresji	■	■	■
Lata życia (LYG) po progresji	■	■	■
Całkowite LYG	■	■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY) bez progresji	■	■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY) po progresji	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■
Zdyskontowane			
Lata życia (LYG) bez progresji	■	■	■
Lata życia (LYG) po progresji	■	■	■
Całkowite LYG	■	■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY) bez progresji	■	■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY) po progresji	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■

Rysunek 16. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: LYG, wartości zdyskontowane



Rysunek 17. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: QALY, wartości zdyskontowane



Tabela 35. Zestawienie kosztów

Koszty [PLN]	ISA+POM+DEX	POM+DEX	DAR+BOR+DEX
Niezdyskontowane			
Koszty leków, bez RSS	████	████	████
Koszty leków, z RSS	████	████	████
Koszty podania leków	████	████	████
Koszty monitorowania oraz leczenia wspomagającego	████	████	████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████	████	████
Koszty terapii po progresji choroby	████	████	████
Koszty opieki paliatywnej	████	████	████
Koszty całkowite, bez RSS	████	████	████
Koszty całkowite, z RSS	████	████	████
Zdyskontowane			
Koszty leków, bez RSS	████	████	████
Koszty leków, z RSS	████	████	████
Koszty podania leków	████	████	████
Koszty monitorowania oraz leczenia wspomagającego	████	████	████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████	████	████
Koszty terapii po progresji choroby	████	████	████
Koszty opieki paliatywnej	████	████	████
Koszty całkowite, bez RSS	████	████	████



Koszty [PLN]	ISA+POM+DEX	POM+DEX	DAR+BOR+DEX
Koszty całkowite, z RSS			

Rysunek 18. Zestawienie kosztów, wartości zdyskontowane, wariant z uwzględnieniem RSS



### 1.7.2. Analiza podstawowa

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

#### 1.7.2.1. Porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla porównania ze schematem POM+DEX w wariacie z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 36. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX, wariant z uwzględnieniem RSS

Parametr	ISA+POM+DEX	POM+DEX	Różnica
Koszty całkowite [PLN]			
Całkowite LYG			
Całkowite QALY			
ICER (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) [PLN/LYG]			
ICUR (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) [PLN/QALY]			
Cena progowa produktu Sarclisa®			

W dożywnym (20-letnim) horyzoncie czasowym leczenie z udziałem izatuksymabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość,

a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii nawrotnego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego – schematu skojarzonego pomalidomid+deksametazon.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla porównania ze schematem POM+DEX w wariacie bez uwzględnienia wnioskowego instrumentu dzielenia ryzyka.

**Tabela 37. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX, wariant bez uwzględnienia RSS**

Parametr	ISA+POM+DEX	POM+DEX	Różnica
Koszty całkowite [PLN]			
Całkowite LYG			
Całkowite QALY			
ICER (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) [PLN/LYG]			
ICUR (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) [PLN/QALY]			
Cena progowa produktu Sarclisa®			

W dożywotnym (20-letnim) horyzoncie czasowym leczenie z udziałem izatuzumabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii nawrotnego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego – schematu skojarzonego pomalidomid+deksametazon.

#### 1.7.2.1. Porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla porównania ze schematem DAR+BOR+DEX w wariacie z uwzględnieniem wnioskowego instrumentu dzielenia ryzyka.

**Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, wariant z uwzględnieniem RSS**

Parametr	ISA+POM+DEX	DAR+BOR+DEX	Różnica
Koszty całkowite [PLN]			
Całkowite LYG			
Całkowite QALY			
ICER (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX) [PLN/LYG]			
ICUR (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX) [PLN/QALY]			
Cena progowa produktu Sarclisa®			

W dożywotnym (20-letnim) horyzoncie czasowym leczenie z udziałem izatuzumabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii nawrotnego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego – schematu skojarzonego

daratumumab+bortezomib+deksametazon. [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla porównania ze schematem DAR+BOR+DEX w wariacie bez uwzględnienia wnioskowego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, wariant bez uwzględnienia RSS

Parametr	ISA+POM+DEX	DAR+BOR+DEX	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX) [PLN/LYG]		[REDACTED]	
ICUR (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX) [PLN/QALY]		[REDACTED]	
Cena progowa produktu Sarclisa®	[REDACTED]		

W dożywotnym (20-letnim) horyzoncie czasowym leczenie z udziałem izatuksymabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii nawrotnego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego – schematu skojarzonego daratumumab+bortezomib+deksametazon. [REDACTED]

### 1.7.3. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy.

#### 1.7.3.1. Porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej.



Tabela 40. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX, wariant z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	ISA+POM+DEX		POM+DEX		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN]	
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				op. 100 mg/5 op. 500 mg/25 ml	ml
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: kwestionariusz EQ-5D-5L	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: wartości minimalne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: wartości maksymalne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności dla stanu bez progresji bez leczenia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Terapie po progresji choroby: brak kosztów RDTL	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Początek spadku cen pomalidomidu: miesiąc 0	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Początek spadku cen pomalidomidu: miesiąc 24	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
RDI 100%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Alternatywna kalkulacja wielkości dawki izatuksymabu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład OS: ISA+POM+DEX: wykładniczy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
POM+DEX: Weibulla (U)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład OS: ISA+POM+DEX: log-normalny (U); POM+DEX: Weibulla (U)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wariant analizy	ISA+POM+DEX		POM+DEX		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN] op. 100 mg/5 op. 500 mg/25 ml
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa								
Rozkład OS: wykładniczy								
Rozkład PFS i PFS on-treatment: u. Gamma (R)								
Rozkład PFS i PFS on-treatment: log-normalny (R)								
Rozkład TTD: log-logistyczny (R)								
Rozkład TTD: Gomperta (R)								
Horyzont czasowy 5 lat								
Horyzont czasowy 10 lat								
Horyzont czasowy 15 lat								
Dyskontowanie 0%								

W przeprowadzonej analizie wrażliwości największy wzrost wyników w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów , w których przyjęto krótsze horyzonty czasowe oraz alternatywny rozkład dla czasu do dyskontynuacji leczenia. Brak dyskontowania spowodował największy spadek wartości współczynnika ICER w porównaniu do analizy podstawowej.

Tabela 41. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX, wariant bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	ISA+POM+DEX		POM+DEX		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN] op. 100 mg/5 op. 500 mg/25 ml
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa								
Użyteczności: kwestionariusz EQ-5D-5L								

Wariant analizy	ISA+POM+DEX		POM+DEX		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN]	
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				op. 100 mg/5 op. 500 mg/25 ml	ml
Analiza podstawowa									
Użyteczności: wartości minimalne									
Użyteczności: wartości maksymalne									
Użyteczności dla stanu bez progresji bez leczenia									
Terapie po progresji choroby: brak kosztów RDTL									
Początek spadku cen pomalidomidu: miesiąc 0									
Początek spadku cen pomalidomidu: miesiąc 24									
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum									
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum									
RDI 100%									
Alternatywna kalkulacja wielkości dawki izatuksymabu									
Rozkład OS: ISA+POM+DEX: wykładniczy POM+DEX: Weibulla (U)									
Rozkład OS: ISA+POM+DEX: log-normalny (U); POM+DEX: Weibulla (U)									
Rozkład OS: wykładniczy									
Rozkład PFS i PFS on-treatment: u. Gamma (R)									
Rozkład PFS i PFS on-treatment: log-normalny (R)									



Wariant analizy	ISA+POM+DEX		POM+DEX		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN] op. 100 mg/5 op. 500 mg/25 ml
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa								
Rozkład TTD: log-logistyczny (R)								
Rozkład TTD: Gompertza (R)								
Horyzont czasowy 5 lat								
Horyzont czasowy 10 lat								
Horyzont czasowy 15 lat								
Dyskontowanie 0%								

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia instrumentu ryzyka pozostają spójne z wynikami w scenariuszu zakładającym przyjęcie wnioskowanego instrumentu.

### 1.7.3.1. Porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej.

Tabela 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, wariant z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	ISA+POM+DEX		DAR+BOR+DEX		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN] op. 100 mg/5 op. 500 mg/25 ml
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa								
Użyteczności: kwestionariusz EQ-5D-5L								
Użyteczności: wartości minimalne								
Użyteczności: wartości maksymalne								

Wariant analizy	ISA+POM+DEX		DAR+BOR+DEX		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN]	
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				op. 100 mg/5 ml	op. 500 mg/25 ml
Analiza podstawowa									
Użyteczności dla stanu bez progresji bez leczenia									
Terapie po progresji choroby: brak kosztów RDTL									
Początek spadku cen pomalidomidu: miesiąc 0									
Początek spadku cen pomalidomidu: miesiąc 24									
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum									
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum									
RDI 100%									
Alternatywna kalkulacja wielkości dawki izatuzymabu									
Rozkład OS: ISA+POM+DEX: wykładniczy; POM+DEX: Weibulla (U)									
Rozkład OS: ISA+POM+DEX: log-normalny (U); POM+DEX: Weibulla (U)									
Rozkład OS: wykładniczy									
Rozkład PFS i PFS on-treatment: u. Gamma (R)									
Rozkład PFS i PFS on-treatment: log-normalny (R)									
Rozkład TTD: log-logistyczny (R)									
Rozkład TTD: Gomperta (R)									

Wariant analizy	ISA+POM+DEX		DAR+BOR+DEX		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN]	
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				op. 100 mg/5 op. 500 mg/25 ml	ml
Analiza podstawowa	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 5 lat	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 10 lat	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy 15 lat	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Dyskontowanie 0%	█	█	█	█	█	█	█	█	█
PFS, PFS on-treatment oraz TDD dla DAR+BOR+DEX jak dla ISA+POM+DEX	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Mediana przeżycia całkowitego DAR+BOR+DEX: 13,3 mieś.	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Mediana przeżycia całkowitego DAR+BOR+DEX: 25,0 mieś.	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Estymacja krzywej OS dla DAR+BOR+DEX wychodząc od krzywej OS dla ISA+POM+DEX	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Alternatywne odsetki pacjentów otrzymujących terapie po progresji choroby dla DAR+BOR+DEX	█	█	█	█	█	█	█	█	█

W przeprowadzonej analizie wrażliwości największy wzrost wyników w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których przyjęto maksymalną wartość mediany OS dla schematu DAR+BOR+DEX, krótsze horyzonty czasowe oraz alternatywne rozkłady dla czasu do dyskontynuacji leczenia. Wprowadzenie do obliczeń minimalnej wartości mediany OS dla schematu DAR+BOR+DEX spowodowało największy spadek wartości współczynnika ICER w porównaniu do analizy podstawowej.



