

Instytut Arcana a Certara Company

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

Produkt leczniczy Sarclisa<sup>®</sup>  
(izatuksymab) w skojarzeniu  
z pomalidomidem i deksametazonem  
w leczeniu dorosłych pacjentów  
z nawrotowym lub opornym  
szpiczakiem plazmocytowym,

– analiza ekonomiczna

Kraków, maj 2022

## SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY.....	4
INDEKS SKRÓTÓW.....	5
STRESZCZENIE.....	7
<b>1. ANALIZA EKONOMICZNA.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1. METODYKA.....</b>	<b>10</b>
1.1.1. CEL ANALIZY.....	10
1.1.2. ZDEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	10
1.1.3. ZDEFINIOWANIE STRATEGII ANALITYCZNEJ.....	13
1.1.4. PERSPEKTYWA.....	13
1.1.5. HORYZONT CZASOWY.....	14
1.1.6. DYSKONTOWANIE.....	14
1.1.7. TECHNIKA ANALITYCZNA.....	14
<b>1.2. MODEL DECYZYJNY – PORÓWNANIE ISAPD VS PD.....</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
1.3.2.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI CHOROBY (PFS).....	21
1.3.2.2. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI CHOROBY Z LECZENIEM (PFS <i>ON-TREATMENT</i> ).....	23
1.3.2.3. CZAS DO DYSKONTYNUACJI LECZENIA (TTD).....	25
1.3.2.4. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS).....	27
1.3.3. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE.....	29
1.3.4. UŻYTECZNOŚCI.....	30
1.3.5. ŚMIERTELNOŚĆ W POPULACJI OGÓLNEJ.....	31
<b>1.4. PARAMETRY ZESTAWIENIA KOSZTÓW I KONSEKWENCJI ZDROWOTNYCH – PORÓWNANIA ISAPD VS DVD ORAZ ISAPD VS KD.....</b>	<b>32</b>
1.4.1. PORÓWNANIE IZAPD VS DVD.....	32
1.4.2. PORÓWNANIE IZAPD VS KD.....	34
<b>1.5. KOSZTY.....</b>	<b>37</b>
1.5.1. KOSZT PRODUKTU LECZNICZEGO SARCLISA®.....	37
1.5.2. KOSZTY POMALIDOMIDU.....	39
1.5.3. KOSZTY JEDNOSTKOWE POZOSTAŁYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH STOSOWANYCH W SCHEMATACH LECZENIA.....	43

1.5.4.	KOSZTY CAŁKOWITE SCHEMATÓW LECZENIA .....	45
1.5.5.	KOSZTY HOSPITALIZACJI ZWIĄZANEJ Z PODANIEM LEKÓW.....	47
1.5.6.	KOSZTY DIAGNOSTYKI I MONITOROWANIA.....	50
1.5.7.	KOSZTY LECZENIA WSPOMAGAJĄCEGO .....	51
1.5.8.	KOSZTY LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH.....	52
1.5.9.	KOSZTY PO PROGRESJI CHOROBY .....	53
1.5.10.	KOSZT OPIEKI PALIATYWNEJ.....	55
<b>1.6.</b>	<b>ZESTAWIENIE PARAMETRÓW MODELU.....</b>	<b>57</b>
1.6.1.	PARAMETRY TESTOWANE W DETERMINISTYCZNEJ ANALIZIE WRAŻLIWOŚCI .....	57
1.6.1.	PARAMETRY TESTOWANE W PROBABILISTYCZNEJ ANALIZIE WRAŻLIWOŚCI .....	59
<b>1.7.</b>	<b>ANALIZA PROGOWA.....</b>	<b>61</b>
<b>1.8.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ: PORÓWNANIE IZAPD VS PD.....</b>	<b>61</b>
1.8.1.	ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI .....	61
1.8.2.	ANALIZA PODSTAWOWA.....	64
1.8.3.	DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	65
1.8.4.	PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....	70
<b>1.9.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ: PORÓWNANIE IZAPD VS DVD .....</b>	<b>73</b>
1.9.1.	ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI .....	73
<b>1.10.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ: PORÓWNANIE IZAPD VS KD .....</b>	<b>78</b>
1.10.1.	ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI .....	78
<b>1.11.</b>	<b>OGRANICZENIA .....</b>	<b>83</b>
<b>1.12.</b>	<b>DYSKUSJA I WNIOSKI KOŃCOWE.....</b>	<b>85</b>
<b>2.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI.....</b>	<b>89</b>
<b>2.1.</b>	<b>KOSZTY JEDNOSTKOWE LENALIDOMIDU, POMALIDOMIDU, DARATUMUMABU, KARFILZOMIBU ORAZ IKSAZOMIBU NA PODSTAWIE ROZSTRZYGNIĘTYCH PRZETARGÓW W WYBRANYCH SZPITALACH.....</b>	<b>89</b>
<b>2.2.</b>	<b>KOSZTY Z PERSPEKTYWY PACJENTA .....</b>	<b>91</b>
<b>2.3.</b>	<b>PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH .....</b>	<b>93</b>
2.3.1.	STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH .....	93
2.3.2.	DIAGRAM WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH .....	95
2.3.1.	CHARAKTERYSTYKA PUBLIKACJI OPISUJĄCYCH WYNIKI ANALIZ EKONOMICZNYCH WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU .....	96
<b>2.4.</b>	<b>STRATEGIE WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI.....</b>	<b>96</b>
2.4.1.	DIAGRAM WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI .....	97
2.4.2.	CHARAKTERYSTYKA PUBLIKACJI DOTYCZĄCYCH UŻYTECZNOŚCI WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU .....	99
<b>3.</b>	<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>101</b>
<b>4.</b>	<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>106</b>
<b>5.</b>	<b>SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW.....</b>	<b>108</b>



## DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Sanofi – Aventis Sp. z o.o.	ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	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>
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Maj 2022	

### 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 globalnego 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>• Wykonanie obliczeń</li><li>• Wyszukiwanie i analiza danych</li><li>• Opracowanie dokumentu</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

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

### 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> )
ADCC	Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. <i>antibody dependent cell mediated cytotoxicity</i> )
ADCP	Fagocytoza komórkowa zależna od przeciwciał (ang. <i>antibody dependent cellular phagocytosis</i> )
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
AICc	Skorygowane kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion with a correction</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i> )
BOR; V	Bortezomib
cADPR	Cykliczna ADP-ryboza
CCA	Analiza kosztów-konsekwencji (ang. <i>Cost Consequences Analysis</i> )
CDC	Cytotoksyczność zależna od dopełniacza (ang. <i>complement dependent cytotoxicity</i> )
CEA	Analiza efektywności kosztów (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> )
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CrCL	Klirens kreatyniny (ang. <i>Creatinine Clearance</i> )
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> )
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> )
DAR; D	Daratumumab
DVd	Schemat daratumumab + bortezomib + deksametazon
DDD	Definiowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i> )
DEX; d	Deksametazon
DGL	Departament Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia
DSA	Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i> )
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
G-CSF	Czynnik wzrostu kolonii granulocytowych (ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Współczynnik hazardu (ang. <i>Hazard Ratio</i> )
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
ITT	Populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
IzaPd	Schemat izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
KAR; K	Karfilzomib
Kd	Schemat karfilzomib + deksametazon
KKCz	Koncentrat krwinek czerwonych
KKP	Koncentrat krwinek płytkowych

KM	Kaplana-Meiera (krzywa)
KRd	Schemat karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
LCI	Dolny przedział ufności (ang. <i>Lower Confidence Interval</i> )
LEN; R	Lenalidomid
Rd	Schemat lenalidomid + deksametazon
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
MDRD	<i>The Modification of Diet in Renal Disease</i> (wzór obliczania wskaźnika filtracji kłębuszkowej)
mg	Miligram
mln	Milion
MM	Szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAD	Dwunukleotyd nikotynamido-adeninowy
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
NK	Komórki układu odpornościowego posiadające własności naturalnej cytotoksyczności (ang. <i>Natural Killers</i> )
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
OTC	Lek wydawany bez przepisu lekarza (ang. <i>Over-The-Counter Drug</i> )
p.o.	Doustnie (łac. <i>per os</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PICO	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> )
POM; P	Pomalidomid
Pd	Schemat pomalidomid + deksametazon
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
PSM	<i>Partitioned Survival Model</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> )
RCS	Ograniczona funkcja sklejona stopnia trzeciego (ang. <i>restricted cubic spline</i> )
RDI	Średnia względna intensywność dawki (ang. <i>Relative dose intensity</i> )
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RRMM	Nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi (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> )
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
TTD	Czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i> )
tys.	Tysiąc
UCI	Górny przedział ufności (ang. <i>Upper Confidence Interval</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
WTP	Skłonność (gotowość) do płacenia (ang. <i>willingness to pay</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), ██████████ i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

Wnioskuje się o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej 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 urzędowej ceny zbytu leku Sarclisa®.

### Metodyka i założenia

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, ██████████ i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

Ocenianą interwencję 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 IzaPd).

W ramach anlizy problemu decyzyjnego [35] zidentyfikowano trzy komparatory dla terapii izatuksymabem stosowanej w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem: leczenie skojarzone z udziałem pomalidomidu i deksametazonu (schemat Pd), leczenie skojarzone z udziałem daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu (schemat DVd) oraz leczenie skojarzone z udziałem karfilzomibu i deksametazonu (schemat Kd).

Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, tj. wynikami randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną ICARIA-MM ██████████, istnieje możliwość przeprowadzenia bezpośredniego porównania wnioskowanego schematu IzaPd z leczeniem skojarzonym z udziałem pomalidomidu i deksametazonu (schemat Pd), które obecnie stanowi praktykę kliniczną w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego w Polsce (schemat Pd 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 schematami daratumumab+bortezomib+deksametazon (DVd) oraz karfilzomib+deksametazon (Kd). Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [1], nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie schematu IzaPd z DVd oraz Kd. W związku z powyższym wykonane porównanie ma charakter naiwny (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.

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.

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 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.

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 progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjęto na poziomie: 166 758 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 [68] oraz zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [3].

## Wyniki analizy

### Porównanie IzaPd vs Pd

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

W dożywotnym 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:

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

### Porównania IzaPd vs DVd oraz IzaPd vs Kd

Liczne ograniczenia związane z przeprowadzeniem porównania o charakterze naiwnym, znacznym stopniem heterogeniczności pod względem analizowanej populacji badań włączonych po stronie komparatorów w stosunku do badania ICARIA-MM ██████████

██████████ powodują, że wyniki porównań IzaPd vs DVd oraz IzaPd vs Kd posiadają niską wiarygodność i opierając się na nich niemożliwe jest wskazanie przez wagi klinicznej któregoś z analizowanych schematów, jak również wyciąganie wniosków dotyczących efektywności kosztowej schematu izatuksymab+pomalidomid+deksametazon.

## 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. Uzyskane wartości współczynnika ICUR są wyższe od przyjętego obecnie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

[REDACTED]  
[REDACTED] Obecnie, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi [52], preferowanymi terapiami leczenia nawrotnego lub opornego szpiczaka plazmocytowego są schematy zawierające skojarzenie trzech leków. Refundacja produktu Sarclisa® będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne chorych na szpiczaka mnogiego w Polsce i poprawi sytuację chorych ze złym rokowaniem, szczególnie w grupie odpornej na inhibitor proteasomów i/lub lenalidomid. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) posiada status choroby rzadkiej (ORPHA: 29073) [58]. Zgodnie z Planem dla Chorób Rzadkich [61], 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 plazmocytowego) 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), ██████████  
██████████ i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c Ustawy o refundacji [75] 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 [68] (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 (IzaPd) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, ██████████  
██████████ i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, 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 [35, 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 [63].



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

[REDACTED]

Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być włączeni pacjenci leczeni izatuksymabem w ramach innego sposobu finansowania do czasu objęcia refundacją leku w programie lekowym, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu. [63]

Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu: [63]

[REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowy opis populacji docelowej i wnioskowanego wskazania został zaprezentowany w analizie problemu decyzyjnego [35].

### **Interwencja (I)**

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab, lek w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji; opakowania zawierające: 100 mg; 500 mg substancji) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IzaPd).

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) lek należy do grupy farmakoterapeutycznej: Przeciwciała monoklonalne, izatuksymab, kod ATC: L01XC38. Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38. CD38 jest glikoproteiną przezbłonową, która ulega w wysokim stopniu ekspresji na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego. [12]

W warunkach *in vitro* izatuksymab [12]:

- działa na mechanizmy zależne od fragmentu Fc IgG, w tym na: cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*, ADCC), fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody dependent cellular phagocytosis*, ADCP) i cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. *complement dependent cytotoxicity*, CDC). Ponadto izatuksymab może spowodować śmierć komórek nowotworowych w wyniku indukcji apoptozy w mechanizmie niezależnym od fragmentu Fc;
- blokuje aktywność enzymatyczną białka CD38, które katalizuje syntezę i hydrolizę cyklicznej ADP-rybozy (cADPR), związku mobilizującego wapń. Izatuksymab hamuje produkcję cADPR z zewnątrzkomórkowego dwunukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD) w komórkach szpiczaka mnogiego;

- może aktywować komórki NK bez obecności docelowych komórek guza z ekspresją białka CD38;
- podawany w monoterapii - we krwi obwodowej obserwowano zmniejszenie bezwzględnych liczb komórek NK CD16+ i CD56+, limfocytów B CD19+, limfocytów T CD4+ i limfocytów T<sub>REG</sub> (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-);
- 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 zastosowaniem samego izatuksymabu;
- w doświadczeniach na zwierzętach z użyciem modelu ksenoprzeszczepu 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 [35].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia produkt leczniczy Sarclisa® nie jest refundowany [57].

### **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 rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię [3].

W ramach analizy problemu decyzyjnego [35] zidentyfikowano trzy komparatory dla terapii izatuksymabem stosowanej w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem: leczenie skojarzone z udziałem pomalidomidu i deksametazonu (schemat Pd), leczenie skojarzone z udziałem daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu (schemat DVd) oraz leczenie skojarzone z udziałem karfilzomibu i deksametazonu (schemat Kd).

Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, tj. wynikami randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną ICARIA-MM (publikacja Dimopoulos 2021 [15] oraz nieopublikowane wyniki próby klinicznej), istnieje możliwość przeprowadzenia bezpośredniego porównania wnioskowanego schematu IzaPd z leczeniem skojarzonym z udziałem pomalidomidu i deksametazonu (schemat Pd), które obecnie stanowi praktykę kliniczną w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego w Polsce. Terapia Pd zgodnie z polskimi wytycznymi leczenia szpiczaka mnogiego wskazywana jest jako schemat dla pacjentów opornych na bortezomib z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim [4] i jest refundowana w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” [57]. Leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem stanowi główny komparator dla ocenianej interwencji.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono również porównanie ocenianej interwencji ze schematami daratumumab+bortezomib+deksametazon (DVd) oraz karfilzomib+deksametazon (Kd). Obie terapie są finansowane z środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.54. Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [1], nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie (z wykorzystaniem wspólnego komparatora) schematu IzaPd z DVd oraz Kd. W związku z powyższym wykonane porównanie ma charakter naiwny (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.

Biorąc pod uwagę dostępność dowodów naukowych, polską praktykę kliniczną determinowaną dostępnością do finansowanych przez płatnika publicznego opcji terapeutycznych oraz wskazania ekspertów klinicznych (wyniki badania ankietowego [38]), w analizie nie przeprowadzono porównań z innymi schematami leczenia.

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [35].



### **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 [35] oraz wyniki analizy klinicznej [1], z wykorzystaniem globalnego modelu ekonomicznego udostępnionego przez Wnioskodawcę [13]. Model ten został dostosowany tak, aby odpowiadał polskiej praktyce klinicznej i warunkom ekonomicznym. W analizie problemu decyzyjnego oraz analizie klinicznej [35, 1] opisano aktualną polską praktykę kliniczną leczenia chorych w przedmiotowym wskazaniu oraz przedstawiono wybór technologii alternatywnych dla terapii IzaPd, 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 [68] 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, karfilzomib) lub w ramach katalogu chemioterapii (bortezomib) [63, 57]. 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. [57] (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 innych w analizach ekonomicznych (oceniających



opłacalność izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w innym wskazaniu refundacyjnym [6] oraz opłacalność karfilzomibu stosowanego w leczeniu szpiczaka mnogiego [9]), zostało zaakceptowane przez AOTMiT.

Również całkowite koszty innych elementów premedykacji stosowanej przed wlewem produktu Sarclisa® w celu zmniejszenia ryzyka i nasilenia reakcji związanych z wlewem dożylnym [12] 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 zaprezentowane 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. Zgodnie z krzywą OS przyjętą w modelu dla ocenianej interwencji, przeżycie całkowite po 20 latach od rozpoczęcia leczenia wynosi około 0,02%, natomiast dla komparatora 0,0% (tj. wszyscy pacjenci znajdują się w stanie „zgon”).