Tabela 43. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, wariant bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	ISA+POM+DEX		DAR+BOR+DEX		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN] op. 100 mg/5 op. 500 mg/25 ml
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: kwestionariusz EQ-5D-5L	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: wartości minimalne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności: wartości maksymalne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Użyteczności dla stanu bez progresji bez leczenia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Terapie po progresji choroby: brak kosztów RDTL	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Początek spadku cen pomalidomidu: miesiąc 0	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Początek spadku cen pomalidomidu: miesiąc 24	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
RDI 100%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Alternatywna kalkulacja wielkości dawki izatuksymabu	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład OS: ISA+POM+DEX: wykładniczy; POM+DEX: Weibulla (U)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład OS: ISA+POM+DEX: log-normalny (U); POM+DEX: Weibulla (U)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład OS: wykładniczy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wariant analizy	ISA+POM+DEX		DAR+BOR+DEX		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN]	
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				op. 100 mg/5 op. 500 mg/25 ml	ml
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład PFS i PFS on-treatment: u. Gamma (R)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład PFS i PFS on-treatment: log-normalny (R)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład TTD: log-logistyczny (R)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rozkład TTD: Gomperta (R)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 5 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 10 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Horyzont czasowy 15 lat	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dyskontowanie 0%	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
PFS, PFS on-treatment oraz TDD dla DAR+BOR+DEX jak dla ISA+POM+DEX	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Mediana przeżycia całkowitego DAR+BOR+DEX: 13,3 mies.	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Mediana przeżycia całkowitego DAR+BOR+DEX: 25,0 mies.	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Estymacja krzywej OS dla DAR+BOR+DEX wychodząc od krzywej OS dla ISA+POM+DEX	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Alternatywne odsetki pacjentów otrzymujących terapię po progresji choroby dla DAR+BOR+DEX	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia instrumentu ryzyka pozostają spójne z wynikami w scenariuszu zakładającym przyjęcie wnioskowanego instrumentu.



#### 1.7.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 5 000 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS w formie tabelarycznej oraz w postaci:

- Wykresu (*incremental*) *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

##### 1.7.4.1. Porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX

Kolejne tabele i wykresy przedstawiają wyniki PSA dla wariantu uwzględniającego instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 44. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX, wariant z uwzględnieniem RSS)

Parametr	ISA+POM+DEX	POM+DEX	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	██████	██████	██████
Całkowite LYG	██████	██████	██████
Całkowite QALY	██████	██████	██████
ICER (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) [PLN/LYG]		██████	
ICUR (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) [PLN/QALY]		██████	

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). ██████████

Tabela 45. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników (porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX, wariant z uwzględnieniem RSS)

Parametr	Wartość	
Odsetek symulacji	Terapia bardziej efektywna i droższa	██████
	Terapia dominująca	██████
	Terapia mniej efektywna i tańsza	██████
	Terapia zdominowana	██████
Net Monetary Benefit (dla WTP = 155 514 PLN/QALY)	Średnia	██████
	SD	██████
	Mediana	██████
	95% LCI	██████
	95% UCI	██████

Parametr	Wartość
Prawdopodobieństwo że ISA+POM+DEX jest terapią kosztowo-efektywną dla WTP = 155 514 PLN/QALY	■

Rysunek 19. Scatter plot (ISA+POM+DEX vs POM+DEX; wariant z uwzględnieniem RSS)



Rysunek 20. Krzywa akceptowalności (ISA+POM+DEX vs POM+DEX; wariant z uwzględnieniem RSS)



Kolejne tabele i wykresy przedstawiają wyniki PSA dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

**Tabela 46. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX, wariant bez uwzględnienia RSS)**

Parametr	ISA+POM+DEX	POM+DEX	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	██████	██████	██████
Całkowite LYG	██████	██████	██████
Całkowite QALY	██████	██████	██████
ICER (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) [PLN/LYG]		██████	
ICUR (ISA+POM+DEX vs POM+DEX) [PLN/QALY]		██████	

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu ryzyka pozostają spójne z wynikami w scenariuszu zakładającym przyjęcie wnioskowanego instrumentu.

**Tabela 47. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników (porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX, wariant bez uwzględnienia RSS)**

Parametr	Wartość	
Odsetek symulacji	Terapia bardziej efektywna i droższa	██████
	Terapia dominująca	██████
	Terapia mniej efektywna i tańsza	██████
	Terapia zdominowana	██████
Net Monetary Benefit (dla WTP = 155 514 PLN/QALY)	Średnia	██████
	SD	██████
	Mediana	██████
	95% LCI	██████
	95% UCI	██████
Prawdopodobieństwo że ISA+POM+DEX jest terapią kosztowo-efektywną dla WTP = 155 514 PLN/QALY	██████	



Rysunek 21. Scatter plot (ISA+POM+DEX vs POM+DEX; wariant bez uwzględnienia RSS)



Rysunek 22. Krzywa akceptowalności (ISA+POM+DEX vs POM+DEX; wariant bez uwzględnienia RSS)



#### 1.7.4.1. Porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX

Kolejne tabele i wykresy przedstawiają wyniki PSA dla wariantu uwzględniającego instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 48. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, wariant z uwzględnieniem RSS)

Parametr	ISA+POM+DEX	DAR+BOR+DEX	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	██████	██████	██████
Całkowite LYG	██████	██████	██████
Całkowite QALY	██████	██████	██████

Parametr	ISA+POM+DEX	DAR+BOR+DEX	Różnica
ICER (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX) [PLN/LYG]			
ICUR (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX) [PLN/QALY]			

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego).

Tabela 49. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników (porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, wariant z uwzględnieniem RSS)

Parametr	Wartość
Odsetek symulacji	Terapia bardziej efektywna i droższa
	Terapia dominująca
	Terapia mniej efektywna i tańsza
	Terapia zdominowana
Net Monetary Benefit (dla WTP = 155 514 PLN/QALY)	Średnia
	SD
	Mediana
	95% LCI
	95% UCI
Prawdopodobieństwo że ISA+POM+DEX jest terapią kosztowo-efektywną dla WTP = 155 514 PLN/QALY	

Rysunek 23. Scatter plot (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX; wariant z uwzględnieniem RSS)



Rysunek 24. Krzywa akceptowalności (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX; wariant z uwzględnieniem RSS)



Kolejne tabele i wykresy przedstawiają wyniki PSA dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 50. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, wariant bez uwzględnienia RSS)

Parametr	ISA+POM+DEX	DAR+BOR+DEX	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	████	████	████
Całkowite LYG	████	████	████
Całkowite QALY	████	████	████
ICER (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX) [PLN/LYG]		████	
ICUR (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX) [PLN/QALY]		████	

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia instrumentu ryzyka pozostają spójne z wynikami w scenariuszu zakładającym przyjęcie wnioskowanego instrumentu.

Tabela 51. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników (porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, wariant bez uwzględnienia RSS)

Parametr	Wartość	
Odsetek symulacji	Terapia bardziej efektywna i droższa	████
	Terapia dominująca	████
	Terapia mniej efektywna i tańsza	████
	Terapia zdominowana	████
Net Monetary Benefit (dla WTP = 155 514 PLN/QALY)	Średnia	████
	SD	████
	Mediana	████



Parametr	Wartość
95% LCI	■
95% UCI	■
Prawdopodobieństwo że ISA+POM+DEX jest terapią kosztowo-efektywną dla WTP = 155 514 PLN/QALY	■

Rysunek 25. Scatter plot (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX; wariant bez uwzględnienia RSS)



Rysunek 26. Krzywa akceptowalności (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX; wariant bez uwzględnienia RSS)



## 1.8. Ograniczenia

Ponieważ obserwacja pacjentów włączonych do próby klinicznej ICARIA-MM nie została zakończona, konieczne było prognozowanie krzywych PFS, PFS na leczeniu, TTD i OS poprzez dopasowanie parametrycznych rozkładów przeżycia do danych źródłowych, aby wyznaczyć przeżycie w dłuższym okresie czasu. [REDACTED]

Podsumowując, prognozy uzyskane w modelu, szczególnie dla przeżycia całkowitego, związane są ze znaczną niepewnością, która może mieć istotny wpływ na oszacowania efektywności kosztowej produktu Sarclisa®.

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [1], nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednio oraz pośrednio (z wykorzystaniem wspólnego komparatora) schematów ISA+POM+DEX oraz DAR+BOR+DEX. W związku z powyższym wykonane porównanie ma charakter naiwny (zestawienie wyników), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności. Nie jest to jedyne ograniczenie dla porównania ze schematem zawierającym daratumumab. Skuteczność schematu DAR+BOR+DEX w RRMM została zbadana w próbie klinicznej CASTOR [78], jednak charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do tego badania posiada istotne rozbieżności względem charakterystyki populacji docelowej dla schematu ISA+POM+DEX. Do badania CASTOR [78] włączono chorych, którzy wcześniej otrzymali jedną lub więcej linii leczenia (w tym, na ramieniu DAR+BOR+DEX: jedną linię 48,6%, dwie linie 27,9%, trzy linie 14,7% oraz więcej niż trzy linie 8,8%), [REDACTED]

Kolejnym istotnym czynnikiem różniącym populacje włączone do badań ICARIA-MM oraz CASTOR [78] jest status oporności na lenalidomid. [REDACTED]

[REDACTED] Różnica ta wpływa w większym stopniu na rokowanie w obu porównywanych grupach, niż niezgodności w otrzymanych wcześniej liniach leczenia.

[REDACTED]

Mając na uwadze, że porównanie z DAR+BOR+DEX ma charakter naiwny, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto brak różnic w przeżyciu wolnym od progresji choroby ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX.