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

Powyzsze założenie jest zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [68] oraz z *Wytycznymi AOTMiT* [3].

#### 1.1.6. Dyskontowanie

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

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [68] oraz z *Wytycznymi AOTMiT* [3].

#### 1.1.7. Technika analityczna

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [68] 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 ██████████. Terapia IzaPd powoduje zatem istotną 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 współczynnik kosztów użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego

o jego jakość w przypadku zastosowania w leczeniu szpiczaka mnogiego schematu IzaPd zamiast komparatora w horyzoncie analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

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

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

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

- deterministyczna analiza wrażliwości (DSA, ang. *deterministic sensitivity analysis*): parametrom modelu przypisano alternatywne wartości, 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.

Włączone do analizy efektywności klinicznej badania dla pozostałych komparatorów, [REDACTED]

[REDACTED] cechuje znaczny stopień heterogeniczności pod względem analizowanej populacji w stosunku do badania ICARIA-MM (ramię interwencji) [34].

Najważniejsze różnice w charakterystyce populacji włączonych do badań [REDACTED]

[REDACTED] obejmują [34]:

- Liczbę otrzymanych wcześniej linii leczenia: do udziału w badaniu ICARIA-MM zakwalifikowano pacjentów, u których stosowano uprzednio  $\geq 2$  linii leczenia. [REDACTED] Mediana stosowanych wcześniej linii leczenia w badaniu ICARIA-MM wynosiła 3, [REDACTED] W związku z powyższym stan kliniczny i rokowania pacjentów leczonych Dvd są istotnie lepsze niż w przypadku grupy z badania ICARIA-MM otrzymującej izatuksymab.
- Stosowane wcześniej terapie: w badaniu ICARIA-MM wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej inhibitor proteasomów [REDACTED] Lek immunomodulujący (lenalidomid) otrzymało wcześniej 100% pacjentów leczonych IzaPd, j [REDACTED]
- Oporność na stosowane wcześniej terapie: w przypadku badania ICARIA-MM oporność podczas ostatniej linii leczenia wystąpiła u 98% chorych, w tym zdecydowana większość pacjentów (93%) była oporna na leczenie lenalidomidem. Z badania CASTOR wyłączano pacjentów opornych na bortezomib, [REDACTED]



[REDACTED]

Najważniejsze różnice w charakterystyce populacji włączonych do badań ICARIA-MM (IsaPd) oraz ARROW (Kd) obejmują [34]:

- Liczbę otrzymanych wcześniej linii leczenia: do badania ICARIA-MM zakwalifikowano dorosłych pacjentów, u których zastosowano uprzednio  $\geq 2$  linie leczenia RRMM. Populacja pacjentów w badaniu ARROW, u których zastosowano terapię Kd obejmuje pacjentów stosujących uprzednio 2-3 linie leczenia RRMM (brak pacjentów otrzymujących  $> 3$  linie leczenia). A zatem, stan kliniczny i rokowania pacjentów w badaniu ARROW są lepsze niż w przypadku grupy z badania ICARIA-MM.
- Stosowane wcześniej terapie: w badaniu ICARIA-MM wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej lenalidomid, w przypadku badania ARROW lenalidomid stosowało uprzednio 86% pacjentów.
- Oporność na stosowane wcześniej terapie: zdecydowana większość pacjentów (94% w ICARIA-MM vs 78% w ARROW) była oporna na leczenie lenalidomidem, u większego odsetka pacjentów (77% z badania ICARIA-MM odnotowano oporność na inhibitor proteasomów, w tym bortezomib, względem badania ARROW (46%).

[REDACTED]

Ponieważ badania kliniczne włączone do analizy efektywności klinicznej dla porównań IsaPd vs DVd oraz IsaPd vs Kd cechuje znaczny stopień heterogeniczności pod względem analizowanej populacji, analizę ekonomiczną ograniczono do analizy konsekwencji kosztów (ang. *cost-consequences analysis*, CCA).

Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych przedstawiono bez wyznaczania wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych, porównując całkowite koszty terapii oraz wyniki zdrowotne, wyrażone w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz latach życia (LYG). [REDACTED]

Przeprowadzenie wyłącznie analizy konsekwencji kosztów dopuszczają Wytyczne HTA [3] (w sytuacji braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów, między innymi w przypadku heterogenicznych populacji w badaniach klinicznych, wykluczających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami).

## 1.2. Model decyzyjny – porównanie IsaPd vs Pd

### 1.2.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności leczenia szpiczaka mnogiego izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IsaPd) 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 [54, 55] oraz AOTMiT dla schematów KRd [43], DVd [24], Kd [30], IRd [31] oraz IzaPd – inne wskazanie refundacyjne [6]).

Technika modelowania została wykorzystana w celu ekstrapolacji danych o skuteczności klinicznej, co z kolei pozwoliło na uzyskanie wyników dotyczących ostatecznych punktów końcowych (śmiertelność i zyskane 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 IzaPd i Pd 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 IzaPd 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*).

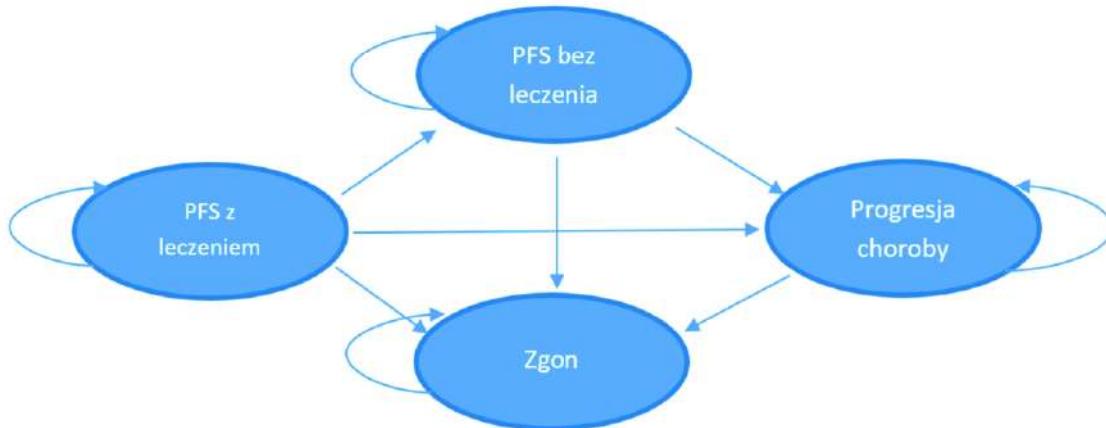
Odsetek pacjentów przebywających w danym momencie w stanie „Przeżycie bez progresji, na leczeniu” został wyznaczony wprost z krzywych przeżycia bez progresji na leczeniu (PFS *on-treatment*). Odsetek pacjentów przebywających w danym momencie w stanie „Przeżycie bez progresji, bez leczenia” został wyznaczony 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 ██████████  
██████████ 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).



- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Porównania IzaPd ze schematami DVd oraz Kd mają charakter naiwny, tj. zostały przeprowadzone w formie zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych, korzystając z danych pochodzących z odrębnych badań (ICARIA-MM oraz CASTOR i ARROW), ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego [1] rozpatrywanych technologii medycznych. Wyniki otrzymane w modelu globalnym zostały wykorzystane w tych porównaniach jedynie dla interwencji ocenianej.
- Dane dotyczące użyteczności zaczerpnięto z badania ICARIA-MM [REDACTED].
- Przyjęto, że jakość życia pacjentów w stanie bez progresji choroby jest wyższa niż w stanie z progresją.
- Założono, że wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia został uwzględniony w użytecznościach przypisanych do stanu bez progresji choroby.
- Dla porównania IzaPd vs Pd 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, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, uogólniony Gamma, uogólniony F oraz ograniczona funkcja sklejona stopnia trzeciego (*restricted cubic spline*) w trzech wariantach. W analizie podstawowej przyjęto model log-logistyczny dla PFS i PFS *on-treatment* oraz model wykładniczy dla OS i TTD. Zastosowane rozkłady wybrano ze względu na najlepsze dopasowanie zgodnie z kryterium BIC, a także wynik wizualnej oceny dopasowania do źródłowych krzywych Kaplan-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 dostateczne 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 inne jej 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	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Odsetek mężczyzn	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Waga	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Powierzchnia ciała	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### 1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [1] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne ICARIA-MM, w którym dokonano bezpośredniego porównania schematów IzaPd oraz Pd. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w modelu ekonomicznym dane źródłowe w postaci krzywych Kaplana-Meiera zaczerpnięto bezpośrednio z analizy wyników badania ICARIA-MM dla wyróżnionej subpopulacji.

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 IzaPd i Pd uzyskano poprzez dopasowanie parametrycznych rozkładów przeżycia do krzywych Kaplan-Meiera z badania ICARIA-MM, przy użyciu pakietu R *Flexsurv* [32]. Uwzględniono następujące rozkłady parametryczne:

- wykładniczy,
- Weibulla,
- Gompertza,
- log-normalny,
- log-logistyczny,



- uogólniony Gamma,
- uogólniony F,
- ograniczona funkcja sklejona 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 względniego 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, nie uwzględniono zastosowania dwóch różnych typów rozkładu przeżycia dla dwóch ramion leczenia (IzaPd oraz Pd), zgodnie z zaleceniami NICE [40].

### 1.3.2.1. 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. Poniżej zaprezentowano źródłowe krzywe Kaplana-Meiera (KM), wartości AIC, AICc oraz BIC dla oszacowanych rozkładów parametrycznych oraz wizualizację krzywych PFS przyjętych do analizy podstawowej (rozkład loglogistyczny „restricted”, najlepiej dopasowany zgodnie z kryterium BIC).

Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji choroby – krzywe Kaplana-Meiera ██████████



Tabela 2. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC, AICc oraz BIC) dla parametrycznych funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby

Model parametryczny	AIC	AICc	BIC
Log-Logistyczny (R)	396.0	396.2	403.9
Wykładniczy	401.0	401.1	406.3
Lognormalny (R)	398.9	399.2	406.8
Log-Logistyczny (U)	396.2	396.6	406.8
Lognormalny (U)	397.1	397.5	407.7
RCS Log-Logistyczny (R)	397.9	398.3	408.5
RCS Lognormalny (R)	398.7	399.1	409.2
Weibulla (R)	401.6	401.9	409.6
Gompertza (U)	399.2	399.6	409.8
Weibulla (U)	399.7	400.1	410.3
Gen. Gamma (R)	400.1	400.5	410.7
Gompertza (R)	402.8	403.1	410.8
RCS Weibulla (R)	401.7	402.1	412.3
RCS Weibulla (U)	398.5	399.4	414.4
RCS Log-Logistyczny (U)	399.2	400.0	415.0
RCS Lognormalny (U)	399.8	400.7	415.7
Gen. Gamma (U)	400.3	401.2	416.2
Gen. F (U)	396.5	398.0	417.6



Rysunek 3. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla PFS w modelu (rozkład log-logistyczny (R))



#### 1.3.2.2. 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. Poniżej zaprezentowano źródłowe krzywe Kaplana-Meiera (KM), wartości AIC, AICc oraz BIC dla oszacowanych rozkładów parametrycznych oraz wizualizację krzywych PFS *on-treatment* przyjętych do analizy podstawowej (rozkład loglogistyczny „restricted”, najlepiej dopasowany zgodnie z kryterium BIC).

Rysunek 4. Przeżycie wolne od progresji choroby z leczeniem – krzywe Kaplana-Meiera ██████████



Tabela 3. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC, AICc oraz BIC) dla parametrycznych funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby z leczeniem

Model parametryczny	AIC	AICc	BIC
Log-Logistyczny (R)	405.4	405.6	413.3
Wykładniczy	408.1	408.2	413.4
Lognormalny (R)	408.3	408.5	416.2
Log-Logistyczny (U)	406.6	407.0	417.1
Weibulla (R)	409.8	410.0	417.7
RCS Log-Logistyczny (R)	407.4	407.8	417.9
Gompertza (R)	410.1	410.3	418.0
Gompertza (U)	407.7	408.2	418.3
Lognormalny (U)	408.0	408.4	418.6
RCS Lognormalny (R)	408.0	408.4	418.6
Gen. Gamma (R)	409.1	409.5	419.7
Weibulla (U)	409.3	409.7	419.9
RCS Weibulla (R)	410.0	410.4	420.6
RCS Weibulla (U)	409.6	410.5	425.5
RCS Log-Logistyczny (U)	409.7	410.6	425.6
RCS Lognormalny (U)	410.1	411.0	426.0
Gen. Gamma (U)	410.9	411.8	426.8



Rysunek 5. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla PFS *on-treatment* w modelu (rozkład log-logistyczny (R))



### 1.3.2.3. 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. Poniżej zaprezentowano źródłowe krzywe Kaplana-Meiera (KM), wartości AIC, AICc oraz BIC dla oszacowanych rozkładów parametrycznych oraz wizualizację krzywych TTD przyjętych do analizy podstawowej (rozkład wykładniczy, drugie w kolejności dopasowanie zgodnie z kryterium BIC).

Dla krzywej uogólnionej F (unrestricted), z najlepszym dopasowaniem, otrzymane wartości parametrów dla ramienia interwencji uniemożliwiły wykorzystanie tego rozkładu w kalkulacjach (krzywa parametryczna przyjmuje wartość 1 w okresie od rozpoczęcia terapii aż do 14 miesięcy), zatem oszacowanie jest niewiarygodne. Dodatkowo brak przesłanek, aby wykorzystać krzywe w formie unrestricted zamiast restricted. Mając na uwadze powyższe okoliczności, w analizie podstawowej przyjęto rozkład wykładniczy.

Rysunek 6. Czas do dyskontynuacji leczenia – krzywe Kaplana-Meiera



Tabela 4. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC, AICc oraz BIC) dla krzywych parametrycznych czasu do dyskontynuacji leczenia

Model parametryczny	AIC	AICc	BIC
Gen. F (U)*	458.7	460.2	479.9
Wykładniczy	490.9	491.0	496.2
Gompertza (U)	488.8	489.2	499.4
Gompertza (R)	492.1	492.3	500.0
Weibulla (R)	492.7	492.9	500.6
Weibulla (U)	490.2	490.6	500.7
Log-Logistyczny (R)	493.6	493.8	501.5
Lognormalny (R)	495.2	495.5	503.2
RCS Lognormalny (R)	493.0	493.4	503.5
Log-Logistyczny (U)	493.0	493.4	503.6
Lognormalny (U)	494.2	494.6	504.8
RCS Log-Logistyczny (R)	494.2	494.6	504.8
Gen. Gamma (R)	494.3	494.7	504.9
RCS Weibulla (R)	494.7	495.1	505.3
Gen. Gamma (U)	491.0	491.9	506.9
RCS Weibulla (U)	493.5	494.4	509.4
Gen. F (R)	496.3	496.9	509.6
RCS Lognormalny (U)	495.7	496.6	511.6



Model parametryczny	AIC	AICc	BIC
RCS Log-Logistyczny (U)	496.5	497.4	512.4

\*Dla krzywej uogólnionej F (*unrestricted*) otrzymane wartości parametrów dla ramienia interwencji uniemożliwiły wykorzystanie tego rozkładu w kalkulacjach (krzywa parametryczna przyjmuje wartość 1 w okresie od rozpoczęcia terapii aż do 14 miesiąca), dlatego w analizie podstawowej przyjęto rozkład wykładniczy. Dodatkowo brak przesłanek, aby wykorzystać krzywe w formie *unrestricted* zamiast *restricted*.

Rysunek 7. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla TTD w modelu (rozkład wykładniczy)



Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego dla IsaPd [63] oraz istniejącego programu dla Pd [62], jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia. Dostępne wyniki próby klinicznej ICARIA-MM ██████████ nie obejmują danych o braku co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie dla tak określonego punktu czasowego. ██████████

W modelu ekonomicznym w pierwszym cyklu następującym po 6. cyklu leczenia odsetek pacjentów pozostających na leczeniu (wyznaczony przez krzywą *time to treatment discontinuation*, TTD) skorygowano odsetkiem pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie.

#### 1.3.2.4. Przeżycie całkowite (OS)

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

AIC, AICc oraz BIC dla oszacowanych rozkładów parametrycznych oraz wizualizację krzywych OS przyjętych do analizy podstawowej (rozkład wykładniczy, najlepiej dopasowany zgodnie z kryterium BIC).