Nie zidentyfikowano dostępnych danych w postaci krzywych przeżycia dla punktów końcowych przeżycie wolne od progresji choroby na leczeniu oraz czas do dyskontynuacji leczenia, [REDACTED]

przeżycie całkowite dla ramienia DAR+BOR+DEX oszacowano korzystając z wyników publikacji dowodzącej, że PFS jest wiarygodnym predyktorem dla OS w szpiczaku mnogim (Felix 2013 [24]). Publikację ta należy uznać za wiarygodne źródło, w którym na podstawie analizy wyników z 135 badań klinicznych, obejmujących 230 ramion oraz 22 696 pacjentów, otrzymano zależność wskazującą, że każdemu raportowanemu dodatkowemu miesiącowi mediany punktu końcowego zależnego od czasu, takiego jak przeżycie wolne od progresji, czas do progresji czy przeżycie wolne od zdarzeń odpowiadają 2,45 dodatkowe miesiące mediany przeżycia całkowitego. Dodatkowo należy podkreślić, że jest to źródło, z którego korzystano w innych (opublikowanych) analizach ekonomicznych [13, 103], oceniających opłacalność daratumumabu w terapii szpiczaka mnogiego w USA.

Jednakże oszacowanie nowej krzywej (w tym przypadku OS dla komparatora) opierając się jedynie na prognozowanej punktowej wartości mediany przeżycia oraz kształcie innych krzywych

zawsze obarczone będzie znaczącym stopniem niepewności.

Podsumowując, brak możliwości wiarygodnego porównania bezpośredniego oraz pośredniego z DAR+BOR+DEX oraz duża liczba założeń koniecznych do przyjęcia, aby umożliwić przeprowadzenie tego porównania w formie naiwnej, powodują, że wnioskowanie o efektywności kosztowej schematu ISA+POM+DEX lub jej braku w odniesieniu do schematu z daratumumabem pozostaje ułomne.

Kolejnym ograniczeniem analizy odnoszącym się do obu przeprowadzonych porównań jest sposób w jaki w modelu przedstawione zostały terapie stosowane po progresji choroby. Odsetki pacjentów, którzy otrzymują poszczególne interwencje zostały podane nie dla schematów leczenia, lecz dla substancji czynnych. W związku z powyższym możliwe jest zawyżenie kosztów związanych z podaniem tych leków, gdyż w praktyce klinicznej mogą one wystąpić jako element jednej terapii skojarzonej.

## 1.9. Dyskusja i wnioski końcowe

Ocenę opłacalności stosowania izatuksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim

wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA) opierającej się na skonstruowanym w programie MS Excel modelu decyzyjnym, zestawiającym koszty oraz efekty zdrowotne interwencji 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 ISA+POM+DEX. Obliczono również, zyskane lata życia (LYG). Parametr ten wykazał wpływ zastosowania porównywanych technologii medycznych na przeżycie całkowite bez rozróżnienia jakości życia w poszczególnych stanach zdrowia.

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Sarclisa® przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego (*partitioned survival model*), który został dostosowany do warunków polskich. W modelu uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci z RRMM. Przyjęty 20-letni horyzont czasowy zapewnił uwzględnienie w modelu wszystkich zdarzeń klinicznych i kosztów występujących u każdego z pacjentów do momentu zgonu.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia z udziałem



izatuksymabu będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia (substancje czynne, wizyty kontrolne, monitorowanie i diagnostyka) poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty substancji czynnych (interwencja, komparatory, schematy stosowane po progresji choroby), koszty hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty przetoczeń (płytki krwi i krwinki czerwone), koszty podania czynnika wzrostu kolonii granulocytów oraz koszty opieki paliatywnej.

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, tj. randomizowanym badaniem z grupą kontrolną ICARIA-MM, istnieje możliwość przeprowadzenia bezpośredniego porównania wnioskowanego schematu ISA+POM+DEX z leczeniem skojarzonym z udziałem pomalidomidu i deksametazonu (schemat POM+DEX), które obecnie stanowi praktykę kliniczną w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka mnogiego w Polsce (POM+DEX jest refundowane w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”).

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono również porównanie ocenianej interwencji ze schematem daratumumab+bortezomib+deksametazon (DAR+BOR+DEX). Jest to terapia również dostępna obecnie w ramach programu lekowego B.54, a jedna z jej składowych – daratumumab – jest podobnie jak izatuksymab przeciwciałem monoklonalnym (mAb) klasy immunoglobulin G1 przeciw antygenowi CD 38. Jednakże zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [1], nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie schematów ISA+POM+DEX oraz DAR+BOR+DEX. W związku z powyższym wykonane porównanie ma charakter naiwny (zestawienie wyników), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.

Schemat KAR+LEN+DEX stanowi odpowiedni komparator dla leczenia ISA+POM+DEX jedynie w bardzo wąskiej grupie pacjentów z RRMM, którzy kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych oraz ma na celu indukcję odpowiedzi, stanowi bowiem terapię pomostową do przeszczepu. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej, biorąc pod uwagę populacje analizowane w badaniach ICARIA-MM oraz ASPIRE i PX-171-006, przygotowanie zestawienia danych (ang. naïve comparison) ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX dla zbitej populacji, refundowanej obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego, nie jest możliwe do przeprowadzenia. W żadnym z badań (ICARIA-MM oraz ASPIRE i PX-171-006) nie uwzględniono danych dla subpopulacji pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych.

[REDACTED]

W przeprowadzonej analizie wrażliwości dla porównania z POM+DEX największy wzrost wyników w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których przyjęto krótsze horyzonty czasowe oraz



alternatywny rozkład dla czasu do dyskontynuacji leczenia. Brak dyskutowania spowodował największy spadek wartości współczynnika ICER w porównaniu do analizy podstawowej.

Z kolei dla porównania z DAR+BOR+DEX w deterministycznej analizie wrażliwości największy wzrost wyników w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których przyjęto maksymalną wartość mediany OS dla schematu DAR+BOR+DEX, krótsze horyzonty czasowe oraz alternatywne rozkłady dla czasu do dyskontynuacji leczenia. Wprowadzenie do obliczeń minimalnej wartości mediany OS dla schematu DAR+BOR+DEX spowodowało największy spadek wartości współczynnika ICER w porównaniu do analizy podstawowej.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego).

### Walidacja modelu

Pełna walidacja zewnętrzna, biorąc pod uwagę brak innych długookresowych prób klinicznych dla schematu ISA+POM+DEX nie była możliwa. Walidację taką przeprowadzono jednak w celu wyznaczenia najbardziej wiarygodnych krzywych przeżycia całkowitego.

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania terapii ISA+POM+DEX, zatem porównanie wyników z rezultatami innych opublikowanych analiz ekonomicznych nie było możliwe.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, która obejmowała:

- Wprowadzanie do modelu skrajnych wartości;
- Porównanie wyników PSA z punktowymi oszacowaniami deterministycznymi;
- Identyfikacja błędów #REF, #NUM i #NA;
- Identyfikacja stałych wartości w formułach, pozostających bez odniesień;
- Sprawdzenie, czy nie ma łączy do innych skoroszytów lub plików zewnętrznych;
- Sprawdzenie poprawności formuł odpowiadających za dyskutowanie;
- Przetestowanie elementów kontrolnych, takich jak przyciski, listy rozwijane itp.;
- Sprawdzenie czy funkcja „przywróć ustawienia domyślne” działa poprawnie;
- Porównanie danych wejściowych do modelu z raportem z badania klinicznego;
- Sprawdzenie, czy wszystkie wartości wejściowe mają odpowiednio odniesienia;
- Sprawdzenie formatowania modelu (w tym zachowanie spójności w wypełnieniu komórek kolorem);
- Sprawdzenie, czy za kresy osi X i Y na wykresach zmieniają się wraz ze zmianą wyników;
- Przetestowanie modelu na (ograniczonym) zbiorze różnych komputerów.

Ponowna walidacja została przeprowadzona po dostosowaniu modelu do warunków polskich.

### Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) wiązałyby się ze znaczną poprawą wyników zdrowotnych u dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. [REDACTED]

Finansowanie izatuksymabu z środków płatnika publicznego zapewniłoby dostęp do skutecznej terapii w grupie pacjentów opornych na leczenie inhibitorem proteasomów oraz lenalidomidem, tj. substancjami stosowanymi w warunkach polskich we wcześniejszych liniach leczenia. Obecnie, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi [64], preferowanymi terapiami leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy są schematy zawierające skojarzenie trzech leków. Brak finansowania z środków płatnika publicznego innowacyjnych opcji terapeutycznych oraz zapisy istniejącego programu lekowego powodują, że najczęściej stosowaną interwencją [REDACTED] w warunkach polskich pozostaje dwulekowe skojarzenie pomalidomidu z deksametazonem [REDACTED]. Refundacja produktu Sarclisa® będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne chorych na szpiczaka mnogiego w Polsce.

Szpiczak plazmocytozy (mnogi) posiada status choroby rzadkiej (ORPHA: 29073) [76]. Zgodnie z projektem Planu dla Chorób Rzadkich [82], w celu poprawy dostępu do skutecznych leków stosowanych w chorobach rzadkich, wskazane jest wprowadzenie do ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, nowej, specyficznej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla leków posiadających dopuszczenie do stosowania w chorobach rzadkich, która odzwierciedlałaby większą skłonność społeczeństwa do zapłaty za uzyskanie korzyści klinicznych w przypadku takich chorób. Efektywność kosztowa produktu leczniczego Sarclisa® (leku o udowodnionej skuteczności w terapii szpiczaka plazmocytozy) powinna być zatem rozpatrywana w kontekście wyższej od przyjętej obecnie wartości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

## 2. ZAŁĄCZNIKI

### 2.1. Rzeczywiste koszty jednostkowe lenalidomidu, pomalidomidu, daratumumabu oraz karfilzomibu na podstawie rozstrzygniętych przetargów w wybranych szpitalach

Tabela 52. Jednostkowe koszty wybranych substancji na podstawie wyników przetargów w wybranych szpitalach.

Szpital	Sygnatura zamówienia	Zamówienie (wielkość i liczba opakowań)	Data rozstrzygnięcia przetargu	Kwota brutto [PLN]	Całkowita liczba mg	Koszt/mg [PLN]
<b>Lenalidomid</b>						
Szpital Uniwersytecki w Krakowie	DFP.271.74.20 19.KK	25 mg x 21 kaps. x 500 op. 15 mg x 21 kaps. x 450 op. 10 mg x 21 kaps. x 340 op.	13.11.2019	19 913 150,40	475 650	41,87
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	DZP.242.80.20 20	25 mg x 21 kaps. x 100 op. 15 mg x 21 kaps. x 150 op. 10 mg x 21 kaps. x 110 op. 5 mg x 21 kaps. x 30 op.	26.05.2020	5 894 315,57	126 000	46,78
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	100/PN/2020	25 mg x 21 kaps. x 36 op	08.06.2020	596 331,33	18 900	31,55
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi	EZ.2842.2019	25 mg x 21 kaps. x 1000 op. 15 mg x 21 kaps. x 250 op. 10 mg x 21 kaps. x 560	17.09.2019	28 324 638,50	721 350	39,27
<b>Pomalidomid</b>						
Szpital Uniwersytecki w Krakowie	DFP.271.74.20 19.KK	2 mg x 21 kaps. x 20 op. 3 mg x 21 kaps. x 40 op. 4 mg x 21 kaps. x 250 op.	13.11.2019	11 493 014,40	24 360	471,80
Zespół Szpitali miejskich w Chorzowie	SP ZOZ ZSM/ZP/46/20 19	1 mg x 21 kaps. x 4 op., 2 mg x 21 kaps. x 10 op., 3 mg x 21 kaps. x 10 op., 4 mg x 21 kaps. x 60 op.,	24.12.2019			
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	DZP.242.80.20 20	4 mg x 30 kaps. x 125 op. 1 mg x 21 kaps. x 10 op.,	26.05.2020	4 634 280,00	15 000	308,95
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi	EZ.28.151.19	2 mg x 21 kaps. x 10 op. 3 mg x 21 kaps. x 25 op. 4 mg x 21 kaps. x 90 op.	13.02.2020	5 005 022,40	9 765	512,55



Szpital	Sygnatura zamówienia	Zamówienie (wielkość i liczba opakowań)	Data rozstrzygnięcia przetargu	Kwota brutto [PLN]	Całkowita liczba mg	Koszt/mg [PLN]
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	ZP-20-014UN	1 mg x 210 kaps. 4 mg x 1260 kaps.	28.04.2020	2 595 196,80	5 250	494,32
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	ZP-20-008UN	2 mg x 840 kaps. 3 mg x 840 kaps.	14.04.2020	2 965 939,20	4 200	706,18
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi	2020/S 082-193392	Pomalidomidum kapsułki twarde 1 mg 21 tabl. op. 10 Pomalidomidum kapsułki twarde 2 mg 21 tabl. op. 10 Pomalidomidum kapsułki twarde 3 mg 21 tabl. op. 25 Pomalidomidum kapsułki twarde 4 mg 21 tabl. op. 90	14.02.2020	5005022,4	9975	501,76
Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie	2020/S 111-269425	Pomalidomidum kaps. twarda, 1 mg x 21 szt. – 3 op. Pomalidomidum kaps. twarda, 2 mg x 21 szt. – 12 op. Pomalidomidum kaps. twarda, 3 mg x 21 szt. – 20 op. Pomalidomidum kaps. twarda, 4 mg x 21 szt. – 36 op.	26.05.2020	2437288	4851	502,43
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, ul. dr. K. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin, POLSKA	2020/S 119-289150	Pomalidomidum kaps. 1 mg a 21 szt. – op 2 Pomalidomidum kaps. 2 mg a 21 szt. – op 2 Pomalidomidum kaps. 3 mg a 21 szt. – op 6 Pomalidomidum kaps. 4 mg a 21 szt. – op 170	10.06.2020	6673363,2	14784	451,39
<b>Daratumumab</b>						
Szpital Uniwersytecki w Krakowie	DFP.271.44.20 20.KK	20 mg/ml, fiol a 5 ml x 1000 20 mg/ml, fiol a 20 ml x 1200	04.05.2020	7 395 000,00	580 000	12,75
Zespół Szpitali miejskich w Chorzowie	SP ZOZ ZSM/ZP/46/20 19	100mg/5ml r-r do infuzji x 210 fiol. 400mg/20ml r-r do infuzji x 630 fiol.	11.12.2019	3 480 749,50	273 000	12,75
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	DZP.242.80.20 20	20 mg/ml, fiol a 5 ml x 1000 20 mg/ml, fiol a 20 ml x 1200	26.05.2020	1 721 250,00	135 000	12,75
Instytut Hematologii i Transfuzjologii	IHiT/P37/2019	20 mg/ml, fiol a 20 ml x 30	09.07.2019	152 999,93	12 000	12,75

Szpital	Sygnatura zamówienia	Zamówienie (wielkość i liczba opakowań)	Data rozstrzygnięcia przetargu	Kwota brutto [PLN]	Całkowita liczba mg	Koszt/mg [PLN]
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi	EZ.28.151.19	20 mg/ml, fiol a 5 ml x 380 20 mg/ml, fiol a 20 ml x 1100	13.02.2020	6 094 499,18	478 000	12,75
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie	EO/LA-2722/LXXXVII/19	20 mg/ml, fiol a 20 ml x 400	27.10.2019	2 039 999,04	160 000	12,75
<b>Karfilzomib</b>						
Zespół Szpitali miejskich w Chorzowie	SP ZOZ ZSM/ZP/46/2019	60 mg x 480 fiol.	11.12.2019	1 708 879,68	28800	59,34
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	DZP.242.80.2020	60 mg x 100 fiol.	26.05.2020	356 016,60	6000	59,34
Instytut Hematologii i Transfuzjologii	IHIT/P/95/2019	10 mg x 1200 fiol.	02.01.2020	712 035,36	12000	59,34
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi	EZ.28.151.19	60 mg x 184 fiol.	13.02.2020	655071,62	11040	59,34
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie	EO/LA-2722/LXXXVII/19	60 mg x 240 fiol.	52.10.2019	854 439,84	14400	59,34
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mieleckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	ZP-19-103UN	60 mg x 1000 fiol.	30.09.2019	3 560 166	60000	59,34
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mieleckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	ZP-20-012UN	10 mg x 200 fiol.	26.03.2020	118 672,56	2000	59,34

## 2.2. Koszty z perspektywy pacjenta

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Sarclica® przed wlewem izatuksymabu należy zastosować premedykację z użyciem następujących produktów leczniczych, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem [16]:

- deksametazon w dawce 40 mg, doustnie lub dożylnie (lub w dawce 20 mg doustnie lub dożylnie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat);
- paraceta mol w dawce od 650 mg do 1000 mg, doustnie (lub równoważny lek);
- antagoniści receptora H2 [ranitydyna w dawce 50 mg dożylnie lub równoważny lek (np. cymetydyna)], albo doustne inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol);
- difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg, dożylnie lub doustnie [lub równoważny lek (np. cetyryzyna, prometazyna, dekschlorfeniramina)]. Podczas co najmniej pierwszych 4 wlewów preferowana jest droga dożylna.

Koszty leczenia deksametazonem z perspektywy pacjenta zostały oszacowane w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2019 [63] (prezentujące dane o łącznej sprzedaży leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych na receptę w aptekach według



kodów EAN), przy czym jako podstawę do kalkulacji przyjęto dane dla opakowań zawierających tabletki 20 mg lub 40 mg (kody EAN: 5909991297763, 5909991297879, 05909991397258), biorąc pod uwagę dawkowanie w schematach stosowanych w szpiczaku mnogim. Koszt jednostkowy (za mg) substancji z perspektywy pacjenta wynosi 0,07 PLN, przyjmując dawkowanie zgodne z zapisami projektowanego programu lekowego [81] i zakładając brak przerwania terapii, całkowity roczny koszt stosowania deksametazonu z perspektywy pacjenta wynosi około 146 PLN.

W przypadku podania leków w formie infuzji dożylniej (ranitydyna lub równoważny lek, difenhydramina lub równoważny lek) przyjęto, że zostaną one rozliczone w ramach świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu i pacjent nie poniesie kosztów leczenia (przykładowo produkt Solvertyl [ranitydyna] roztwór do wstrzykiwań jest dostępny do stosowania wyłącznie w lecznictwie zamkniętym [38]).

Paracetamol jest substancją dostępną bez konieczności posiadania recepty (OTC). Na rynku dostępna jest duża liczba produktów leczniczych zawierających paracetamol. Przykładowy koszt premedykacji z perspektywy pacjenta dla maksymalnej dawki 1000 mg może kształtować się następująco (za prezentowano koszty dla dwóch wybranych produktów na podstawie informacji z serwisu internetowego mp.pl [40]):

- Produkt Apap, tabletki 500 mg; 100 tabl. – koszt za opakowanie 35,97 PLN, koszt premedykacji na jedno podanie izatuksymabu 0,72 PLN, opakowanie pokrywa zapotrzebowanie na pierwsze 23 cykle leczenia (ponad 1,75 roku);
- Produkt Paracetamol Accord, tabletki 500 mg; 100 tabl. – koszt za opakowanie 8,10 PLN, koszt premedykacji na jedno podanie izatuksymabu 0,16 PLN; opakowanie pokrywa zapotrzebowanie na pierwsze 23 cykle leczenia (ponad 1,75 roku).

W przypadku zakończenia podawania leku przeciwhistaminowego w formie dożylniej, dostępny jest produkt leczniczy Apap Noc (OTC) zawierający difenhydraminę i paracetamol w skojarzeniu. Koszt jednego z takich produktów, zgodnie z informacjami pochodzącymi z serwisu internetowego mp.pl [39], wynosi:

- Produkt Apap Noc, tabletki powlekane; 1 tabl. zawiera: 500 mg paracetamolu, 25 mg chlorowodoru difenhydraminy; 50 tabl. - koszt za opakowanie 26,95 PLN, koszt premedykacji na jedno podanie izatuksymabu 1,08 PLN (paracetamol 1000 mg, difenhydramina 50 mg); opakowanie pokrywa zapotrzebowanie na 12,5 cykli leczenia (tj. ponad rok terapii, zakładając, że w pierwszym cyklu difenhydramina będzie podawana dożylnie - dla co najmniej pierwszych 4 wlewów izatuksymabu preferowana jest dożylna droga podania dla difenhydraminy [16]).