Rysunek 8. Przeżycie całkowite – krzywe Kaplana-Meiera ██████████



Tabela 5. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC, AICc oraz BIC) dla krzywych parametrycznych przeżycia całkowitego

Model parametryczny	AIC	AICc	BIC
Wykładniczy	378.8	378.9	384.1
Weibulla (R)	378.3	378.5	386.2
Gompertza (R)	378.7	379.0	386.7
Log-Logistyczny (R)	378.9	379.1	386.8
Lognormalny (R)	380.0	380.2	387.9
Weibulla (U)	379.6	380.0	390.2
RCS Lognormalny (R)	379.7	380.1	390.3
Gen. Gamma (R)	380.3	380.7	390.8
Log-Logistyczny (U)	380.3	380.7	390.9
RCS Weibulla (R)	380.3	380.7	390.9
RCS Log-Logistyczny (R)	380.6	381.0	391.2
Gompertza (U)	380.7	381.1	391.3
Lognormalny (U)	380.8	381.2	391.4
Gen. F (R)	382.3	382.9	395.5
Gen. Gamma (U)	379.8	380.7	395.7
RCS Weibulla (U)	380.8	381.7	396.7



Model parametryczny	AIC	AICc	BIC
RCS Lognormalny (U)	381.3	382.2	397.2
RCS Log-Logistyczny (U)	381.6	382.5	397.5
Gen. F (U)	378.8	378.9	384.1

Rysunek 9. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla OS w modelu (rozkład wykładniczy)



### 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 IzaPd i Pd zaczerpnięto z badania ICARIA-MM (opublikowane dane w raportach EMA [17] oraz NICE [53], a także publikacja źródłowa Attal 2019 [10]). ██████████

██████████ W tabeli poniżej przedstawiono występujące w modelu częstości zdarzeń niepożądanych.

Tabela 6. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym

Zdarzenie niepożądane	IzaPd	Pd
Gorączka neutropeniczna	11,8%	2,0%
Neutropenia	46,1%	32,2%

Zdarzenie niepożądane	IzaPd	Pd
Zapalenie płuc	16,4%	15,4%
Trombocytopenia	11,8%	12,1%

#### 1.3.4. Użyteczności

W analizie ekonomicznej użyteczności oszacowano bezpośrednio na podstawie wyników badania ICARIA-MM (dane nieopublikowane [59]), co umożliwiło w wiarygodny sposób uwzględnić wpływ efektów związanych z leczeniem IzaPd oraz Pd na jakość życia pacjentów. Dodatkowo przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności w szpiczaku mnogim, którego założenia i wyniki zostały przedstawione w Załączniku 2.4.

W celu oszacowania wartości użyteczności wykorzystano informacje o wartościach EQ-5D-5L pochodzących z badania ICARIA-MM [59]. Użyteczności zostały podzielone ze względu na stan zdrowia (z uwzględnieniem włączenia lub wyłączenia terapii). Wartości użyteczności oszacowano za pomocą regresji z użyciem ogólnych równań estymujących (rozszerzenia ogólnych modeli liniowych regresji w celu dostosowania ich do grupowania danych). Zmienne objaśniające obejmowały podstawową wartość użyteczności, grupę leczonych, stan zdrowia, otrzymywanie terapii (tak / nie) i czas do zgonu (np. śmierć w ciągu 84 dni), jak również interakcje między stanem zdrowia i włączoną terapią. W analizie mogło zostać uwzględnionych kilka obserwacji dla pojedynczego pacjenta. Kryterium włączenia pacjenta do analizy było przeprowadzenie wyjściowej i co najmniej jednej późniejszej oceny stanu zdrowia. Rozważano regresje z różnymi kombinacjami zmiennych objaśniających, ostateczny model wybrano na podstawie oceny statystyk dopasowania oraz subiektywnej oceny wiarygodności klinicznej. Regresje z użyciem ogólnych równań estymujących zostały przeprowadzone z zastosowaniem procedury SAS PROC GENMOD z instrukcją REPEATED oraz wyborem funkcji powiązania tożsamości, normalnego rozkładu błędów i wymiennej struktury korelacji.

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

Tabela 7. Wartości użyteczności EQ-5D-5L dla stanów zdrowia ██████████

Stan	Wartość użyteczności	95% CI
Przeżycie bez progresji choroby: IzaPd	██████	██████
Przeżycie bez progresji choroby: Pd	██████	██████
Progresja choroby, na leczeniu	██████	██████
Progresja choroby, bez leczenia aktywnego	██████	██████
Końcowy spadek użyteczności (12 tygodni przed zgonem)	██████	██████

W modelu uwzględniono spadek użyteczności o ████████ trwający przez okres ostatnich 12 tygodni przed śmiercią.

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).



Wartości użyteczności EQ-5D-3L zostały oszacowane wychodząc od wartości użyteczności EQ-5D-5L przy użyciu algorytmu przedstawionego w publikacji Janssen 2018 [77]. W mapowanych wynikach 3L zastosowano taryfy brytyjskie [33]. Zestawienie wartości przyjętych w analizie wrażliwości przedstawiono poniżej:

Tabela 8. Wartości użyteczności EQ-5D-3L dla stanów zdrowia ██████████

Stan	Wartość użyteczności
Przeżycie bez progresji choroby: IzaPd	██████
Przeżycie bez progresji choroby: Pd	██████
Progresja choroby, na leczeniu	██████
Progresja choroby, bez leczenia aktywnego	██████
Końcowy spadek użyteczności (12 tygodni przed zgonem)	██████

Dla pacjentów otrzymujących terapie IzaPd oraz Pd 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.

Do modelu 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 [22], w której wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-5L.

Tabela 9. 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 [20].

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. Parametry zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych – porównania IsaPd vs DVd oraz IsaPd vs Kd

Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych przeprowadzono w kalkulatorze MS Excel.

[REDAKTOWANE]

Koszty przedstawiono w podziale na:

- Koszty substancji czynnych (składowe porównywanych schematów),
- Koszty podania leków,
- Koszty monitorowania terapii (w ramach programu lekowego),
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Efekty zdrowotne przedstawiono w postaci lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

[REDAKTOWANE]

Wyniki zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych przedstawiono w wariantach uwzględniających:

- Dyskontowanie bądź brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych,
- Instrument podziału ryzyka bądź brak takiego instrumentu dla kosztu izatuksymabu.

Wyniki dla ramienia interwencji zaczerpnięto bezpośrednio z modelu ekonomicznego porównującego IsaPd z Pd.

W kalkulacjach dla ramion komparatorów wykorzystano następujące parametry wspólne, występujące w modelu ekonomicznym: wielkości stóp dyskontowych, masa i powierzchnia ciała pacjentów oraz użyteczność przed progresją choroby.

Tabela 10. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych – parametry wejściowe wspólne dla obu komparatorów

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Stopa dyskontowa - koszty	3,5%	Zgodnie z <i>Wymaganiami minimalnymi</i> [68] oraz z <i>Wytocznymi AOTMiT</i> [3]
Stopa dyskontowa – efekty zdrowotne	5,0%	
Waga	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Powierzchnia ciała	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Użyteczność w stanie przed progresją choroby	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### 1.4.1. Porównanie IsaPd vs DVd

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [34], nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie (z wykorzystaniem wspólnego komparatora) schematów IsaPd oraz DVd. W związku z powyższym przeprowadzone porównanie ma charakter naiwny (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.



W celu oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem schematem DVd wykorzystano wyniki badania CASTOR ██████████

██████████

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

Dysponując medianą przeżycia wolnego od progresji choroby (██████████) wyznaczono krzywą wykładniczą (korzystając z zależności:  $mediana = \ln(2)/parametr\ rozkladu\ wykladniczego$ ), na podstawie której następnie oszacowano odsetki pacjentów bez progresji choroby i zgonu w kolejnych okresach czasowych (równych długości cyklu w modelu ekonomicznym, tj. 1 tydzień). Pozwoliło to na kalkulację zyskanych lat życia oraz QALY bez progresji choroby (wykorzystując wartość użyteczności w tym stanie zdrowotnym). W sytuacji braku krzywej *time to treatment discontinuation* dla terapii DVd przyjęto, że otrzymane wartości będą odpowiadały również odsetkom pacjentów pozostających na leczeniu tym schematem, co wykorzystano w obliczeniach całkowitego kosztu substancji czynnych, podania leków i monitorowania terapii.

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.54 [63], dla schematu DVd jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak co najmniej częściowej remisji po 6 cyklach leczenia. Aby wyznaczyć odsetek pacjentów z brakiem co najmniej częściowej odpowiedzi lub remisji, w analizie wykorzystano wartości punktu końcowego *overall response rate* (ogółem), obejmującego pacjentów z częściową (*parital response*), bardzo dobrą częściową (*very good parital response*), całkowitą (*complete response*) oraz rygorystyczną całkowitą (*stringent complete response*) odpowiedzią na leczenie ██████████

W kalkulatorze w pierwszym tygodniowym cyklu następującym po 6. cyklu leczenia odsetek pacjentów pozostających na leczeniu (wyznaczony przez krzywą PFS) skorygowano odsetkiem pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano jako jednorazowy koszt ponoszony w momencie rozpoczęcia terapii, uwzględniając tylko zdarzenia stopnia 3. lub wyższego, występujące z częstością 5% lub więcej w ramieniu DVd (jako te, które mają największy wpływ na wzrost kosztów leczenia szpiczaka mnogiego). Zdarzenia niespełniające tego kryterium prawdopodobnie nie będą miały istotnego wpływu na koszty leczenia (niewielki odsetek pacjentów przekłada się na niskie koszty całkowite leczenia takich zdarzeń).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla schematu DVd zaczerpnięto z badania CASTOR [71,44]. ██████████

██████████ W tabeli poniżej przedstawiono występujące w modelu częstości zdarzeń niepożądanych.





Źródłową krzywą Kaplana-Meiera dla ramienia 70 mg/m<sup>2</sup> (raz na tydzień) sczytano z publikacji źródłowej korzystając z programu WebPlotDigitizer [25], a następnie przeprowadzono dopasowanie parametrycznych rozkładów przeżycia do krzywych Kaplan-Meiera z badania ICARIA-MM, przy użyciu pakietu R. Uwzględniono następujące rozkłady parametryczne:

- wykładniczy,
- Weibulla,
- Gompertza,
- log-normalny,
- log-logistyczny,
- uogólniony Gamma.

Rozkład przyjęty do obliczeń (wykładniczy) wybrano na podstawie statystyk dopasowania oraz wizualnej oceny rozkładów przeżycia. Poniżej zaprezentowano, wartości AIC, AICc oraz BIC dla oszacowanych rozkładów parametrycznych oraz wizualizację źródłowych krzywych Kaplana-Meiera (oraz parametrycznych krzywych PFS).

**Tabela 14. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC, AICc oraz BIC) dla parametrycznych funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby: Kd**

Model parametryczny	AIC	AICc	BIC
Wykładniczy	191,86	191,95	193,77
Weibulla	193,86	194,11	197,68
Log-Logistyczny	193,70	193,96	197,53
Lognormalny	191,89	192,15	195,72
Gompertza	193,85	194,10	197,67
Gen. Gamma	193,42	193,94	199,15



Rysunek 11. Parametryczne krzywe przeżycia dla PFS: ramię Kd



Na podstawie wybranej krzywej wykładniczej oszacowano odsetki pacjentów bez progresji choroby i zgonu w kolejnych okresach czasowych (równych długości cyklu w modelu ekonomicznym, tj. 1 tydzień). Pozwoliło to na kalkulację zyskanych lat życia oraz QALY bez progresji choroby (wykorzystując wartość użyteczności w tym stanie zdrowotnym). W sytuacji braku krzywej *time to treatment discontinuation* dla terapii Kd przyjęto, że otrzymane wartości będą odpowiadały również odsetkom pacjentów pozostających na leczeniu tym schematem, co wykorzystano w obliczeniach całkowitego kosztu substancji czynnych, podania leków i monitorowania terapii.

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.54 [57], dla schematu Kd jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak remisji częściowej po 4 cyklach leczenia. Aby wyznaczyć odsetek pacjentów z brakiem częściowej remisji, w analizie wykorzystano wartości punktu końcowego *overall response rate* (ogółem), obejmującego pacjentów z częściową (*parital response*), bardzo dobrą częściową (*very good parital response*), całkowitą (*complete response*) oraz rygorystyczną całkowitą (*stringent complete response*) odpowiedzią na leczenie z badania ARROW ██████████

W kalkulatorze w pierwszym tygodniowym cyklu następującym po 4. cyklu leczenia odsetek pacjentów pozostających na leczeniu (wyznaczony przez krzywą PFS) skorygowano odsetkiem pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano jako jednorazowy koszt ponoszony w momencie rozpoczęcia terapii, uwzględniając tylko zdarzenia stopnia 3. lub wyższego, występujące z częstością 5% lub więcej w ramieniu Kd (jako te, które mają największy wpływ na wzrost kosztów leczenia szpiczaka mnogiego). Zdarzenia niespełniające tego kryterium prawdopodobnie nie będą miały istotnego wpływu na koszty leczenia (niewielki odsetek pacjentów przekłada się na niskie koszty całkowite leczenia takich zdarzeń).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla schematu Kd zaczerpnięto z badania ARROW [46]. ██████████

██████████ W tabeli poniżej przedstawiono występujące w modelu częstości zdarzeń niepożądanych.

Tabela 15. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym: Kd

Zdarzenie niepożądane	Kd
Anemia	17,6%
Nadciśnienie	5,5%
Neutropenia	5,9%
Zapalenie płuc	10,1%
Trombocytopenia	7,1%

Dane kosztowe wykorzystane w porównaniu IzaPd vs Kd zostały opisane w rozdziale 1.5.

## 1.5. 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, schematystosowane 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.

### 1.5.1. 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, ██████████

i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. ██████████

██████████ Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową [63].

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





### 1.5.2. Koszty pomalidomidu

W celu oszacowania efektywnego kosztu jednostkowego pomalidomidu przeprowadzono analizę wyników publicznie dostępnych postępowań przetargowych prowadzonych przez szpitale w celu zakupu rozpatrywanej substancji czynnej (szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w rozdziale 2.1). Ponieważ wyniki przetargów wskazują na *flat pricing* (stała cena za opakowanie, zmienna cena za 1 mg, w zależności od liczby zamówionych opakowań), koszt jednostkowy przyjęto na podstawie syntezy danych z Komunikatów DGL NFZ dla roku 2021 [48, 49] (wartość refundacji) oraz Sprawozdań z działalności NFZ za rok 2021 [74] (liczba zrefundowanych mg). Wartości przyjęte w modelu przedstawiono w tabeli, jednocześnie porównując je z wynikami kalkulacji przeprowadzonymi w oparciu o alternatywne źródła danych.

Tabela 17. Koszt jednostkowy pomalidomidu

Koszt refundacji/mg [PLN]	Źródło danych	Komentarz
218,34	Sprawozdanie z działalności NFZ (2021) + komunikaty DGL NFZ za rok 2021	Koszt przyjęty w analizie Prezentowaną wartość uzyskano dzieląc całkowity koszt refundacji w latach 2021 (uzyskany z komunikatów DGL) przez liczbę zrefundowanych mg (zgodnie ze sprawozdaniami NFZ) [31 486 111/144 205]
308,95-564,94	Postępowania przetargowe w szpitalach	Cena za 1 mg zmienna, cena za 1 opakowanie stała - zidentyfikowano <i>flat pricing</i> , przy koszcie jednostkowym opakowania równym 37 074,24 PLN. Szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w rozdziale 2.1
463,43 (op. Imnovid, kaps. twarda, 4 mg) 617,90 (op. Imnovid, kaps. twarda, 3 mg) 926,86 (op. Imnovid, kaps. twarda, 2 mg) 1853,71 (op. Imnovid, kaps. twarda, 1 mg)	Obwieszczenie MZ [57]	Oszacowano w oparciu o ceny nominalne; zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem ma miejsce <i>flat pricing</i> , tj. koszty wszystkich refundowanych opakowań zawierających 14 kapsułek są równe niezależnie od dawki i wielkości opakowania oraz koszty wszystkich refundowanych opakowań zawierających 21 kapsułek są równe niezależnie od dawki i wielkości opakowania.

W związku z wygaśnięciem wyłączności rynkowej pomalidomidu w sierpniu 2023 roku [16] 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 redukcję ceny pomalidomidu analizując zmiany cen spowodowane dostępnością produktów generycznych dla innych substancji refundowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego: lenalidomidu oraz bortezomibu.

Obwieszczenie MZ z dnia 21 kwietnia 2022 [57] jest pierwszym, które obejmuje produkty generyczne lenalidomidu finansowane z środków płatnika publicznego. W stosunku do kosztu jednostkowego lenalidomidu wyznaczonego w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ i komunikaty DGL NFZ za rok 2021 [49] (40,78 PLN/mg) redukcja ceny po objęciu refundacją produktów generycznych wynosi 76,1% (koszt jednostkowy z Obwieszczenia MZ jest równy 9,74 PLN/mg; obliczenia w oparciu o podstawę limitu). W momencie finalizacji bieżącego dokumentu dalsze kształtowanie się kosztu jednostkowego lenalidomidu nie było jeszcze dostępne.

W przypadku bortezomibu produkty generyczne zostały objęte refundacją od września 2015, co spowodowało jednocześnie przesunięcie leku do katalogu chemioterapii (wcześniej lek oryginalny finansowany był w ramach programu lekowego). Wejście do refundacji produktów generycznych spowodowało istotny spadek cen bortezomibu.

Spadek cen bortezomibu oszacowano na podstawie komunikatów DGL NFZ (do grudnia 2017) [47] oraz komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [50] (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. Do obliczeń przyjęto wartości otrzymane z wykorzystaniem dwóch linii trendu przedstawionych na poniższym wykresie, wyznaczonych w oparciu o dane zaprezentowane w tabeli:

Tabela 18. Koszt jednostkowy bortezomibu

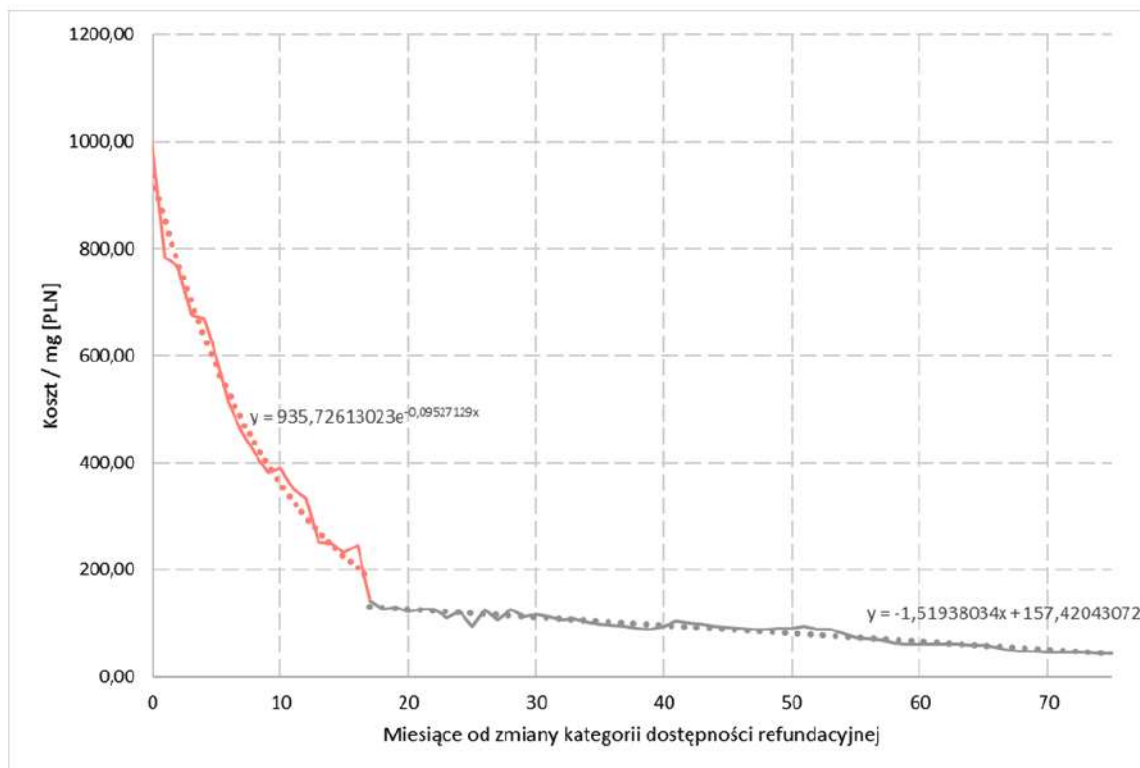
Miesiąc	Miesiąc	Koszt/mg [PLN]	Koszt/mg [PLN]: linie trendu	% w stosunku do wartości wyjściowej
0	mar.15 - sie.15	998,07	998,07	100,0%
1	wrz.15	783,24	850,69	85,2%
2	paź.15	767,56	773,39	77,5%
3	lis.15	676,96	703,11	70,4%
4	gru.15	669,30	639,21	64,0%
5	sty.16	598,35	581,13	58,2%
6	lut.16	508,37	528,32	52,9%
7	mar.16	458,67	480,31	48,1%
8	kwi.16	419,21	436,66	43,8%
9	maj.16	381,18	396,98	39,8%
10	cze.16	389,32	360,90	36,2%
11	lip.16	349,85	328,11	32,9%
12	sie.16	334,94	298,29	29,9%
13	wrz.16	252,26	271,18	27,2%
14	paź.16	249,44	246,54	24,7%
15	lis.16	232,02	224,14	22,5%
16	gru.16	245,75	203,77	20,4%
17	sty.17	142,45	131,59	13,2%
18	lut.17	125,83	130,07	13,0%
19	mar.17	130,44	128,55	12,9%
20	kwi.17	123,25	127,03	12,7%
21	maj.17	126,20	125,51	12,6%

Miesiąc	Miesiąc	Koszt/mg [PLN]	Koszt/mg [PLN]: linie trendu	% w stosunku do wartości wyjściowej
22	cze.17	126,18	123,99	12,4%
23	lip.17	111,18	122,47	12,3%
24	sie.17	121,81	120,96	12,1%
25	wrz.17	95,14	119,44	12,0%
26	paź.17	126,18	117,92	11,8%
27	lis.17	107,40	116,40	11,7%
28	gru.17	125,32	114,88	11,5%
29	sty.18	113,21	113,36	11,4%
30	lut.18	115,66	111,84	11,2%
31	mar.18	113,46	110,32	11,1%
32	kwi.18	107,08	108,80	10,9%
33	maj.18	107,99	107,28	10,7%
34	cze.18	101,76	105,76	10,6%
35	lip.18	99,51	104,24	10,4%
36	sie.18	97,70	102,72	10,3%
37	wrz.18	95,00	101,20	10,1%
38	paź.18	91,16	99,68	10,0%
39	lis.18	89,81	98,16	9,8%
40	gru.18	93,99	96,65	9,7%
41	sty.19	104,03	95,13	9,5%
42	lut.19	100,84	93,61	9,4%
43	mar.19	99,31	92,09	9,2%
44	kwi.19	94,43	90,57	9,1%
45	maj.19	92,54	89,05	8,9%
46	cze.19	91,30	87,53	8,8%
47	lip.19	88,64	86,01	8,6%
48	sie.19	88,63	84,49	8,5%
49	wrz.19	91,10	82,97	8,3%
50	paź.19	91,26	81,45	8,2%
51	lis.19	94,80	79,93	8,0%
52	gru.19	88,98	78,41	7,9%
53	sty.20	87,96	76,89	7,7%
54	lut.20	80,54	75,37	7,6%
55	mar.20	73,00	73,85	7,4%
56	kwi.20	71,44	72,34	7,2%
57	maj.20	68,98	70,82	7,1%
58	cze.20	62,58	69,30	6,9%
59	lip.20	62,33	67,78	6,8%
60	sie.20	61,44	66,26	6,6%
61	wrz.20	61,05	64,74	6,5%
62	paź.20	61,88	63,22	6,3%
63	lis.20	61,42	61,70	6,2%
64	gru.20	59,36	60,18	6,0%
65	sty.21	60,01	58,66	5,9%
66	lut.21	55,82	57,14	5,7%



Miesiąc	Miesiąc	Koszt/mg [PLN]	Koszt/mg [PLN]: linie trendu	% w stosunku do wartości wyjściowej
67	mar.21	50,54	55,62	5,6%
68	kwi.21	48,16	54,10	5,4%
69	maj.21	46,96	52,58	5,3%
70	cze.21	45,15	51,06	5,1%
71	lip.21	45,31	49,54	5,0%
72	sie.21	45,49	48,03	4,8%
73	wrz.21	44,87	46,51	4,7%
74	paź.21	43,67	44,99	4,5%
75	lis.21	44,48	43,47	4,4%
76	gru.21	44,58	41,95	4,2%
77	sty.22	45,98	40,43	4,1%

Rysunek 12. Spadek kosztu bortezomibu w czasie w związku z dostępnością produktów generycznych

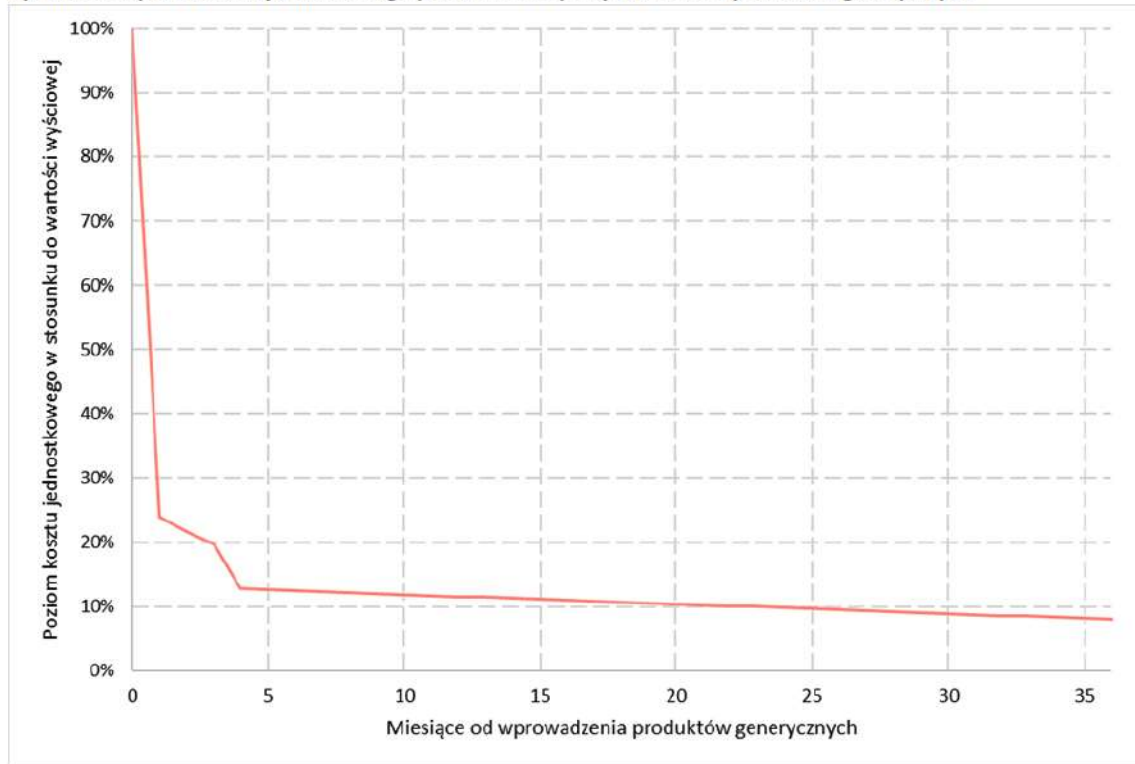


W analizie przyjęto, że w pierwszym miesiącu od wprowadzenia refundacji produktów generycznych koszt pomalidomidu spadnie do poziomu wyznaczonego przez redukcję kosztu lenalidomidu w analogicznym okresie (tj. 23,9% w stosunku do poziomu wyjściowego). W kolejnych miesiącach dalszy spadek cen został oszacowany proporcjonalnie do spadku cen bortezomibu począwszy od okresu, w którym osiągnął on 23,9% wartości wyjściowej (redukcja kosztu pomalidomidu w drugim miesiącu od wprowadzenia refundacji produktów generycznych została obliczona zgodnie z formułą:

*poziom z miesiąca poprzedniego [23,9%]\* poziom redukcji bortezomibu w pierwszym miesiącu z wartością poniżej 23,9% [22,5%]/poziom redukcji bortezomibu z poprzedzającego miesiąca [24,7%]).*

Redukcja kosztu jednostkowego pomalidomidu związana z dostępnością produktów generycznych przyjęta w analizie została zaprezentowana poniżej:

Rysunek 13. Spadek kosztu jednostkowego pomalidomidu po wprowadzeniu produktów generycznych



Dla kolejnych okresów czasowych, dla których dane dotyczące kształtowania się cen bortezomibu nie są jeszcze dostępne, (tj. od miesiąca 78 od rozpoczęcia obniżki cen) przyjęto stałe wartości, równe ostatniej raportowanej przez Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [43] (45,98 PLN, tj. 4,6% wartości wyjściowej).

Lenalidomid i bortezomib są szeroko stosowane w leczeniu szpiczaka mnogiego, dlatego przyjęcie tych substancji czynnych jako podstawy do kalkulacji redukcji kosztu jednostkowego pomalidomidu jest uzasadnione (ten sam obszar terapeutyczny), a uzyskane wyniki można uznać za wiarygodne. Spadek kosztu jednostkowego lenalidomidu po wejściu do refundacji produktów generycznych w maju 2022 obrazuje najnowszą praktykę cenową i trendy na rynku w tym zakresie. W przypadku pomalidomidu można więc spodziewać się podobnej redukcji ceny po wejściu kolejnych odpowiedników do refundacji. Jednocześnie ze względu na brak danych długookresowych dla lenalidomidu, dalsze spadki kosztów oszacowano na podstawie redukcji ceny bortezomibu.

### 1.5.3. 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:



- Komunikaty DGL NFZ za rok 2021 [48, 49],
- Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [50],
- Wyniki postępowań przetargowych w szpitalach,
- Sprawozdania z działalności NFZ za rok 2021 [74],
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia [57].

W celu oszacowania efektywnego kosztu jednostkowego daratumumabu, karfilzomibu i iksazomibu przeprowadzono analizę wyników publicznie dostępnych postępowań przetargowych prowadzonych przez szpitale w celu zakupu rozpatrywanej substancji czynnej (szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w rozdziale 2.1) oraz przeprowadzono oszacowania w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ i komunikaty DGL NFZ za rok 2021 [49,74]. Wyniki zaprezentowano w tabeli:

**Tabela 19. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy na podstawie danych przetargowych oraz danych NFZ**

Substancja czynna	Koszt refundacji/mg [PLN]	
	Postępowania przetargowe	Sprawozdanie z działalności NFZ + Komunikat DGL NFZ*
Daratumumab sc (iniekcja podskórna)	8,31	Brak**
Daratumumab iv (wlew dożylny)	12,37	10,61
Karfilzomib	57,56 (57,55-62,35)***	57,78
Iksazomib	Flat pricing****	892,10

\* Prezentowane wartości uzyskano dzieląc całkowity koszt refundacji w roku 2021 (uzyskany z komunikatów DGL) przez liczbę zrefundowanych mg (zgodnie ze sprawozdaniem NFZ za rok 2021): daratumumab iv: 44 128 634/4 159 527; karfilzomib: 12 975 128,96/ 224 552,55; iksazomib: 854 636/ 958.

\*\* Refundacja daratumumabu sc od marca 2022 [57]

\*\*\* 57,55 (2 postępowania), 57,56 (5 postępowania), 62,35 (1 postępowanie)

\*\*\*\* Stały koszt jednostkowy za opakowanie w poszczególnych postępowaniach przetargowych.

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 [50]. Podobne podejście zastosowano wobec bendamustyny i etopozynu. Deksametazon jest refundowany jako lek dostępny w aptece na receptę, dlatego koszt jednostkowy oszacowano w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2021 [49] (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 [57]. Talidomid nieobjęty finansowaniem w ramach listy leków refundowanych, jest dostępny w ramach importu docelowego. Koszt jednostkowy tej substancji przyjęto na podstawie załącznika nr 1t [85].