W przypadku przyjmowania leku przeciwhistaminowego doustnie jako osobny produkt (bez skojarzenia z paracetamolem) na rynku polskim dostępna, jest duża liczba produktów leczniczych na receptę, jak i bez recepty (również leki przeciwhistaminowe nowszych generacji). Przykładowy koszt z perspektywy pacjenta, przy założeniu odpłatności 100%, mógłby kształtować się następująco (zaprezentowano preparat o najniższym koszcie jednostkowym spośród wpisanych na listę leków refundowanych i zawierających cetyryzynę lub dwuchlorowodorek cetyryzyny [75]):

- Produkt Cetirizine Genoptim, tabl. powl., 10 mg, 30 szt. (cetirizini dihydrochloridum) – koszt za opakowanie 12,64 PLN, koszt premedykacji na jedno podanie izatuksymabu 0,42 PLN (10 mg cetyryzyny); opakowanie pokrywa zapotrzebowanie na 15 cykli leczenia (tj. ponad rok terapii, zakładając, że w pierwszym cyklu lek przeciwhistaminowy będzie podawany dożylnie).

W przypadku stosowania inhibitorów pompy protonowej doustnie również dostępna jest duża liczba produktów leczniczych wydawanych na receptę oraz jako OTC. Przykładowy koszt z perspektywy pacjenta, przy założeniu odpłatności 100%, mógłby kształtować się następująco (zaprezentowano preparat wyznaczający podstawę limitu



w grupie 2.0, Inhibitory pompy protonowej - stosowane doustnie spośród wpisanych na listę leków refundowanych i zawierających omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol lub pantoprazol [75]):

- Produkt Emanera, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg, 28 kaps. (esomeprazol) – koszt za opakowanie 8,84 PLN, koszt premedykacji na jedno podanie izatuksymabu 0,32 PLN (20 mg esomeprazolu); opakowanie pokrywa zapotrzebowanie na 13 cykli leczenia, tj. 1 rok terapii).

Podsumowując, biorąc pod uwagę dużą liczbę produktów leczniczych, dostępnych zarówno na receptę, jak i bez recepty, na rynku polskim zawierających paracetamol, leki przeciwhistaminowe oraz inhibitory pompy protonowej, istnieje wiele możliwości oszacowania całkowitego kosztu premedykacji związanej z podaniem izatuksymabu z perspektywy pacjenta, jednakże nie powinien przekroczyć on kwoty 50 PLN/rok (bez deksametazonu; z uwzględnieniem deksametazonu nie powinien przekroczyć 200 PLN/rok).

Istnieje również możliwość, że wszystkie zalecane w premedykacji leki pacjent otrzyma bezpłatnie w szpitalu (biorąc pod uwagę ich relatywnie niski koszt w porównaniu z innymi składowymi terapiami) i zostaną one rozliczone w ramach świadczenia: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu. Leki zalecane w premedykacji należy podać 15-60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Sarclisa® [16], a zatem może to mieć miejsce w szpitalu (szczególnie w przypadku pacjentów z dłuższym czasem dojazdu do ośrodka).

W związku z powyższym w analizie odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń uwzględniających perspektywę wspólną płatników (pacjent+NFZ). Różnica wyników dla perspektywy wyłącznie płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatników byłaby nieznaczna, bez wpływu na wnioskowanie. W zakresie istotnych składowych kosztów wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome.

### 2.3. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

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

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową produktu leczniczego Sarclisa® 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)
- CRD (Centre for Reviews and Dissemination, University of York)

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.

Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.3.2.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania izatuksymabu w terapii skojarzonej z pomalidomidem i deksametazonem w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim.

### 2.3.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

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

Tabela 53. Strategia wyszukiwania Pubmed (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 12.02.2021 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	sarclisa	93
#2	"isatuximab"[Supplementary Concept]	31
#3	isatuximab-irfc	93
#4	SAR650984	99
#5	SAR 650984	1
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	99
#7	economic OR economics OR pharmaco-economic OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR cost	1 313 691
#8	#6 AND #7	0

Tabela 54. Strategia wyszukiwania Cochrane (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 12.02.2021 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	(sarclisa):ti,ab,kw	1
#2	(isatuximab):ti,ab,kw	66
#3	(isatuximab-irfc):ti,ab,kw	2
#4	(SAR650984):ti,ab,kw	24
#5	(SAR 650984):ti,ab,kw	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	66
#7	economic OR economics OR pharmaco-economic OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR cost	75 035
#8	#6 AND #7	1

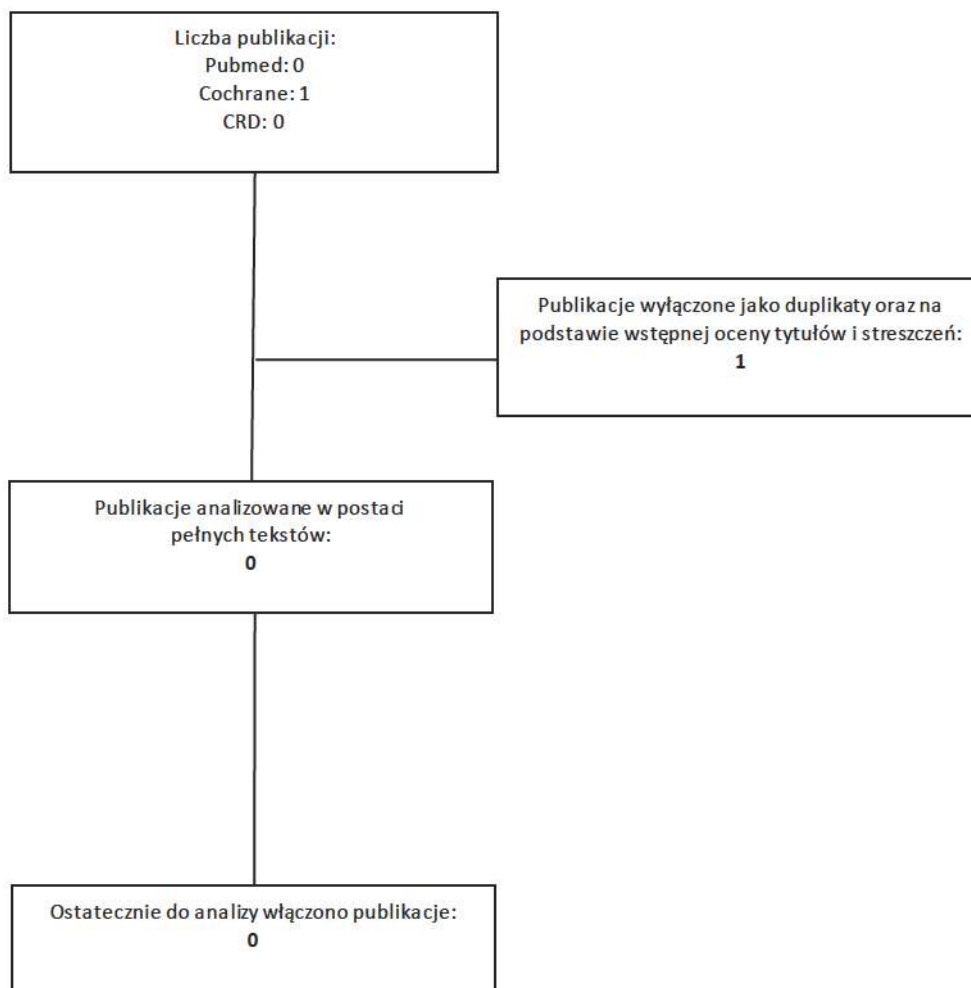
Tabela 55. Strategia wyszukiwania CRD (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 12.02.2021 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	(sarclisa) OR (isatuximab) OR (SAR650984) OR (SAR 650984)	0

### 2.3.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

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

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



### 2.1. 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 zyskane 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 i identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent ze 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 przedziału 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.

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

**Tabela 56. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 26.05.2020 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	„Multiple Myeloma”	51 017
2	((utilit*[tiab] OR disutilit*[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 hui[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]))	11 774
3	#1 AND #2	44

**Tabela 57. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 26.05.2020 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	Multiple Myeloma	4779
2	(utilit*:ab,ti OR disutilit*: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)	1821
3	#1 and #2	20

**Tabela 58. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *CRD* (wyszukiwanie zakończone 26.05.2020 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	(„Multiple Myeloma”)	231
2	(utilit* OR disutilit* OR “health-related quality of life” OR “HRQL”) AND (“quality of well-being” OR QoL OR “standard gamble” OR “time	1239

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui2 OR hui3 OR "euro qol" OR "EQ-5D" OR "eq5d" OR "eq 5d")	
3	#1 and #2	2

Przeprowadzono aktualizację wyników wyszukiwania 12.02.2021 w bazie Medline przez PubMed, w wyniku którego odnaleziono przegląd systematyczny Golicki 2020 [27]. W związku z powyższym zaniechano dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.