Tabela 20.1.4.3. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w schematach leczenia

Substancja czynna	Koszt refundacji/mg [PLN]	Źródło danych	Komentarz
Daratumumab	8,31	Postępowania przetargowe w szpitalach	Szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w rozdziale 2.1. W analizie przyjęto koszt jednostkowy i zużycie zasobów wyłącznie daratumumabu podawanego podskórnie.
Karfilzomib	57,56	Postępowania przetargowe w szpitalach	Szczegółowe wyniki zidentyfikowanych postępowań przetargowych przedstawiono w rozdziale 2.1
Lenalidomid	9,74	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [57]	Obwieszczenie MZ obowiązujące na dzień 1 maja 2022 jest pierwszym, które podaje koszt jednostkowy produktów generycznych zawierających lenalidomid
Iksazomib	892,10	Sprawozdanie z działalności NFZ [74]+ komunikaty DGL NFZ dla roku 2021 [49]	Prezentowane wartości uzyskano dzieląc całkowity koszt refundacji w roku 2021 (uzyskany z komunikatów DGL) przez liczbę zrefundowanych mg (zgodnie ze sprawozdaniem NFZ za rok 2021): 854 636/958
Bortezomib	45,98	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [50]	Wybór źródła danych podyktowany został szeroką dostępnością produktów generycznych
Deksametazon	0,64	Załącznik IV.14 do Sprawozdania z działalności NFZ za rok 2021 [74]	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	2,35	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [57]	Koszt produktu Alkeran, tabl. powł., 2 mg
Bendamustyna	1,79	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [50]	Wybór źródła danych podyktowany został szeroką dostępnością produktów generycznych
Talidomid	0,08	Załącznik nr 1t [85]	Talidomid jest dostępny w ramach importu docelowego
Etopozyd	0,15	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [50]	Wybór źródła danych podyktowany został szeroką dostępnością produktów generycznych

#### 1.5.4. Koszty całkowite schematów leczenia

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

- IzaPd (interwencja) - zgodnie z protokołem badania ICARIA-MM [10], wnioskowanym programem lekowym [63] oraz Charakterystyką produktu leczniczego Sarclisa® [12],
- Pd (komparator główny) - zgodnie z protokołem badania ICARIA-MM [10] oraz zapisami istniejącego programu lekowego B.54. [57],
- DVd (komparator dodatkowy) - zgodnie z protokołem badania CASTOR [60] oraz zapisami istniejącego programu lekowego B.54. [57],
- Kd (komparator dodatkowy) - zgodnie z protokołem badania ARROW [46] oraz zapisami istniejącego programu lekowego B.54. [57],

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

Tabela 21. Dawkowanie oraz sposób podawania leków w ramach schematów IzaPd, Pd, DVd oraz KRd

Schemat leczenia	Średnia dawka /podanie	Droga podania leku	Długość cyklu [tygodnie]	Liczba podań /cykl leczenia	Dawka jednostkowa [mg]	Źródło
IzaPd	Izatuksymab:1. cykl	10,0 mg/kg	i.v.	4	██████	Badanie ICARIA-MM; ChPL Sarclisa®
	Izatuksymab: kolejne cykle	10,0 mg/kg	i.v.	4	██████	
	Pomalidomid	4,0 mg	p.o.	4	4,0	
	Deksametazon	40,0 mg	p.o.	4	40,0	
Pd	Pomalidomid	4,0 mg	p.o.	4	4,0	Badanie ICARIA-MM; program lekowy B.54
	Deksametazon	40,0 mg	p.o.	4	40,0	
DVd	Daratumumab (cykle 1-3)	1800,0 mg	s.c.	3	3	Badanie, CASTOR; program lekowy B.54
	Daratumumab (cykle 4-8)	1800,0 mg	s.c.	3	1	
	Daratumumab (cykle 9+)	1800,0 mg	s.c.	4	1	
	Bortezomib (cykle 1-8)	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i.v./s.c.	3	4	
	Deksametazon (cykle 1-8)	20,0 mg	p.o.	3	8	
Kd	Karfilzomib (cykl 1)	20 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	4	1	Badanie, ARROW; program lekowy B.54
	Karfilzomib (cykl 1)	70 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	4	2	
	Karfilzomib (kolejne cykle)	70 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	4	3	
	Deksametazon (cykle 1-8)	40,0 mg	p.o.	4	4	
	Deksametazon (kolejne cykle)	40,0 mg	p.o.	4	3	



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 22. Średnia względna intensywność dawki

Schemat leczenia	Substancja czynna	RDI	Źródło
IzaPd	Izatuksymab		ICARIA-MM
	Pomalidomid		
	Deksametazon		
Pd	Pomalidomid		ICARIA-MM
	Deksametazon		
DVd	Daratumumab	99,20%	CASTOR [60]
	Bortezomib	86,50%	
	Deksametazon	98,20%	
Kd	Karfilzomib	95,70%	ARROW [46]
	Deksametazon	96,50%	

### 1.5.5. 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 [84]. Z kolei koszty podania niektórych substancji czynnych stosowanych po progresji choroby i finansowanych w ramach chemioterapii (melfalan, talidomid, etopozyd) oszacowano na podstawie Katalogu świadczeń podstawowych (załącznik 1e) [85]. W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń 1 pkt = 1,00 PLN. W poniższej tabeli zaprezentowano wartości przyjęte w modelu.

Tabela 23. 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	[84]
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[84]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	[84]



Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	557,00	557,00	[85]
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	390,00	[85]
Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00	181,00	[85]

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

W analizowanych schematach pomalidomid i deksametazon (a także lenalidomid i iksazomib w leczeniu po progresji choroby) przyjmuje się doustnie, izatuksymabi karfilzomib w postaci dożylniej, daratumumab w formie iniekcji podskórnej, a bortezomib dożylnie lub podskórnie. 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 Pd koszt podania zawiera się w świadczeniu przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, rozliczanym raz na cykl (28 dni). W schemacie IzaPd 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. W przypadku gdy bortezomib podawany jest w tym samym dniu co daratumumab koszt podania obu substancji zawiera się w koszcie jednej hospitalizacji);
- Karfilzomib (schemat Kd) jest podawany w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu,
- Lenalidomid i iksazomib będą przyjmowane przez pacjenta samodzielnie (tabletki, droga doustna). Koszt podania zawiera się w świadczeniu przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, rozliczanym raz na cykl (28 dni).

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

Tabela 24. Charakterystyka kosztów związanych z podaniem leków

Schemat	Substancja czynna	Tryb podania	Koszt podania [PLN]	Ilość podań na cykl	Koszt podania [PLN / cykl leczenia]
IzaPd	Izatuksymab: 1. cykl	Wlew dożylny, hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	4	1 946,88
	Izatuksymab: kolejne cykle		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

Schemat	Substancja czynna	Tryb podania	Koszt podania [PLN]	Ilość podań na cykl	Koszt podania [PLN / cykl leczenia]
Pd	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
Dvd	Daratumumab (cykle 1-3)*	Podanie podskórne hospitalizacja w trybie jednodniowym	486,72	3	1 460,16
	Daratumumab (cykle 4-8)*		486,72	1	486,72
	Daratumumab (cykle 9+)		486,72	1	486,72
	Bortezomib (cykle 1-8)*	Wlew dożylny lub podanie podskórne, 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
Kd	Karfilzomib (cykl 1)	Wlew dożylny, hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	3	1 460,16
	Karfilzomib (cykle 2+)		486,72	3	1 460,16
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0	0	0
KRd**	Karfilzomib (cykl 1)	Wlew dożylny, hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	3	1 460,16
	Karfilzomib (cykle 2+)		486,72	3	1 460,16
	Lenalidomid	Doustnie, wydanie leku razem z podaniem karfilzomibu	0	0	0
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0	0	0
IRd**	Iksazomib	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
	Lenalidomid				
	Deksametazon	Doustnie, przyjmowanie samodzielne	0	0	0

Schemat	Substancja czynna	Tryb podania	Koszt podania [PLN]	Ilość podań na cykl	Koszt podania [PLN / cykl leczenia]
Rd**	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 -wykorzystno w modelu w celu oszacowania kosztów podania lenalidomidu, karfilzomibu oraz iksazomibu

### 1.5.6. 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 [84]. Założono, iż roczny koszt diagnostyki i monitorowania w schematach IzaPd oraz Pd, DVd i Kd będzie równy rocznemu ryczałtowi za diagnostykę w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego. Analogicznie przyjęto dla lenalidomidu oraz iksazomibu występujących w modelu jako substancje stosowane po progresji choroby.

Koszty monitorowania terapii niektórych substancji czynnych stosowanych po progresji choroby i finansowanych w ramach chemioterapii przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia Okresowa ocena skuteczności chemioterapii [80].

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)). [82]

Tabela 25. 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)	[84]
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	270,40	[80]
Świadczenie specjalistyczne W13	133 <sup>3</sup>	44,33 (133/3)	[82]



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

<sup>2</sup> ryczałt roczny

<sup>3</sup> raz na trzy miesiące

### 1.5.7. 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 [69] ██████████ i przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 26. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające

Rodzaj leczenia	Odsetek pacjentów		Średnia liczba jednostek przypadających na pacjenta	
	IzaPd	Pd	IzaPd	Pd
G-CSF	██████	██████	██████	██████
Przetoczenie KKCz	██████	██████	██████	██████
Przetoczenie KKP	██████	██████	██████	██████

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 filgrastymu pozyskano z Komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [50]. Zgodnie z wytycznymi NCCN [51] dzienna dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg w zaokrągleniu do najbliższej dostępnej pojemności opakowania (dla łącznej dawki 36 mln j jest to Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml z użyciem trzech ampułkostrzykawk). 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 27. 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	1,54	36	181,00	236,30

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 wysokospecjalistyczne [83]. 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 28. 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	[83]

Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt [PLN]	Źródło
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej.	186	186,00	[83]
Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej.	558,6	558,60	[83]

Zestawienie finalnych kosztów jednostkowych leczenia wspomagającego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Jednostkowe koszty leczenia wspomagającego

Rodzaj leczenia	Koszt jednostkowy [PLN]
G-CSF	236,30
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 30. Średni koszt leczenia wspomagającego na pacjenta

Rodzaj leczenia	Koszt jednostkowy [PLN]	
	IzaPd	Pd
G-CSF	██████	██████
Przetoczenie KKCz	██████	██████
Przetoczenie KKP	██████	██████
<b>Łącznie</b>	██████	██████

### 1.5.8. 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 grupą JGP S03 (Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia), zgodnie z Katalogiem grup [83].

Tabela 31. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt hospitalizacji [PLN]	Źródło
Anemia	3 825,00	[83]
Gorączka neutropeniczna	3 825,00	[83]
Leukopenia	3 825,00	[83]
Neutropenia	3 825,00	[83]
Zapalenie płuc	3 825,00	[83]
Trombocytopenia	3 825,00	[83]

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane uwzględnione w analizie zostały przedstawione w rozdziałach 1.3.3, 1.4.1 oraz 1.4.2.

### 1.5.9. 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.

Odsetek pacjentów otrzymujących poszczególne terapie aktywne po progresji choroby został przyjęty na podstawie wyników badania ICARIA-MM [59].

Tabela 32. Terapia po progresji choroby: odsetki pacjentów

Schemat podawany w leczeniu po progresji	Odsetek pacjentów ramię IzaPd	Odsetek pacjentów ramię Pd
Bendamustyna	████	████
Bortezomib	████	████
Karfilzomib	████	████
Daratumumab	████	████
Etopozyd	████	████
Talidomid	████	████
Lenalidomid	████	████
Melfalan	████	████
Iksazomib	████	████
Pomalidomid	████	████

Ze względu na dużą liczbę różnych terapii otrzymanych po progresji choroby, źródłowe dane obejmowały tylko 10 najczęściej występujących substancji czynnych w badaniu ICARIA-MM. Uwzględniono leczenie po progresji choroby „ogółem” dlatego wartości obejmują więcej niż jedną linię leczenia. Dodatkowo poszczególne substancje czynne mogą być składnikami kilku terapii skojarzonych. W związku z powyższym, suma odsetków przedstawionych w tabeli nie musi być równa 100%.



Uwzględnione w analizie substancje czynne wymieniane są przez polskie wytyczne kliniczne [4] w kontekście schematów stosowanych w leczeniu chorych opornych/nawrotnych (wyjątkiem jest melfalan, jednak zgodnie z opinią ekspertów jest to lek często stosowany w tej grupie pacjentów [39]). Zapisy obowiązującego programu lekowego wykluczają stosowanie daratumumabu oraz karfilzomibu w piątej i kolejnych liniach leczenia, jednocześnie substancje te są finansowane z środków płatnika publicznego w ramach ratunkowego dostępu do leczenia (RDTL) [4, 5]. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant, w którym nie uwzględniono kosztów daratumumabu oraz karfilzomibu w grupie pacjentów leczonych IzaPd lub Pd w linii czwartej i piątej ██████████

██████████, natomiast w analizie podstawowej w związku z możliwością skorzystania z RDTL koszty obu wymienionych substancji pozostają w kalkulacjach.

Dawkowanie substancji czynnych, czas trwania terapii oraz kategorię dostępności refundacyjnej poszczególnych substancji czynnych stosowanych po progresji choroby zaprezentowano w tabeli:

Tabela 33. Oszacowanie kosztów leczenia po progresji choroby

Substancja	Wielkość dawki	Liczba podań / cykl	Długość cyklu [tyg.]	Źródło	Liczba cykli	Finansowanie
Bendamustyna	60 mg/m <sup>2</sup>	2	4	[4] (jak dla schematu BTD)	5	Chemioterapia
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	3	[4] (jak dla schematu VD) [71] (zgodnie z Spencer 2018)	8	Chemioterapia
Karfilzomib -cykl 1	20 mg/m <sup>2</sup>	1	4	Program lekowy [62]	1	Program lekowy, RDTL
Karfilzomib -cykl 1	70 mg/m <sup>2</sup>	2	4		1	Program lekowy, RDTL
Karfilzomib -kolejne cykle	70 mg/m <sup>2</sup>	3	4		8,5	Program lekowy, RDTL
Daratumumab – cykle 1-2	16 mg/m <sup>2</sup>	3	3	Program lekowy [62] [71] (zgodnie z Spencer 2018)	3	Program lekowy, RDTL
Daratumumab – cykle 3-6	16 mg/m <sup>2</sup>	1	3		5	Program lekowy, RDTL
Daratumumab – cykle 7+	16 mg/m <sup>2</sup>	1	4		9	Program lekowy, RDTL
Etopozyd	40 mg/m <sup>2</sup>	4	4	[4] (jak dla schematu DT-PACE)	2	Chemioterapia
Talidomid	100 mg	21	4	[4] (jak dla schematu BTB)	5	Chemioterapia
Lenalidomid	25 mg	21	4	Program lekowy [62]	10	Program lekowy
Melfalan	9 mg/m <sup>2</sup>	4	6	[4] (jak dla schematu PanoMPV)	4	Chemioterapia
Iksazomib	4 mg	3	4	Program lekowy [62]	18	Program lekowy
Pomalidomid	4 mg	21	4	Program lekowy [62]	6	Program lekowy

Średni czas trwania leczenia oszacowano na podstawie wyników badań klinicznych: Lau 2014 [41] (bendamustyna i talidomid), CASTOR [44] (bortezomib, daratumumab), ARROW [46] (karfilzomib), Gerrie 2013 [18] (etopozyd), Stadtmayer 2009 [72] (lenalidomid), TOURMALINE-MM1 [65] (iksazomib) oraz ICARIA-MM [66] (pomalidomid), a także w oparciu o dane z badania Kantar Health Study, przeprowadzonego w ramach prac nad modelem globalnym, dotyczącego praktyki klinicznej leczenia RRMM w Europie Zachodniej [36] (melfalan).

Oszacowanie jednostkowych kosztów substancji czynnych stosowanych po progresji choroby zaprezentowano w rozdziale 1.5.3., natomiast oszacowanie kosztów podania leków i monitorowania terapii w rozdziałach 1.5.5 oraz 1.5.6 (koszty te pozostają zgodne z kategorią dostępności refundacyjnej poszczególnych substancji). W przypadku lenalidomidu, iksazomibu, 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).