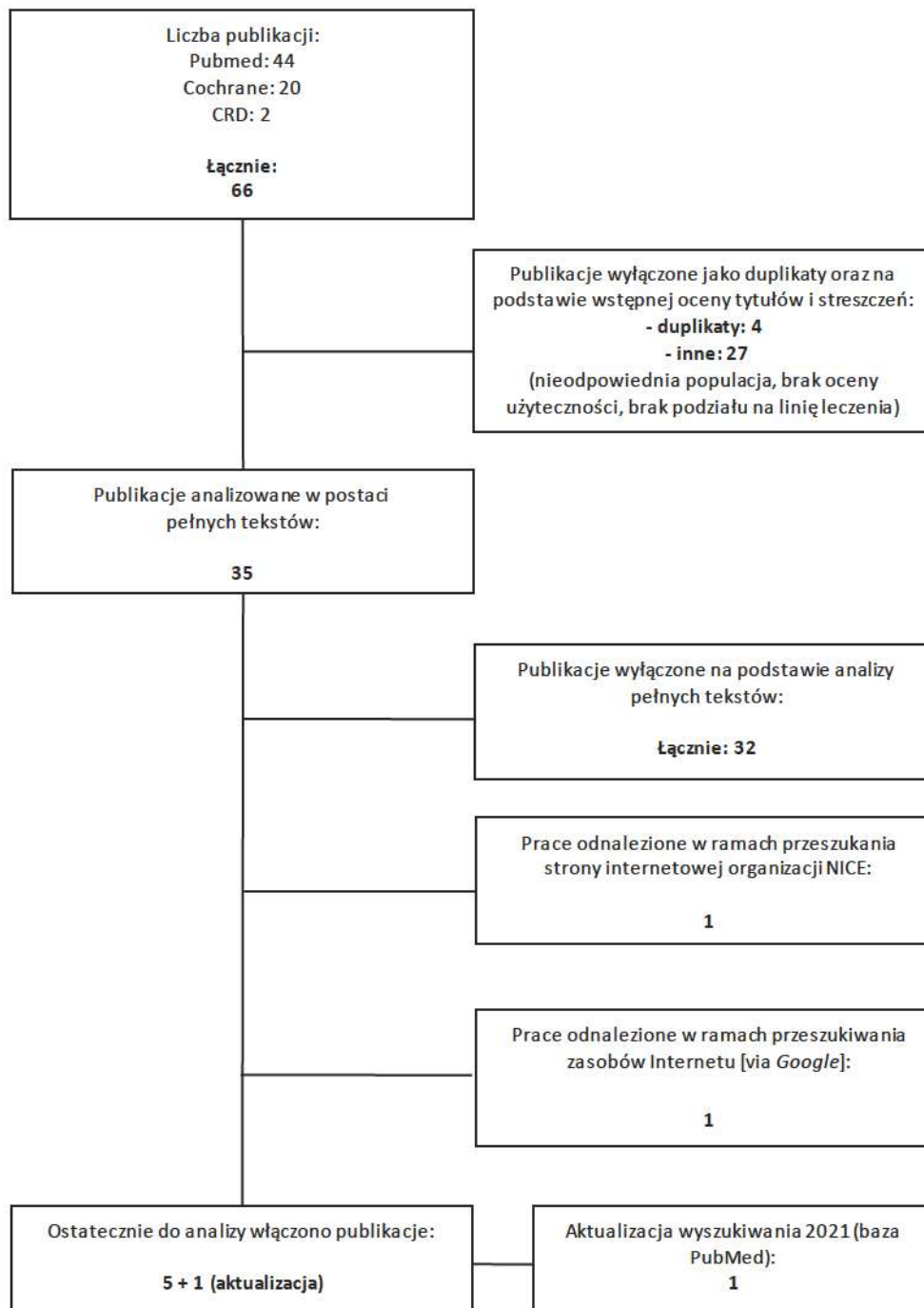
Tabela 59. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (aktualizacja wyszukiwania 12.02.2021 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	„Multiple Myeloma”	53167
2	((utilit*[tiab] OR disutilit*[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 hui[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]))	12518
3	#1 AND #2	49

### 2.1.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

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





## 2.1.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 60. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Populacja	Wartości użyteczności mierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D
			<p>Metaregresja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nowo rozpoznani pacjenci: 0,529</li> <li>- pacjenci, którzy otrzymywali jedną klasę* leczenia: 0,659</li> <li>- pacjenci, którzy otrzymywali dwie klasy* leczenia: 0,62</li> <li>- pacjenci, którzy otrzymywali trzy klasy* leczenia: 0,606</li> <li>- pacjenci, którzy otrzymywali cztery klasy* leczenia: 0,494</li> <li>- przeszczep szpiku: 0,066</li> </ul>
Hatswell 2019 [34]	Przeгляд systematyczny i metaanaliza użyteczności poszczególnych stanów zdrowia u pacjentów ze szpiczakiem mnogim	Pacjenci ze szpiczakiem mnogim	<p>Bayesian model:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nowo rozpoznani pacjenci: 0,53</li> <li>- pacjenci, którzy otrzymywali jedną klasę* leczenia: 0,62</li> <li>- pacjenci, którzy otrzymywali dwie klasy* leczenia: 0,59</li> <li>- pacjenci, którzy otrzymywali trzy klasy* leczenia: 0,578</li> <li>- pacjenci, którzy otrzymywali cztery klasy* leczenia: 0,469</li> <li>- przeszczep szpiku: 0,056</li> </ul> <p>*Klasy leczenia: inhibitor proteasomu, leki immunomodulujące, chemioterapia, nowoczesne leki (zarejestrowane w ciągu ostatnich 5 lat)</p>
Abonour 2018 [1]	Ukazanie wpływu leczenia podtrzymującego po przeszczepie szpiku u pacjentów ze szpiczakiem mnogim	Pacjenci z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali leczenie indukujące oraz ASCT w ramach pierwszej linii leczenia (n=550)	<p>Progresja choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Jakiegokolwiek leczenie podtrzymujące: 0,79</li> <li>-leczenie podtrzymujące oparte na lenalidomidzie: 0,78</li> <li>-brak leczenia podtrzymującego: 0,78</li> </ul> <p>- wartość odniesienia: 0,69</p>
NICE 2017 [74] (na podstawie abstraktu konferencyjnego Cella 2015 [14])	Ukazanie wyników z badania klinicznego PREAMBLE dotyczących wpływu szpiczaka mnogiego na jakość życia	Nawrotowy/oporny szpiczak mnogi (n=273)	<p>Po 6 miesiącach obserwacji, według poprzednich linii leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwsza linia leczenia: 0,69</li> <li>- druga linia leczenia: 0,69</li> <li>- co najmniej druga linia leczenia: 0,76</li> <li>- trzecia linia leczenia: 0,76</li> <li>- powyżej trzeciej linii leczenia: 0,76</li> </ul>
Proskorovsky 2014 [83]	Opracowanie algorytmu mapowania, który będzie umożliwił konwertowanie danych dotyczących HRQoL z	Pacjenci ze szpiczakiem mnogim (N=154)	0,7 ± 0,3

Publikacja	Cel	Populacja	Wartości użyteczności mierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D
	kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (z lub bez danych QLQ-MY20) na EQ-5D.		
Acaster 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) - druga linia leczenia: 0,67 (0,25) - późniejsze stadium choroby: 0,63 (0,29)
van Agthoven 2004 [93]	Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej opartej na szczegółowych danych pacjentów oraz na szpitalnym systemie informatycznym	Szpiczak mnogi	-przed progresją: 0,810 -progresja: 0,640
Golicki 2020 [27]	Przegląd systematyczny użyteczności uzyskanych w oparciu o kwestionariusze EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, EQ-5D-Y dla nowotworów hematologicznych	Szpiczak mnogi (wyniki przeglądu prezentowane osobno dla poszczególnych jednostek chorobowych)	Zestawienie użyteczności dla szpiczaka mnogiego zostało przedstawione w załączniku do publikacji <i>Golicki 2020</i> [27]. Do przeglądu włączono 24 badania (26 publikacji), prezentujących wartości dla 165 użyteczności oraz 84 zmian użyteczności (łącznie 249 użyteczności ogółem).

Dodatkowo przedstawiono również użyteczności występujące w opublikowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji analizach ekonomicznych.

Tabela 61. Analizy ekonomiczne opublikowane w AOTMIT dotyczące oceny leków na szpiczaka mnogiego: przyjęte użyteczności

Analiza	Cel	Populacja	Przyjęta wartość (użyteczności)
Ninlaro® (ikszazomib) [43]	Ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Ninlaro® stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim.	Dorośli pacjenci z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim, dalszych cech populacji nie opublikowano	Nie opublikowano wartości użyteczności przyjętych w modelu.
Kyprolis® (karfilzomib) [42]	Ocena opłacalności stosowania w Polsce leku karfilzomib (Kyprolis®) w skojarzeniu z deksametazonem (schemat KAR+DEX), finansowanego w ramach Programu lekowego Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (plazmocytozy) ICD-10 C90.0 z zastosowaniem karfilzomibu	Dorośli pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia	Analiza podstawowa: Przed progresją – stan wyjściowy: Kd/Rd: 0,810; Vd: 0,810 Przed progresją – kolejne cykle: Kd/Rd: 0,818; Vd: 0,791 Progresja: Kd/Rd: 0,742; Vd: 0,715 Zgon: 0

<p>Kyprolis® (karfilzomib) [56]</p>	<p>Ocena opłacalności stosowania w Polsce leku karfilzomib (Sarclisa®) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KAR+LEN+DEX), finansowanego w ramach Programu lekowego: <i>Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotnego szpiczaka mnogiego (plazmocytozy) ICD-10 C90.0</i></p>	<p>Dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia</p>	<p>Analiza podstawowa: - stan przed progresją: 0,81 - stan po progresji w trakcie aktywnego leczenia: 0,64 - stan po progresji bez aktywnego leczenia: 0,59</p>
<p>Daratumumab (Darzalex®) [35]</p>	<p>Ocena kosztów-żyteczności stosowania daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem (BOR) i deksametazonem (DEX) w porównaniu z bortezomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem</p>	<p>Dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim spełniający kryteria włączenia do programu lekowego</p>	<p>Analiza podstawowa - PFS, PPS - na podstawie badania klinicznego CASTOR [78].  Wartości użyteczności nie zostały opublikowane w analizie.</p>
<p>Farydak® (panobinostat) [15]</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, w celu przeprowadzenia konwersji EORTC QLQ C-30 do indeksów EQ-5D użyto opublikowanego algorytmu [83].  Wartości użyteczności nie zostały opublikowane w analizie.</p>
<p>Pomalidomid (Imnovid®) [36]</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 nawrotnym 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): - stała: 0,727 - progresja choroby: -0,037 - BORR* stabilna faza choroby: -0,095 - BORR* progresja choroby: -0,139  Analiza wrażliwości (model regresji otrzymany metodą selekcji do przodu): - stała: -0,046 - progresja choroby: -0,036 - BORR* stabilna faza choroby: -0,096 - BORR* progresja choroby: -0,138  Wartości oparte na badaniu MM-003 [1]. Analiza wrażliwości (druga możliwość): - stan przed progresją: 0,810 - stan po progresji: 0,645</p>