### 1.5.10. Koszt opieki paliatywnej

Dodatkowo w ramach analizy uwzględniono koszty opieki paliatywnej. W ich kalkulacji przyjęto założenia zgodne z analizą MAHTA 2018 [43] 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 [81] 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 [81] 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 [83],
- Opieka w hospicjum domowym - zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [81] 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 [29]. Wybrano placówki realizujące w 2021 roku świadczenia „osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym” oraz „osobodzień w hospicjum domowym” dla małopolskiego oddziału wojewódzkiego NFZ i dla każdej 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 34. 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	55,78	340,27	[29, 81]
Pobyt w hospicjum domowym	osobodzień w hospicjum domowym	1,00	50,90	50,90	[29, 81]



Rodzaj opieki paliatywnej	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa /wartość punktowa	Wartość 1 punktu rozliczeniowego [PLN]	Średni koszt świadczenia za osobodzień [PLN]	Źródła danych
Pobyt w domu opieki społecznej	osobodzień w hospicjum domowym	1,00	50,90	50,90	[29, 81]
Pobyt na oddziale szpitalnym	hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej	541,00	1,00	541,00	[83]

Średni czas opieki nad chorym wyrażony w dniach oraz odsetki chorych korzystających z poszczególnych trybów opieki przyjęto na podstawie analizy MAHTA 2018 [43]. Oszacowanie finalnego średniego kosztu opieki paliatywnej, przypadającego na pojedynczego pacjenta przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. 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	340,27	14	18,75%	893,21
Pobyt w hospicjum domowym	50,90	83	30,00%	1 267,52
Pobyt w domu opieki społecznej	50,90	83	12,5%	528,14
Pobyt na oddziale szpitalnym	541,00	14	38,75%	2 934,93
<b>Średni ważony koszt w przeliczeniu na pacjenta</b>	-	-	-	<b>5 623,79</b>



## 1.6. Zestawienie parametrów modelu

### 1.6.1. 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 36. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
<b>Użyteczności</b>			
Użyteczności: kwestionariusz źródłowy	EQ-5D-5L	EQ-5D-3L	Alternatywny zbiór użyteczności wyznaczonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L przedstawiono w Tabeli 8
Użyteczności: wartości minimalne	Tabela 7	Tabela 7	Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości dolnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych
Użyteczności: wartości maksymalne	Tabela 7	Tabela 7	Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości górnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych
Użyteczności: stan bez progresji	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	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)
<b>Koszty i zużycie zasobów</b>			
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 u pacjentów leczonych IzaPd i Pd w czwartej bądź piątej linii	W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant, w którym nie uwzględniono kosztów daratumumabu oraz karfilzomibu [REDAKTOWANE] W analizie podstawowej w związku z możliwością skorzystania z RDTL koszty obu wymienionych substancji pozostają w kalkulacjach dla wszystkich pacjentów.
Początek spadku cen pomalidomidu	Od punktu początkowego	Brak redukcji ceny [REDAKTOWANE]	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® oraz początkiem dostępności odpowiedników pomalidomidu, jak również brak takiej redukcji.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 825 PLN	1 912,50 PLN	Wariant, w którym przyjęto koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych niższy o 50% w stosunku do analizy podstawowej

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
		5 737,50 PLN	Wariant, w którym przyjęto koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych wyższy o 50% w stosunku do analizy podstawowej
RDI (względna intensywność dawki)	Tabela 22	100%	W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant, w których przyjęto dawkowanie zgodne z zapisami programu lekowego (RDI = 100%, tj. całkowity brak redukcji dawek)
<b>Dane kliniczne</b>			
Rozkład opisujący OS	IzaPd: wykładniczy Pd: wykładniczy	IzaPd: Weibulla (R) Pd: Weibulla (R) IzaPd: Gompertza (R) Pd: Gompertza (R)	Testowano rozkłady o drugim i trzecim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC
Rozkład opisujący PFS i PFS on-treatment	IzaPd: log-logistyczny (R) Pd: log-logistyczny (R)	IzaPd: wykładniczy Pd: IzaPd: log-normalny (R) Pd: log-normalny (R)	Testowano rozkłady o drugim i trzecim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC
Rozkład opisujący TTD	IzaPd: wykładniczy Pd: wykładniczy	IzaPd: Gompertza (U) Pd: Gompertza (U) IzaPd: Gompertza (R) Pd: Gompertza (R)	Testowano rozkłady o drugim i trzecim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC
Brak dyskontynuacji po 6 cyklach terapii	██████████ ██████████	IzaPd: 100% Pd: 100%	Przyjęto brak dyskontynuacji leczenia po 6 cyklach terapii, u pacjentów z brakiem conajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie
<b>Parametry ogólne</b>			
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]

### 1.6.1. 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 37. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Średnia	Rozkład PSA	Rozrzut
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Wiek początkowy	██████		
Odsetek mężczyzn	██████	██	
Masa ciała (kg)	██████	██	
Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	██████		
Dane kliniczne - skuteczność			
Parametry rozkładu TTD		Wykładniczy	
Parametry rozkładu PFS	Dostępne w modelu	Log-logistyczny (R)	Rozkład emipryczny (próba typu bootstrap oszacowana w oparciu o dane z badania ICARIA-MM)
Parametry rozkładu PFS on-treatment		Log-logistyczny (R)	
Parametry rozkładu OS		Wykładniczy	
Odsetek pacjentów z progresją choroby na leczeniu aktywnym w stanie modelu progresja: IzaPd	██████		
Odsetek pacjentów z progresją choroby na leczeniu aktywnym w stanie modelu progresja: Pd	██████		
Średni czas trwania terapii po progresji choroby: IzaPd [miesiące]	██████		
Średni czas trwania terapii po progresji choroby: Pd [miesiące]	██████		
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych			
Gorączka neutropeniczna			
Neutropenia	Tabela 6		
Zapalenie płuc			
Trombocytopenia			
		Rozkład emipryczny (próba typu bootstrap oszacowana w oparciu o dane z badania ICARIA-MM)	



Parametr	Średnia	Rozkład PSA	Rozrzut
<b>Koszty i zużycie zasobów</b>			
RDI: izatuksymab	██████	Normalny	10,0%
RDI: pomalidomid (w schemacie IzaPd)	██████	Normalny	10,0%
RDI: deksametazon (w schemacie IzaPd)	██████	Normalny	10,0%
RDI: pomalidomid (w schemacie Pd)	██████	Normalny	10,0%
RDI: deksametazon (w schemacie Pd)	██████	Normalny	10,0%
Koszty czynnika wzrostu kolonii granulocytów [PLN]	██████	Log-normalny	25,0%
Koszty przetoczeń (płytki krwi) [PLN]	██████	Log-normalny	25,0%
Koszty przetoczeń (krwinki czerwone) [PLN]	██████	Log-normalny	25,0%
Terapia po progresji choroby: odsetki pacjentów	Tabela 32	Rozkład emipryczny (próba typu bootstrap oszacowana w oparciu o dane z badania ICARIA-MM)	
Koszty leczenia paliatywnego [PLN]	5 623,79	Log-normalny	25,0%
<b>Użyteczności</b>			
Przeżycie bez progresji choroby: IzaPd			
Przeżycie bez progresji choroby: Pd			
Progresja choroby, na leczeniu			
Progresja choroby, bez leczenia aktywnego	Tabela 7	Rozkład emipryczny (próba typu bootstrap oszacowana w oparciu o dane z badania ICARIA-MM)	
Końcowy spadek użyteczności (12 tygodni przed zgonem)			
Przeżycie bez progresji choroby: IzaPd			
<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

## 1.7. 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 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019 [19] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 55 586 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 1 66 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).

W analizie progowej wyznaczono cenę progową opakowań jednostkowych produktu leczniczego Sarclisa®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu IzaPd zamiast Pd, jest równy wysokości progu opłacalności. Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi [68] wyniki analizy progowej przedstawiono względem analizy podstawowej oraz każdego wariantu deterministycznej analizy wrażliwości.

Dodatkowy efekt zdrowotny związany ze stosowaniem izatuksymabu ██████████ w odniesieniu do terapii Pd zgodnie z wynikami badania ICARIA-MM ██████████ ██████████ ██████████ W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy progowej wskazanej w par. 5 ust. 6 Wymagań minimalnych [68] (brak okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [75]).

## 1.8. Wyniki analizy ekonomicznej: porównanie IzaPd vs Pd

### 1.8.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

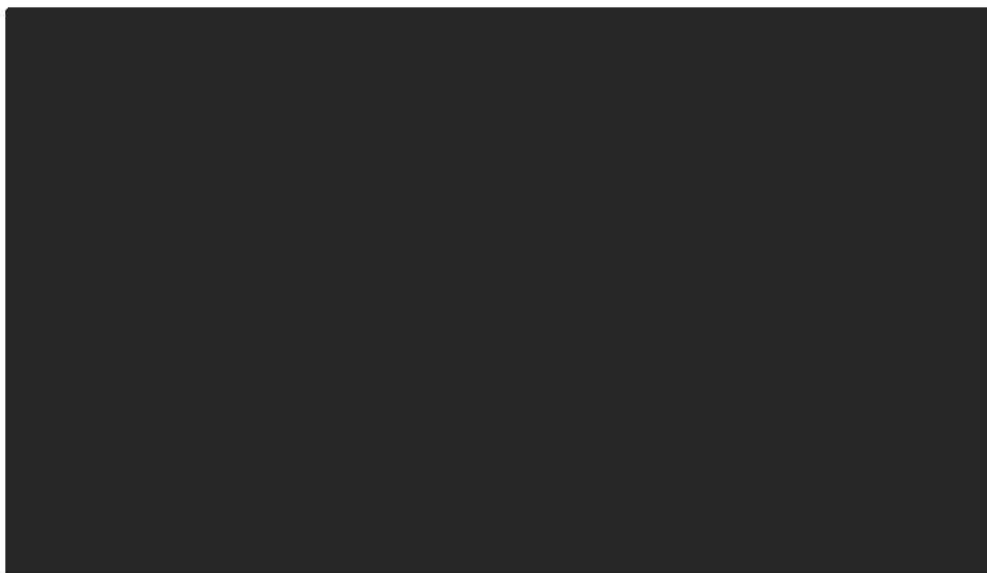
Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje prezentację kosztów oraz wyników zdrowotnych porównywanych terapii (IzaPd, Pd). Przedstawione wartości dotyczą leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym analizy (20 lat). Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 38. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Konsekwencje zdrowotne	IzaPd	Pd
Niedzyskontowane		
Lata życia (LYG) bez progresji	██████	██████
Lata życia (LYG) po progresji	██████	██████

Konsekwencje zdrowotne	IzaPd	Pd
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 14. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: LYG, wartości zdyskontowane





Rysunek 15. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: QALY, wartości zdyskontowane



Tabela 39. Zestawienie kosztów

Koszty [PLN]	IzaPd	Pd
Niedzdykontowane		
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	██████	██████



nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego – schematu skojarzonego pomalidomid+deksametazon. W wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi ██████████

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla porównania ze schematem Pd w wariacie bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 41. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie IzaPd vs Pd, wariant bez uwzględnienia RSS

Parametr	IzaPd	Pd	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	██████	██████	██████
Całkowite LYG	██████	██████	██████
Całkowite QALY	██████	██████	██████
ICER (IzaPd vs Pd) [PLN/LYG]		██████	
ICUR (IzaPd vs Pd) [PLN/QALY]		██████	
Cena progowa produktu Sarclisa® [PLN]	██		

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 nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego – schematu skojarzonego pomalidomid+deksametazon. W wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi ██████████

### 1.8.3. Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej.



Tabela 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie IzaPd vs Pd, wariant z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	IzaPd		Pd		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 RD/TL								
Brak redukcji ceny pomalidomidu								
Początek spadku cen pomalidomidu: miesiąc 12								
Początek spadku cen pomalidomidu: miesiąc 24								
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum								
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum								
RDI 100%								
Rozkład OS: Weibulla (R)								
Rozkład OS: Gompertza (R)								
Rozkład PFS i PFS on-treatment: wykładniczy								
Rozkład PFS i PFS on-treatment: log-normalny (R)								
Rozkład TTD: Gompertza (U)								

Wariant analizy	IzaPd		Pd		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 TTD: Gomperta (R)									
Brak dyskontynuacji po 6 cyklach bez ≥PR									
Horyzont czasowy 5 lat									
Horyzont czasowy 10 lat									
Horyzont czasowy 15 lat									
Dyskontowanie 0%									

Tabela 43. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie IzaPd vs Pd, wariant bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	IzaPd		Pd		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									

Wariant analizy	IzaPd		Pd		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									
Terapie po progresji choroby: brak kosztów RDTL									
Brak redukcji ceny pomalidomidu									
Początek spadku cen pomalidomidu: miesiąc 12									
Początek spadku cen pomalidomidu: miesiąc 24									
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum									
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum									
RDI 100%									
Rozkład OS: Weibulla (R)									
Rozkład OS: Gompertza (R)									
Rozkład PFS i PFS on-treatment: wykładniczy									
Rozkład PFS i PFS on-treatment: log-normalny (R)									
Rozkład TTD: Gompertza (U)									
Rozkład TTD: Gompertza (R)									
Brak dyskontynuacji po 6 cyklach bez ≥PR									
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 wniosku nowego instrumentu.

#### 1.8.4. 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).

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

Tabela 44. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (porównanie IzaPd vs Pd, wariant z uwzględnieniem RSS)

Parametr	IzaPd	Pd	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	██████	██████	██████
Całkowite LYG	██████	██████	██████
Całkowite QALY	██████	██████	██████
ICER (IzaPd vs Pd) [PLN/LYG]		██████	
ICUR (IzaPd vs Pd) [PLN/QALY]		██████	

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). We wszystkich symulacjach schemat IzaPd był terapią bardziej efektywną w stosunku do Pd.

Tabela 45. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników (porównanie IzaPd vs Pd, wariant z uwzględnieniem RSS)

Parametr	Wartość
Terapia bardziej efektywna i droższa	██████
Terapia dominująca	██████
Terapia mniej efektywna i tańsza	██████
Terapia zdominowana	██████
Średnia	██████
SD	██████
Net Monetary Benefit (dla WTP = 166 758 PLN/QALY)	Mediana ████████
	95% LCI ████████
	95% UCI ████████
Prawdopodobieństwo że IzaPd jest terapią kosztowo-efektywną dla WTP = 166 758 PLN/QALY	██████

Rysunek 17. Scatter plot (wariant z uwzględnieniem RSS)



Rysunek 18. Krzywa akceptowalności (wariant z uwzględnieniem RSS)



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

Tabela 46. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (wariant bez uwzględnienia RSS)

Parametr	IzaPd	Pd	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	██████	██████	██████
Całkowite LYG	████	████	████
Całkowite QALY	████	████	████
ICER (IzaPd vs Pd) [PLN/LYG]		██████	
ICUR (IzaPd vs Pd) [PLN/QALY]		██████	



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

**Tabela 47. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników (porównanie IzaPd vs Pd, 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 = 166 758 PLN/QALY)	Średnia	██████
	SD	██████
	Mediana	██████
	95% LCI	██████
	95% UCI	██████
Prawdopodobieństwo, że IzaPd jest terapią kosztowo-efektywną dla WTP = 166 758 PLN/QALY		██████

**Rysunek 19. Scatter plot (IzaPd vs Pd; wariant bez uwzględnienia RSS)**



Rysunek 20. Krzywa akceptowalności (IzaPd vs Pd; wariant bez uwzględnienia RSS)



## 1.9. Wyniki analizy ekonomicznej: porównanie IzaPd vs DVd

### 1.9.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje prezentację kosztów oraz wyników zdrowotnych porównywanych terapii (IzaPd, DVd) bez wyznaczania wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych. Przedstawione wartości dotyczą leczenia jednego „uśrednionego” pacjenta dla wybranych horyzontów czasowych. Wyniki są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu (IzaPd) oraz kalkulatorze analizy koszty-konsekwencje (DVd).

Wyniki zestawienia przedstawione w kolejnych tabelach posiadają niską wiarygodność i opierając się na nich niemożliwe jest wykazanie przewagi klinicznej któregoś z analizowanych schematów, jak również wyciąganie wniosków dotyczących efektywności kosztowej schematu izatuksymab+pomalidomid+deksametazon. Porównanie IzaPd vs DVd ma charakter naiwny, badania włączone po stronie komparatora w stosunku do badania ICARIA-MM posiadają znaczny stopień heterogeniczności pod względem analizowanej populacji ██████████

██████████ Warto podkreślić, że w badaniach dla DVd mediana stosowanych wcześniej linii leczenia wynosi 2, podczas gdy w badaniu ICARIA-MM3 (do prób klinicznych po stronie komparatora włączono pacjentów, u których stosowano uprzednio  $\geq 1$  linię leczenia). W związku z powyższym stan kliniczny i rokowania chorych leczonych DVd są istotnie lepsze niż w przypadku grupy z badania ICARIA-MM otrzymującej izatuksymab





Rysunek 21. Zestawienie kosztów ██████████ (IzaPd vs DVd; wariant z uwzględnieniem RSS, wartości zdyskontowane, horyzont dożywotni)



W kolejnej tabeli przedstawiono koszty całkowite dla schematu IzaPd ██████████ oszacowane zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego. ██████████

Tabela 50. Zestawienie kosztów całkowitych IzaPd vs DVd

Horyzont czasowy	IzaPd			DVd	
	Koszty całkowite bez RSS	W tym koszt izatuksymabu bez RSS	Koszty całkowite z RSS	W tym koszt izatuksymabu z RSS	Koszty całkowite
Wartości niezdykontowane					
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wartości zdyskontowane					
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████

Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla schematów IzaPd oraz DVd wyrażonych w latach życia oraz latach życia skorygowanych o jakość ██████████. Jak wspomniano na początku bieżącego rozdziału, porównanie to ma charakter naiwny i posiada liczne ograniczenia wynikające z heterogeniczności prób klinicznych dla rozpatrywanych interwencji.

Tabela 51. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaPd vs DVd: ██████████

Horyzont czasowy	IzaPd		DVd	
	Lata życia	QALY	Lata życia	QALY
Wartości niezdykontowane				
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
Wartości zdyskontowane				
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████

Rysunek 22. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych ██████████ (IzaPd vs DVd, wartości zdyskontowane)



W kolejnej tabeli przedstawiono całkowite efekty zdrowotne dla schematu IzaPd ██████████

██████████ oszacowane zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego. ██████████

Tabela 52. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaPd vs DVd: ██████████

Horyzont czasowy	IzaPd		DVd	
	Lata życia	QALY	Lata życia	QALY
Wartości niezdykontowane				
████████	████	████	████████	████████
████████	████	████	████████	████████
████████	████	████	████████	████████
████	████	████	████████	████████
████████	████	████	████████	████████
████████	████	████	████████	████████
Wartości zdyskontowane				
████	████	████	████████	████████
████████	████	████	████████	████████
████████	████	████	████████	████████
████	████	████	████████	████████
████████	████	████	████████	████████
████████	████	████	████████	████████

Kolejna tabela prezentuje odsetki pacjentów bez progresji choroby lub zgonu (oraz odsetki pacjentów żyjących dla ramienia interwencji), a także czas, w którym powyższe zdarzenia wystąpiły u 25%, 50% oraz 75% pacjentów.