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



### 3. PIŚMIENNICTWO

1. Abonour, R., Wagner, L., Durie, B. G. M., Jagannath, S., Narang, M., Terebelo, H. R., Gasparetto, C. J., Toomey, K., Hardin, J. W., Kitali, A., Gibson, C. J., Srinivasan, S., Swern, A. S. and Rifkin, R. M. Impact of post-transplantation maintenance therapy on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: data from the Connect® MM Registry. *Ann Hematol.* 2018. 97(12):2425-2436.
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. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogí (ICD-10: C90.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.4.2020 5 luty 2020 r.
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia nr 12/2020 z dnia 12 lutego 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem we wskazaniu nawracający i oporny szpiczak mnogí (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia nr 72/2019 z dnia 4 września 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
7. Ailawadhi S, Mikhael JR, LaPlant BR, Laumann KM, Kumar S, Roy V, et al. Pomalidomide-dexamethasone in refractory multiple myeloma: long-term follow-up of a multi-cohort phase II clinical trial. *Leukemia.* 2018;32(3):719-28.
8. Analiza Refundacyjnej Praktyki Decyzyjnej (PREDECIZER) – marzec 2020; wrzesień 2020; listopad 2020; styczeń 2021. <http://inar.pl/wp-content/uploads/2020/02/Predecizer-marzec-2020.pdf>; <http://inar.pl/wp-content/uploads/2020/10/Predecizer-wrzesnie%5%84-2020.pdf>; <http://inar.pl/wp-content/uploads/2021/01/Predecizer-listopad-2020.pdf>; <http://inar.pl/pl/analiza-refundacyjnej-praktyki-decyzyjnej-predecizer-styczen-2021/>.
9. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.41.2019. Warszawa, październik 2019
10. Attal M, Richardson P, Rajkumar SV i wsp. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019 Dec 7;394(10214):2096-2107.
11. Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *Eur J Health Econ.* 2013;14(3):507-14. Epub 2012/05/11.
12. CADTH: ISA+POM+DEX: <https://www.cadth.ca/isatuximab-sarclisa-multiple-myeloma-details>; data dostępu: 19.01.2021.
13. Carlson J, Guzauskas G, Chapman R. i wsp. Cost-effectiveness of Drugs to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the United States *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(1):29-38.
14. Cella D., Moreau P., Kuter D., Goldschmidt H., Davis C., Ouksessou A., Sy O., Joo S and Lieven Annemans (UGent), An ongoing multinational observational study in multiple myeloma (pre-amb): a preliminary report of disease impact on quality of life, Congress of European Hematology Association. Suppl. 1.
15. 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\\_Farvdak\\_szpiczak\\_2\\_016.08.11.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/AW/146_AW_3_OT_4351_24_Farvdak_szpiczak_2_016.08.11.pdf). Ostatni dostęp 12.12.2018.
16. Charakterystyka produktu leczniczego, SARCLISA 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
  17. Charlinski G, Grzasko N, Jurczyszyn A, Janczarski M, Szeremet A, Waszczuk-Gajda A, et al. The efficacy and safety of pomalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma in a "real-world" study: Polish Myeloma Group experience. *Eur J Haematol*. 2018;101(3):354-61.
  18. Cost-Effectiveness of Isatuximab Plus Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma – Global Model
  19. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;379(19):1811-22.
  20. Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, Cavo M, Delforge M, Di Raimondo F, et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(4):497-503.
  21. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi J., et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med*. Aug 25 2016; 375(8): 1319-31.
  22. European Commission. Union Register of medicinal products for human use: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h850.htm>
  23. European Medicines Agency, Assessment report. Sarclisa. International non-proprietary name: isatuximab. Procedure No. EMEA/H/C/004977/0000. 26 March 2020 EMA/CHMP/200978/2020. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
  24. Félix J, Aragão F, Almeida J. i wsp. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma *BMC Cancer* 2013, 13:122.
  25. Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lsta-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2016-2018-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,7.html>
  26. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2019. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice.1.1.html>
  27. Golicki D, Jaśkowiak K, Wójcik A et al. EQ-5D–Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. *VALUE HEALTH*. 2020; 23(7):953–968.
  28. Golicki D, Niewada M, EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci* 2017; 13, 1: 191–200.
  29. Government of the UK. National Health Service, South East London Cancer Network. Bendamustine & prednisolone for multiple myeloma. 2012. Available from: [http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/40822/MM\\_Bendamustineand\\_Pred\\_Protocol\\_v1.pdf](http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/40822/MM_Bendamustineand_Pred_Protocol_v1.pdf).
  30. Government of the UK. National Health Service, South End London Cancer Network. ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine & cisplatin) for myeloma. 2013. Available from: [http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/51921/MM\\_ESHAP\\_Protocol\\_V2%200.pdf](http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/51921/MM_ESHAP_Protocol_V2%200.pdf).
  31. Gueneau P, Chretien ML, Cransac-Miet A, Aho LS, Lafon I, Favennec C, et al. Efficacy, safety, and cost of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2018;100(5):518-25.
  32. Guyot P, et al. Enhanced Secondary Analysis of Survival Data: Reconstructing the Data from Published Kaplan-Meier Survival Curves. *BMC Medical Research Methodology* 12, no. 1 (February 1, 2012): 9.
  33. HAS: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18779\\_SARCLISA\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18779.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18779_SARCLISA_PIC_INS_AvisDef_CT18779.pdf); data ostatniego dostępu: 19.01.2021;
  34. Hatwell, A. J., Burns, D., Baio, G. and Wadelin, F. Frequentist and Bayesian meta-regression of health state utilities for multiple myeloma incorporating systematic review and analysis of individual patient data. *Health Econ*. 2019. 28(5):653-665.
  35. HealthQuest, Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego, 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.



36. 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.
37. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01080391> (dostęp 07.09.2020.)
38. <https://ktomalek.pl/solvertyl-ulotka-cena-zastosowanie-apтека-roztwor-do-wstrzykiwan-0-025-g-ml-5-amp-po-2-ml/ub-4363602> [data dostępu 25.06.2020]  
<https://www.medicover.pl/leki/solvertyl.19008.d.1344> [data dostępu 25.06.2020]
39. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/56649,Apap-Noc-tabletki-powlekanie> [data dostępu 25.06.2020]
40. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/68040,Apap-tabletki> [data dostępu 25.06.2020]  
<https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/94439,Paracetamol-Accord-tabletki> [data dostępu 25.06.2020]
41. Informator o umowach NFZ <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search?Branch=01> (11.09.2020.)
42. Instytut Arcana, Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotnym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza ekonomiczna, Nr166/2019,  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/166/AW/166\\_aw\\_ot.4331.41.2019\\_kyprolis\\_ae.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/AW/166_aw_ot.4331.41.2019_kyprolis_ae.pdf).  
Ostatni dostęp 28.05.201\20 r.
43. Instytut Arcana, Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [zaczerpnienie] – analiza ekonomiczna (aktualizacja), Nr 126/2019, . Ostatni dostęp 28.05.201\20 r.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/126/AW/126\\_AW\\_OT.4331.33.2019\\_Ninlaro\\_AE.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/AW/126_AW_OT.4331.33.2019_Ninlaro_AE.pdf).
44. Jackson C. Package ‘flexsurv’. Parametric survival and multi-state models. 2016
45. Janssen Biotech. Darzalex® (daratumumab) injection, for intravenous use. Highlights of prescribing information. Initial U.S. approval: 2015. Revised: 11/2016. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc. Available at:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/761036s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761036s004lbl.pdf)
46. Janssen MF, Bonsel GJ, Luo N. Is EQ-5D-5L Better Than EQ-5D-3L? A Head-to-Head Comparison of Descriptive Systems and Value Sets from Seven Countries. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(6):675-97. Epub 2018/02/23.  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]
50. Kastritis E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Kanellias N, Migkou M, Eleutherakis-Papaiaikovou E, et al. Impact of last lenalidomide dose, duration, and IMiD-free interval in patients with myeloma treated with pomalidomide/dexamethasone. *Blood Adv*. 2019;3(23):4095-103.  
[Redacted]
52. Latimer N. NICE DSU technical support document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation of patient-level data. [Last accessed: 19 Oct 2019]. Available from: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>
53. Lokhorst et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma, *N Engl J Med* 2015; 373:1207-1219.
54. Lonial S, Weiss BM, Usmani S. et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial *Lancet*. 2016; **387**: 1551-1560.
55. Maciocia N, Melville A, Cheesman S, Sharpley F, Ramasamy K, Streetly M, et al. Real-world use of pomalidomide and dexamethasone in double refractory multiple myeloma suggests benefit in renal impairment and adverse genetics: a multi-centre UK experience. *Br J Haematol*. 2017;176(6):908-17.
56. 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 01.06.2020.



57. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, i wsp. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2020 Aug;20(8):509-518. Epub 2019 Oct 9.
58. Matsumura-Kimoto Y, Kuroda J, Kaneko H, Kamitsuji Y, Fuchida SI, Nakaya A, et al. Pomalidomide with or without dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma in Japan: a retrospective analysis by the Kansai Myeloma Forum. *Int J Hematol*. 2018;107(5):541-50.
59. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055-66
60. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informacja o wielkościkwoty 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 dostępne na stronach internetowych NFZ.
61. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informacja o wielkościkwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN (GTIN) lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN (GTIN) od stycznia do grudnia 2019 r.
62. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikaty DGL (Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2020 r.
63. National Comprehensive Cancer Network, Hematopoietic Growth Factors, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2020.
64. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma. Version 4.2021 – December 10, 2020. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf), data dostępu: 19.01.2021.
65. National institute for Health and Care Excellence (NICE). Pre-meeting briefing: Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma (part-review of TA171). <https://www.nice.org.uk/guidance/TA586/documents/multiple-myeloma-lenalidomide-post-bortezomib-part-rev-ta171-evaluation-report2>. 2014.
66. National Institute For Health And Care Excellence, Single Technology Appraisal. Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID1477], March 2020.
67. National Institute for Health and Care Excellence. Committee Papers: Single Technology Appraisal - Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID933]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta510/history>. 2018
68. National Institute for Health and Care Excellence. Committee Papers: Panobinostat for treatment multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy [ID663]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA380/documents/committee-papers>. 2016.
69. National Institute for Health and Care Excellence. Committee Papers: Single Technology Appraisal - Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID933]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta510/history>. 2018.
70. National Institute for Health and Care Excellence. Final scope: Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma [ID1477]. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10448/documents/final-scope>. 2019.
71. NICE. Daratumumab for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID933]- Company evidence submission: National Institute for Health and Care Excellence; 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta510/documents/committee-papers>
72. NICE. Panobinostat for treating multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy [ID663]- Committee Papers: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta380/documents/committee-papers>.
73. 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: National Institute for Health and Care Excellence; 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta427/documents/committee-papers>.