Tabela 53. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaPd vs DVd: PFS i OS

Horyzont czasowy	IzaPd		DVd	
	PFS	OS	PFS	OS
Odsetek pacjentów bez zdarzenia				
████	████████	████████	████	████████
████████	████████	████████	████	████████
████████	████████	████████	████	████████
████	████	████	████	████████
████████	████	████	████	████████
Miesiąc				
████████████████	████	████	████	████████
████████████████	████	████	████	████████
████████████████	████	████	████	████████

W końcowej tabeli przedstawiono wartości współczynników efektywności kosztów (CER) oraz użyteczności kosztów (CUR) dla okresu bez progresji choroby.







Rysunek 23. Zestawienie kosztów ██████████ (IzaPd vs Kd; wariant z uwzględnieniem RSS, wartości zdyskontowane)



W kolejnej tabeli przedstawiono koszty całkowite dla schematu IzaPd (obejmujące także koszty po progresji choroby, opieki paliatywnej oraz koszty przed progresją po zakończeniu leczenia), oszacowane zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego. ██████████

Tabela 57. Zestawienie kosztów całkowitych IzaPd vs Kd

Horyzont czasowy	IzaPd			Kd	
	Koszty całkowite bez RSS	W tym koszt izatuksymabu bez RSS	Koszty całkowite z RSS	W tym koszt izatuksymabu z RSS	Koszty całkowite
Wartości niezdykontowane					
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wartości zdyskontowane					
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████



Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla schematów IzaPd oraz Kd wyrażonych w latach życia oraz latach życia skorygowanych o jakość ██████████. Jak wspomniano na początku bieżącego rozdziału, porównanie to ma charakter naiwny i posiada liczne ograniczenia wynikające z heterogeniczności prób klinicznych dla rozpatrywanych interwencji.

Tabela 58. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaPd vs Kd: ██████████

Horyzont czasowy	IzaPd		Kd	
	Lata życia	QALY	Lata życia	QALY
<b>Wartości niezdykontowane</b>				
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
<b>Wartości zdyskontowane</b>				
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████

Rysunek 24. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych ██████████ (IzaPd vs Kd, wartości zdyskontowane)



W kolejnej tabeli przedstawiono całkowite efekty zdrowotne dla schematu IzaPd ██████████, oszacowane zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego. ██████████



Tabela 61. Współczynniki CER/CUR IzaPd vs Kd, [REDACTED], wartości zdyskontowane

Horyzont czasowy	IzaPd		Kd	
	CER [PLN/LYG]	CUR [PLN/QALY]	CER [PLN/LYG]	CUR [PLN/QALY]
Bez RSS				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Z RSS				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 1.11. Ograniczenia

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [1], nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie (z wykorzystaniem wspólnego komparatora) schematu IzaPd z DVD oraz Kd. W związku z powyższym wykonane porównanie ma charakter naiwny (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.

[REDACTED]

Najważniejsze różnice w charakterystyce populacji z badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu z badaniami dla schematów DVD i Kd obejmują liczbę otrzymanych wcześniej linii leczenia, stosowane we wcześniejszych liniach terapii, występowanie oporności na stosowane wcześniej terapie [34]. W związku z powyższym stan kliniczny i rokowania pacjentów leczonych DVD i Kd są istotnie lepsze niż w przypadku grupy z badania ICARIA-MM otrzymującej izatuksymab.

[REDACTED]



Kolejnym ograniczeniem występującym w porównaniu IzaPd vs DVd jest okres obserwacji, na podstawie którego wyznaczona została mediana przeżycia wolnego od progresji choroby. ██████████

██████████ Zestawienie danych opierające się na porównaniu dwóch tak odległych okresów obserwacji skutkuje zawyżeniem kosztów i efektów zdrowotnych dla komparatora (DVd). ██████████

Przeprowadzenie kalkulacji w oparciu o jedną wartość punktową jest związane z niepewnością odnoszącą się do kształtu otrzymanej krzywej przeżycia. Na rysunku poniżej porównano dwie krzywe: pierwsza wyznaczona na podstawie dostępnej krzywej Kaplan-Meiera, druga wyłącznie w oparciu o medianę PFS. Wykorzystano dane dla schematu Kd (badanie ARROW zawiera krzywe Kaplana-Meiera).

**Rysunek 25. Parametryczne krzywe PFS (rozkład wykładniczy) wyznaczone na podstawie danych Kaplana-Meiera oraz mediany przeżycia wolnego od progresji choroby**



██████████ terapia daratumumabem z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożylniej w zakresie skuteczności leczenia, a wyniki badań klinicznych dla DVd (uwzględnionych w zestawieniu danych z IzaPd) są reprezentatywne zarówno dla postaci podskórnej, jak i dożylniej daratumumabu [34].



Dla schematów DVd i Kd nie były dostępne również krzywe *time to treatment discontinuation*. W związku z powyższym dla obu terapii przyjęto, że odsetki pacjentów pozostających na leczeniu zostaną wyznaczone w oparciu o wyestymowaną parametryczną krzywą przeżycia wolnego od progresji choroby.

Przedstawione powyżej ograniczenia powodują, że wyniki porównań IzaPd vs DVd oraz IzaPd vs Kd posiadają niską wiarygodność i opierając się na nich niemożliwe jest wskazanie przewagi klinicznej któregoś z analizowanych schematów, jak również wyciąganie wniosków dotyczących efektywności kosztowej schematu izatuksymab+pomalidomid+deksametazon.

Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego dla IzaPd [63] oraz istniejącego programu dla Pd [62], jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia. ██████████

██████████ w analizie przyjęto odsetki *overall response rate* ██████████ obejmujące pacjentów z częściową (*parital response*), bardzo dobrą częściową (*very good parital response*), całkowitą (*complete response*) oraz rygorystyczną całkowitą (*stringent complete response*) odpowiedzią na leczenie. Analogiczny parametr wprowadzono także dla pozostałych komparatorów (DVd, Kd).

Ograniczenie podjęcia przyjętego w analizie jest związane z tym, że punkt końcowy *overall response rate* obejmuje wszystkich pacjentów z odnotowaną co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie, co oznacza, że dla punktu czasowego po 6 cyklach leczenia wielkość odsetka *responders* może istotnie różnić się od przyjętego w kalkulacjach. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym 100% pacjentów (bez progresji choroby) kontynuuje terapię po 6 cyklach leczenia, zgodnie z przebiegiem krzywej TTD z badania ICARIA-MM.

## 1.12. Dyskusja i wnioski końcowe

### Porównanie IzaPd vs Pd

Ocenę opłacalności stosowania izatuksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, ██████████ i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, dla porównania ze schematem pomalidomid+deksametazon (Pd) wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA) opierającej się na skonstruowanym w programie MS Excel modelu decyzyjnym, zestawiającym koszty oraz efekty zdrowotne interwencji i komparatora. Jednostkami efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem schematu IzaPd. 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 RMM. 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.







- 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 dyskontowanie;
- 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 zakresy 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.

#### **Porównania IzaPd vs DVd oraz IzaPd vs Kd**

Ocenę opłacalności stosowania izatuksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, ██████████ i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, dla porównania ze schematami daratumumab+bortezomib+deksametazon (DVd) oraz karfilzomib+deksametazon (Kd) wykonano w postaci zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych bez wyznaczania wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych, porównując całkowite koszty terapii oraz wyniki zdrowotne, wyrażone w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz latach życia (LYG).

Terapie DVd oraz Kd są finansowane z środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.54. Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [34], nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie (z wykorzystaniem wspólnego komparatora) schematu IzaPd vs DVd oraz Kd. W związku z powyższym wykonane porównanie ma charakter naiwny (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.

Liczne ograniczenia związane z przeprowadzeniem porównania o charakterze naiwnym, znacznym stopniem heterogeniczności pod względem analizowanej populacji badań włączonych po stronie komparatorów w stosunku do badania ICARIA-MM ██████████

██████████ powodują, że wyniki porównań IzaPd vs DVd oraz IzaPd vs Kd posiadają niską wiarygodność i opierając się na nich niemożliwe jest wskazanie przewagi klinicznej któregoś z analizowanych schematów, jak również wyciąganie wniosków dotyczących efektywności kosztowej schematu izatuksymab+pomalidomid+deksametazon.

#### **Wnioski końcowe**

Analiza ekonomiczna wykazała, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Sardisa® (izatuksymab) wiązałoby się ze znaczną poprawą wyników zdrowotnych u dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Uzyskane wartości współczynnika ICUR są wyższe od przyjętego obecnie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

[REDACTED]  
[REDACTED]. Obecnie, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi [52], preferowanymi terapiami leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytwego są schematy zawierające skojarzenie trzech leków. Refundacja produktu Sarclisa® będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne chorych na szpiczaka mnogiego w Polsce i poprawi sytuację chorych ze złym rokowaniem, szczególnie w grupie odpornej na inhibitor proteasomów i/lub lenalidomid. [REDACTED]  
[REDACTED]

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) posiada status choroby rzadkiej (ORPHA: 29073) [58]. Zgodnie Planem dla Chorób Rzadkich [61], 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 plazmocytwego) powinna być zatem rozpatrywana w kontekście wyższej od przyjętej obecnie wartości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

## 2. ZAŁĄCZNIKI

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

Tabela 62. 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]
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████





Szpital	Sygnatura zamówienia	Zamówienie (wielkość i liczba opakowań)	Data rozstrzygnięcia przetargu	Kwota brutto [PLN]	Całkowita liczba mg	Koszt/mg [PLN]
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

## 2.2. Koszty z perspektywy pacjenta

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Sarclisa® przed wlewem izatuksymabu należy zastosować premedykację z użyciem następujących produktów leczniczych, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem [12]:

- deksametazon w dawce 40 mg, doustnie lub dożylnie (lub w dawce 20 mg doustnie lub dożylnie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat) : kiedy jest podawany w skojarzeniu z izatuksymabem i pomalidomidem;
- paracetamol w dawce od 650 mg do 1000 mg, doustnie (lub równoważny lek);
- 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 2021 [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 [63] 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 (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.

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 [27]:

- produkt Apap, tabletki 500 mg, 100 tabletek w opakowaniu – koszt opakowania 38,75 PLN, koszt premedykacji na jedno podanie izatuksymabu 0,78 PLN;
- produkt Paracetamol Accord, tabletki 500 mg, 100 tabletek w opakowaniu – koszt opakowania 12,10 PLN, koszt premedykacji na jedno podanie izatuksymabu 0,24 PLN (najniższy koszt);
- produkt Paramax Rapid, tabletki 500 mg, 100 tabletek w opakowaniu – koszt opakowania 17,59 PLN, koszt premedykacji na jedno podanie izatuksymabu 0,35 PLN.

Wyżej wymienione opakowania produktów leczniczych zawierających paracetamol pokrywają zapotrzebowanie na pierwsze 23 cykle leczenia, tj. ponad 1,75 roku. Roczny koszt stosowania paracetamolu wynosi od 6,77 PLN do 21,70 PLN.

W przypadku zakończenia podawania leku przeciwhistaminowego w formie dożylniej, dostępny jest produkt leczniczy Apap Noc (OTC) zawierający difenhydraminę i paracetamol w skojarzeniu. Koszt tego produktu przedstawiono poniżej [27]:

Produkt Apap Noc, tabletki 500 mg paracetamolu, 25 mg chlorowodoru difenhydraminy, 50 tabletek w opakowaniu – koszt opakowania 36,25 PLN, koszt premedykacji na jedno podanie izatuksymabu 1,45 PLN (paracetamol 1000 mg, difenhydramina 50 mg); opakowanie pokrywa zapotrzebowanie na 12,5 cykli leczenia, czyli ponad rok terapii (przy założeniu, że zgodnie z zaleceniem z ChPL Sarclisa® w pierwszym cyklu difenhydramina podawana jest dożylnie [12]).

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). Koszt z perspektywy pacjenta nie powinien przekraczać 20 PLN/opakowanie zawierające 20 lub 30 tabletek.

Podsumowując, biorąc pod uwagę dużą liczbę produktów leczniczych, dostępnych zarówno na receptę, jak i bez recepty, na rynku polskim zawierających paracetamol i leki przeciwhistaminowe, 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® [12], 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)
- Embase,
- ClinicalTrials.gov,
- Clinicalregister.eu,
- Inne źródła (dane udostępnione przez Zamawiającego, dane z dokumentacji rejestracyjnej i/lub refundacyjnej leku, wyniki pochodzące z rejestrów badań nieopublikowanych)

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 pełnych tekstów analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania izatuksymabu w terapii skojarzonej z pomalidomidem i deksametazonem w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim. Do przeglądu włączono jeden abstrakt prezentujący wyniki analizy ekonomicznej porównującej schemat IzaPd ze schematem DVd [7].

### 2.3.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

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

Tabela 63. Strategia wyszukiwania Pubmed (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 10.03.2022 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	sarclisa	153
#2	isatuximab	153
#3	"isatuximab" [Supplementary Concept]	67

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#4	isatuximab irfc	153
#5	SAR650984	160
#6	"SAR 650984"	1
#7	"SAR6 50984"	153
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	160

Tabela 64. Strategia wyszukiwania Cochrane (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 10.03.2022 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	sarclisa.mp.	1
#2	sarclisa.af.	1
#3	sarclisa/	0
#4	isatuximab.mp. or isatuximab.af or isatuximab/	114
#5	"isatuximab irfc".mp.	2
#6	"sar6 50984".mp. or "sar6 50984".af. or "sar6 50984"/	0
#7	"sar650984".mp. or "sar650984".af. or "sar650984"/	25
#8	"sar 650984".mp. or "sar 650984".af. or "sar 650984"/	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	114

Tabela 65. Strategia wyszukiwania Embase przez Ovid (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 10.03.2022 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	sarclisa.mp.	11
#2	sarclisa.af.	11
#3	sarclisa/	494
#4	isatuximab.mp. or isatuximab.af or isatuximab/	681
#5	"isatuximab irfc".mp.	5
#6	"sar6 50984".mp. or "sar6 50984".af. or "sar6 50984"/	0
#7	"sar650984".mp. or "sar650984".af. or "sar650984"/	667
#8	"sar 650984".mp. or "sar 650984".af. or "sar 650984"/	645
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	715

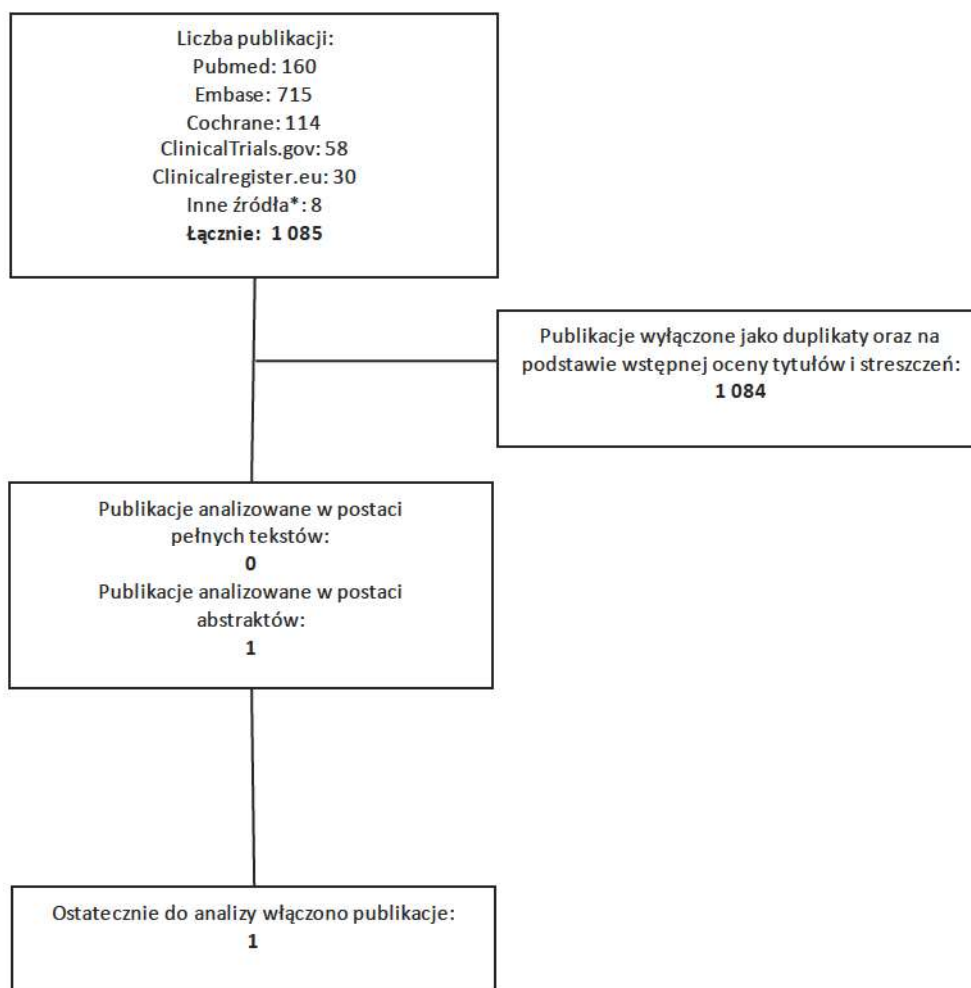
Tabela 66. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Sarclisa® (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 10.03.2022 r.)