74. 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.
75. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r.
76. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. <https://www.orpha.net/>  
[REDACTED]
78. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K. i wsp. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-66.
79. Parisi MS, Leotta S, Romano A, Del Fabro V, Martino EA, Calafiore V, et al. Clinical Benefit of Long-Term Disease Control with Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. *J Clin Med*. 2019;8(10).
80. Program lekowy „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”, Załącznik B.54. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
81. Projekt programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90 .0) z zastosowaniem izatuksymabu”.
82. Projekt uchwały Rady Ministrów w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-uchwaly-rady-ministrow-w-sprawie-przyjecia-dokumentu-plan-dla-chorob-rzadkich-pre-konsultacje>
83. 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.
84. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014;123(12):1826-32
85. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
86. Sanofi. Clinical Study Report: A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing Isatuximab (SAR650984) in Combination with Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Versus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 2019.
87. Single Technology Appraisal Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID1477] Committee Papers.
88. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K i wsp. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR, *Haematologica* 2018. Volume 103(12):2079-2087.  
[REDACTED]
90. Uchwała Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
91. Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, Weiss BM, Bahlis NJ, Belch A, et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e447-e55
92. 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.).
93. 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.

94. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15. Epub 2012/08/08.
95. WHO. ATC/DDD Index [[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)].
96. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskracji plazmocytozy na rok 2018/2019. *Acta Haematologica Polonica* 49(4) Grudzień 2018; 157-206.
97. Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej, tekst ujednoczony wraz z późniejszymi zmianami.
98. Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 33.12.2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia tekst ujednoczony wraz z późniejszymi zmianami (załącznik nr 1j).
99. Zarządzenie Nr 206/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28.12.2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (załącznik nr 1e, załącznik nr 1t).
100. Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z późniejszymi zmianami (Załącznik 5a, Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych).
101. Zarządzenie Nr 4/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 stycznia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (załącznik 1a, załącznik 1b, załącznik 1c).
102. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna wraz z późniejszymi zmianami.
103. Zeng X, Peng L, Peng Y, i wsp. Economic Evaluation of Adding Daratumumab to a Regimen of Bortezomib + Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Based on the Latest Updated Analysis of CASTOR. *Clin Ther*. 2020; 42 (2); 251-262.



## 4. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów.....	20
Tabela 2. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC, AICc oraz BIC) dla parametrycznych funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby.....	22
Tabela 3. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC, AICc oraz BIC) dla parametrycznych funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby z leczeniem.....	24
Tabela 4. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC, AICc oraz BIC) dla krzywych parametrycznych czasu do dyskontynuacji leczenia.....	26
Tabela 5. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC, AICc oraz BIC) dla parametrycznych funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby.....	28
<b>Tabela 6. Charakterystyka badań prezentujących wyniki dla przeżycia całkowitego dla schematu POM+DEX .....</b>	<b>29</b>
Tabela 7. Prognozowane odsetki pacjentów żyjących po 5 i 10 latach: ISA+POM+DEX oraz daratumumab w monoterapii ...	33
Tabela 8. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym .....	38
Tabela 9. Wartości użyteczności EQ-5D-5L dla stanów zdrowia [REDACTED].....	38
Tabela 10. Wartości użyteczności EQ-5D-3L dla stanów zdrowia [REDACTED].....	39
Tabela 11. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych stopnia $\geq 3$ .....	39
Tabela 12. Wartości użyteczności w populacji ogólnej .....	40
Tabela 13. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Sardisa® (izatuksymab).....	41
Tabela 14. Koszt jednostkowy pomalidomidu.....	42
Tabela 15. Koszt jednostkowy bortezomibu.....	44
Tabela 16. 1.4.3. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w schematach leczenia .....	47
Tabela 17. Dawkowanie oraz sposób podawania leków w ramach schematów ISA+POM+DEX, POM+DEX, DAR+BOR+DEX oraz KAR+LEN+DEX.....	48
Tabela 18. Średnia względna intensywność dawki przyjęta w modelu .....	48
Tabela 19. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków .....	49
Tabela 20. Charakterystyka kosztów związanych z podaniem leków.....	50
Tabela 21. Koszt badań diagnostycznych w ramach programów lekowych .....	51
Tabela 22. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające .....	52
Tabela 23. Oszacowanie kosztów leczenia filgrastymem.....	52
Tabela 24. Produkty rozliczeniowe związane z przetoczeniem KKCz oraz KKP .....	52
Tabela 25. Jednostkowe koszty leczenia wspomagającego.....	52
Tabela 26. Średni koszt leczenia wspomagającego na pacjenta.....	53
Tabela 27. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	53
Tabela 28. Terapia po progresji choroby: odsetki pacjentów .....	54
Tabela 29. Oszacowanie kosztów leczenia filgrastymem.....	55
Tabela 30. Koszt jednostkowy opieki terminalnej .....	56
Tabela 31. Kalkulacja Średniego kosztu opieki paliatywnej.....	56
<b>Tabela 32. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości .....</b>	<b>58</b>
<b>Tabela 33. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości .....</b>	<b>61</b>
Tabela 34. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych.....	64
Tabela 35. Zestawienie kosztów.....	65

Tabela 36. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX, wariant z uwzględnieniem RSS .....	66
Tabela 37. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX, wariant bez uwzględnienia RSS .....	67
Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, wariant z uwzględnieniem RSS .....	67
Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, wariant bez uwzględnienia RSS .....	68
Tabela 40. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX, wariant z uwzględnieniem RSS.....	69
Tabela 41. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX, wariant bez uwzględnienia RSS.....	70
Tabela 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, wariant z uwzględnieniem RSS.....	72
Tabela 43. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, wariant bez uwzględnienia RSS.....	75
Tabela 44. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX, wariant z uwzględnieniem RSS) .....	78
Tabela 45. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników (porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX, wariant z uwzględnieniem RSS).....	78
Tabela 46. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX, wariant bez uwzględnienia RSS) .....	80
Tabela 47. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników (porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX, wariant bez uwzględnienia RSS).....	80
Tabela 48. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, wariant z uwzględnieniem RSS) .....	81
Tabela 49. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników (porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, wariant z uwzględnieniem RSS).....	82
Tabela 50. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, wariant bez uwzględnienia RSS) .....	83
Tabela 51. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników (porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX, wariant bez uwzględnienia RSS).....	83
Tabela 52. Jednostkowe koszty wybranych substancji na podstawie wyników przetargów w wybranych szpitalach.....	90
Tabela 53. Strategia wyszukiwania Pubmed (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 12.02.2021 r.).....	95
Tabela 54. Strategia wyszukiwania Cochrane (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 12.02.2021 r.) .....	95
Tabela 55. Strategia wyszukiwania CRD (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 12.02.2021 r.) .....	95
Tabela 56. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 26.05.2020 r.)97	
Tabela 57. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 26.05.2020 r.).....	97
Tabela 58. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 26.05.2020 r.).....	97
Tabela 59. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (aktualizacja wyszukiwania 12.02.2021 r.)98	
Tabela 60. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu .....	100
Tabela 61. Analizy ekonomiczne opublikowane w AOTMIT dotyczące oceny leków na szpiczaka mnogiego: przyjęte użyteczności.....	101



## 5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Rysunek 1. Schemat modelu.....	18
Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji choroby – krzywe Kaplana-Meiera [REDACTED].....	22
Rysunek 3. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla PFS w modelu [REDACTED].....	23
Rysunek 4. Przeżycie wolne od progresji choroby z leczeniem – krzywe Kaplana-Meiera [REDACTED].....	24
Rysunek 5. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla PFS <i>on-treatment</i> w modelu [REDACTED].....	25
Rysunek 6. Czas do dyskontynuacji leczenia – krzywe Kaplana-Meiera [REDACTED].....	26
Rysunek 7. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla TTD w modelu [REDACTED].....	27
Rysunek 8. Przeżycie całkowite – krzywe Kaplana-Meiera [REDACTED].....	27
Rysunek 9. Parametryczne krzywe przeżycia Weibulla dla POM+DEX: wersje <i>restricted</i> i <i>unrestricted</i> .....	29
Rysunek 10. Krzywe przeżycia całkowitego dla POM+DEX: opublikowane badania vs ICARIA-MM ([REDACTED]).....	31
Rysunek 11. Krzywe przeżycia całkowitego dla ISA+POM+DEX [REDACTED] vs monoterapia daratumumabem.....	32
Rysunek 12. Parametryczne krzywe przeżycia całkowitego: monoterapia daratumumabem.....	33
Rysunek 13. Przeżycie wolne od progresji choroby – krzywe Kaplana-Meiera (DAR+BOR+DEX vs ISA+POM+DEX).....	35
Rysunek 14. Oszacowanie krzywej przeżycia całkowitego DAR+BOR+DEX.....	37
Rysunek 15. Spadek kosztu bortezomibu w czasie w związku z dostępnością produktów generycznych.....	45
Rysunek 16. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: LYG, wartości zdyskontowane.....	64
Rysunek 17. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: QALY, wartości zdyskontowane.....	65
Rysunek 18. Zestawienie kosztów, wartości zdyskontowane, wariant z uwzględnieniem RSS.....	66
Rysunek 19. Scatter plot (ISA+POM+DEX vs POM+DEX; wariant z uwzględnieniem RSS).....	79
Rysunek 20. Krzywa akceptowalności (ISA+POM+DEX vs POM+DEX; wariant z uwzględnieniem RSS).....	79
Rysunek 21. Scatter plot (ISA+POM+DEX vs POM+DEX; wariant bez uwzględnienia RSS).....	81
Rysunek 22. Krzywa akceptowalności (ISA+POM+DEX vs POM+DEX; wariant bez uwzględnienia RSS).....	81
Rysunek 23. Scatter plot (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX; wariant z uwzględnieniem RSS).....	82
Rysunek 24. Krzywa akceptowalności (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX; wariant z uwzględnieniem RSS).....	83
Rysunek 25. Scatter plot (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX; wariant bez uwzględnienia RSS).....	84
Rysunek 26. Krzywa akceptowalności (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX; wariant bez uwzględnienia RSS).....	84
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne.....	96
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności.....	99