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Wyniki wyszukiwania
1	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	sarclisa OR isatuximab	11
2	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	sarclisa OR isatuximab	11

### 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



\* dane udostępnione przez Zamawiającego, dane z dokumentacji rejestracyjnej i/lub refundacyjnej leku, wyniki pochodzące z rejestrów badań nieopublikowanych



### 2.3.1. Charakterystyka publikacji opisujących wyniki analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 67. Publikacje opisujące wyniki analiz ekonomicznych włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Metodyka i źródła danych	Wyniki
Alrawashdh 2020 [7]	Oszacowanie efektywności kosztowej schematów DVd oraz IsaPd z perspektywy płatnika w USA	Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu PSM, w horyzoncie 1 roku, 3 oraz 5 lat. OS i PFS oszacowano w oparciu o Krzywe Kaplan-Meiera z badania ICARIA-MM (IsaPd) oraz badania klinicznego fazy 1b Chari (DVd). Przyjęto użyteczności zidentyfikowane w literaturze. Przyjęto stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych równe 3,5%.	ICUR IsaPd vs DVd: Horyzont 1 rok: IsaPd jest terapią dominującą Horyzont 3 lata: IsaPd jest terapią dominującą Horyzont 5 lat: 255 858 USD/QALY

### 2.4. Strategie wyszukiwania użyteczności

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

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent 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 strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 68. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 29.04.2022 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	„Multiple Myeloma”	57 019

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
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]))	14 490
3	#1 AND #2	57

Tabela 69. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 29.04.2022 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	Multiple Myeloma	5786
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)	7013
3	#1 and #2	81

Tabela 70. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *CRD* (wyszukiwanie zakończone 29.04.2022 r.)

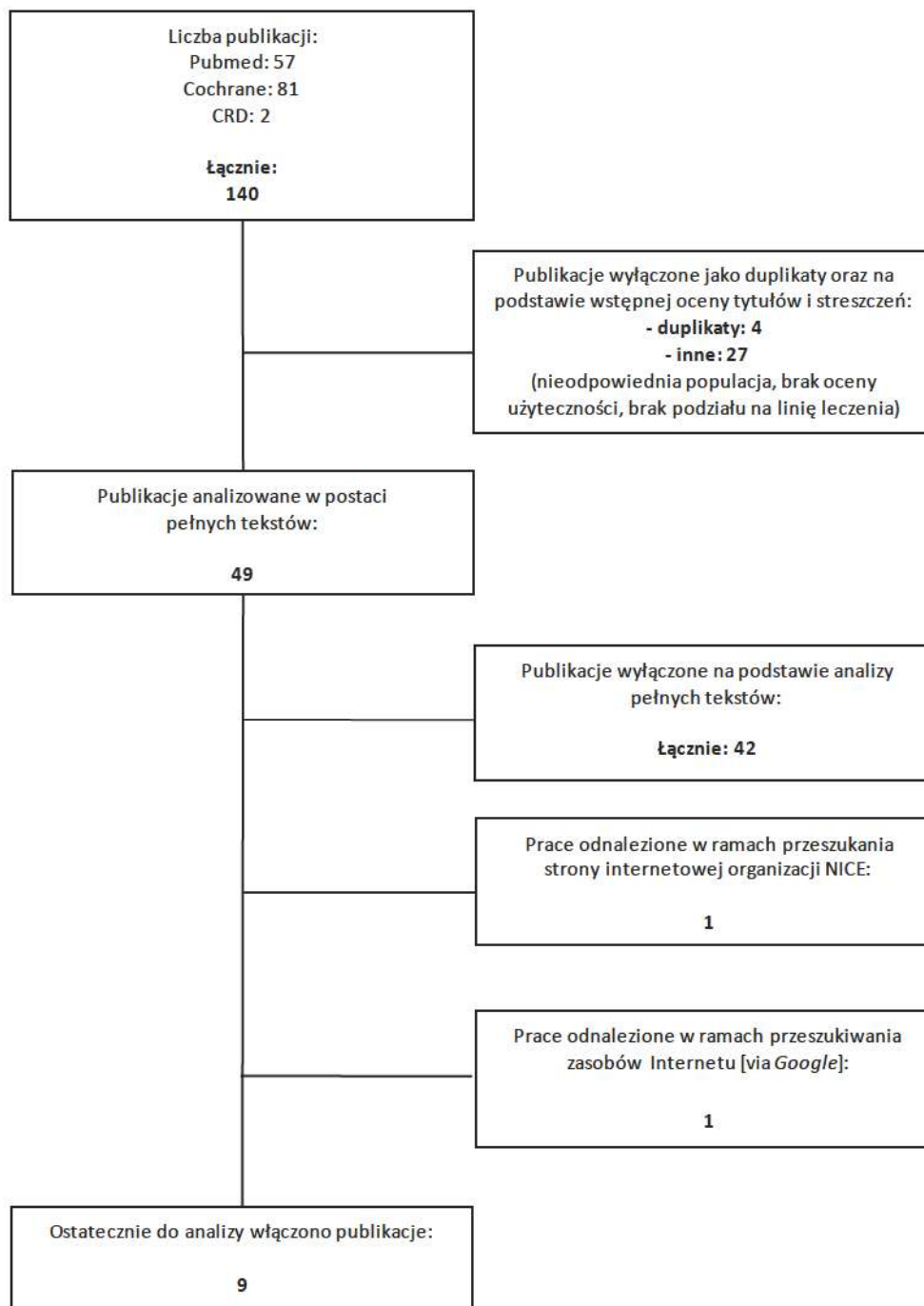
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	(„Multiple Myeloma”)	231
2	(utilit* OR disutilit* OR "health-related quality of life" OR "HRQL") AND ("quality of well-being" OR QoL OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui2 OR hui3 OR "euro qol" OR "EQ-5D" OR "eq5d" OR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

W wyniku którego odnaleziono aktualny przegląd systematyczny Golicki 2020 [21]. W związku z powyższym zaniechano dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.

#### 2.4.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

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





## 2.4.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 71. 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 [23]	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 rozpoznanym 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 [56] (na podstawie abstraktu konferencyjnego Cella 2015 [11])	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 [64]	Opracowanie algorytmu mapowania, który będzie	Pacjenci ze szpiczakiem mnogim (N=154)	0,7 ± 0,3

Publikacja	Cel	Populacja	Wartości użyteczności mierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D
	umożliwił konwertowanie danych dotyczących HRQoL z 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: <b>0,67 (0,25)</b> - późniejsze stadium choroby: 0,63 (0,29)
van Agthoven 2004 [76]	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 [21]	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 Golicki 2020 [21]. Do przeglądu włączono 24 badania (26 publikacji), prezentujących wartości dla 165 użyteczności oraz 84 zmian użyteczności (łącznie 249 użyteczności ogółem).
Li 2020 [61]	Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQoL) chińskich pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy stosowali różne metody leczenia w oparciu o kwestionariusze QLQ-C30, QLQ-MY20 i EQ-5D	Szpiczak mnogi (n=430)	- Stabilna faza choroby (okres bez leczenia): 0,73 (0,14) - Niestabilna faza choroby (okres diagnozy, leczenia lub progresji choroby): 0,61 (0,22) - Przeszczep: 0,75 (0,12) - Brak przeszczepu: 0,69 (0,18)
Delforge 2022 [21]	Ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQoL) pacjentów z badania KarMMA leczonych idekabtagenem winkleucelu (terapia CAR-T) w oparciu o kwestionariusze QLQ-C30, QLQ-MY20, EQ-5D-5L, EQ-5D-3L	Pacjenci ze szpiczakiem mnogim (n=140), którzy byli uprzednio leczeni co najmniej 3 schematami terapeutycznymi i byli oporni na ostatni schemat	- Wartość odniesienia – populacja bazowa pacjentów z badania: 0,67 - Zmiana po 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia: +0,05 - Zmiana po 6 miesiącach: +0,10 - Zmiana po 12 miesiącach: +0,11 - Zmiana po 18 miesiącach: +0,08



### 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. 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 mnogi (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
5. 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.
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.43.2021. Data ukończenia: 18.11.2021 r.
7. Alrawashdh N, Almutairi A, McBride A, Abraham I, Economic Evaluation of Daratumumab and Pomalidomide and Dexamethasone Versus Isatuximab and Pomalidomide and Dexamethasone for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.
8. Analiza Refundacyjnej Praktyki Decyzyjnej (PREDECIZER) –styczeń 2022 oraz wcześniejsze raporty. <https://inar.pl/pl/analiza-refundacyjnej-praktyki-decyzyjnej-predecizer-styczen-2022/>.
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. Cella D., Moreau P., Kuter D., Goldschmidt H., Davis C., Oukessou A., Sy O., Joo S and Lieven Annemans (UGent), An ongoing multinational observational study in multiple myeloma (preamble): a preliminary report of disease impact on quality of life, Congress of European Hematology Association. Suppl. 1.
12. Charakterystyka produktu leczniczego, SARCLISA 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
13. Cost-Effectiveness of Isatuximab Plus Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma – Global Model
14. Dimopoulos MA, Niesvizky R, Weisel K, Siegel DS, Hajek R, Mateos MV, Cavo M, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Moreau P. Once- versus twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis. *Blood Cancer J.* 2020 Mar 9;10(3):35. doi: 10.1038/s41408-020-0300-y.
15. [Redacted]
16. European Commission. Union Register of medicinal products for human use: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h850.htm>



17. 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).
18. Gerrie A, Mikhael J, Cheng L et al. D(T)PACE as salvage therapy for aggressive or refractory multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 2013, 161, 802–810.
19. Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2017-2019-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,8.html>
20. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2019. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
21. 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.
22. Golicki D, Niewada M, EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci* 2017; 13, 1: 191–200.
23. Hatswell, 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.
24. 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).
25. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>
26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01080391>
27. <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=643> [data dostępu: 29.04.2022]
28. <https://ktomalek.pl/solvertyl-ulotka-cena-zastosowanie-apteka-roztwor-do-wstrzykiwan-0-025-g-ml-5-amp-po-2-ml/ub-4363602>  
<https://www.medicover.pl/leki/solvertyl.19008,d.1344>
29. Informator o umowach NFZ <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search?Branch=01> (11.2021.)
30. Instytut Arcana, Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym 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)
31. Instytut Arcana, Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [zaczernienie] – analiza ekonomiczna (aktualizacja), Nr 126/2019, .  
[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).
32. Jackson C. Package ‘flexsurv’. Parametric survival and multi-state models. 2016
33. 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.
34. ██████████ Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, ██████████  
██████████ – analiza efektywności klinicznej. Praca niepublikowana. Kraków 2022.
35. ██████████ Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, ██████████  
██████████ – analiza problemu decyzyjnego. Praca niepublikowana. Kraków 2022.
36. Kantar Health. Treatment Architecture: Multiple Myeloma. CancerMPact Western Europe. 2018.
37. Kastritis E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Kanellias N, Migkou M, Eleutherakis-Papaiakovou 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.



38. Konsultacje eksperckie dotyczące praktyki klinicznej w zakresie terapii nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego, październik-listopad 2021. Aktualizacja: marzec 2022. Badanie ankietowe przeprowadzone w ramach prac nad raportem HTA. [wyniki badania ankietowego zostały zaprezentowane w oddzielnym pliku]
39. Konsultacje z ekspertami klinicznymi, badanie ankietowe, maj 2020.
40. 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>
41. Lau JJ, Smith D, Aitchison R et al. Bendamustine in combination with thalidomide and dexamethasone is a viable salvage option in myeloma relapsed and/or refractory to bortezomib and lenalidomide. *Ann Hematol* 2015 Apr;94(4):643-9.
42. Lu, J., Fu, W., Li, W., Hu, J., An, G., Wang, Y., Fu, C., Chen, L., Jin, J., Cen, X., Ge, Z., Cai, Z., Niu, T., Qi, M., Sun, S., Gai, X., Liu, W., Liu, W., Yang, X. and Huang, X. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 LEPUS (MMY3009) Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021. 21(9):e699-e709.
43. 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).
44. 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.
45. Moreau P, Kumar S, Boccia R, Iida S, Goldschmidt H, Cocks K, Trigg A, Zahlten-Kumeli A, Yucel E, Panjabi SS, Dimopoulos M. Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m<sup>2</sup> vs. twice-weekly 27 mg/m<sup>2</sup> carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). *Leukemia*. 2019 Dec;33(12):2934-2946. doi: 10.1038/s41375-019-0480-2.
46. Moreau P, Mateos M-V, Berenson J. et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018 Jul;19(7):953-964.
47. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, komunikaty dostępne na stronach internetowych NFZ.
48. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informacja o wielkości kwoty 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 2021 r.
49. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informacja o wielkości kwoty 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 2021 r.
50. 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 stycznia 2022 r.
51. National Comprehensive Cancer Network, Hematopoietic Growth Factors, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2020.
52. 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/mveloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mveloma.pdf).
53. 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.
54. 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.



55. 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.
56. 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>.
57. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r..
58. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. <https://www.orpha.net/>
59. PAI. Analysis of ICARIA-MM Trial Data Provided by Sanofi, July 2019.
60. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K. i wsp. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-66.
61. Plan dla Chorób Rzadkich, Załącznik do uchwały nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. (poz. 883). <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20210000883/O/M20210883.pdf>
62. 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.
63. Projekt programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”.
64. 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.
65. Richardson P, Kumar S, Masszi T, et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 39:2430-2442.
66. Richardson P, Perrot A, San-Miguel J et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022 Mar;23(3):416-427.
67. 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
68. 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.
69. 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.
70. Single Technology Appraisal Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID1477] Committee Papers.
71. 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.
72. Stadtmauer et. al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *European Journal of Haematology* 82 (426–432) 2009
73. ██████████ Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, ██████████  
██████████ – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Praca niepublikowana, Kraków 2022.



74. Uchwała Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
75. 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.).
76. 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.
77. 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.
78. WHO. ATC/DDD Index [[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)].
79. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2018/2019. *Acta Haematologica Polonica* 49(4) Grudzień 2018; 157-206.
80. Załącznik nr 1j do zarządzenia Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [wraz z późniejszymi zmianami].
81. Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna..
82. 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).
83. Zarządzenie nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [wraz z późniejszymi zmianami] (załącznik 1a, załącznik 1b, załącznik 1c)..
84. Zarządzenie nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej [wraz z późniejszymi zmianami].
85. Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [wraz z późniejszymi zmianami]. (załącznik nr 1e, załącznik nr 1t).

## 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 krzywych parametrycznych przeżycia całkowitego ....	28
Tabela 6. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym .....	29
Tabela 7. Wartości użyteczności EQ-5D-5L dla stanów zdrowia (eGFR <60 ml/min/m <sup>2</sup> w momencie rozpoczęcia terapii).....	30
Tabela 8. Wartości użyteczności EQ-5D-3L dla stanów zdrowia (eGFR <60 ml/min/m <sup>2</sup> w momencie rozpoczęcia terapii).....	31
Tabela 9. Wartości użyteczności w populacji ogólnej .....	31
Tabela 10. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych – parametry wejściowe wspólne dla obu komparatorów ..	32
██████████	
Tabela 12. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym: DVd .....	34
██████████	
Tabela 14. Wartości kryteriów informacyjnych (AIC, AICc oraz BIC) dla parametrycznych funkcji przeżycia wolnego od progresji choroby: Kd.....	35
Tabela 15. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym: Kd .....	37
Tabela 16. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Sardisa® (izatuksymab) .....	38
Tabela 17. Koszt jednostkowy pomalidomidu.....	39
Tabela 18. Koszt jednostkowy bortezomibu.....	40
Tabela 19. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego na podstawie danych przetargowych oraz danych NFZ .....	44
Tabela 20. 1.4.3. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w schematach leczenia .....	45
Tabela 21. Dawkowanie oraz sposób podawania leków w ramach schematów IzaPd, Pd, DVd oraz KRd.....	46
Tabela 22. Średnia względna intensywność dawki .....	47
Tabela 23. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków .....	47
Tabela 24. Charakterystyka kosztów związanych z podaniem leków.....	48
Tabela 25. Koszt badań diagnostycznych w ramach programów lekowych .....	50
Tabela 26. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające .....	51
Tabela 27. Oszacowanie kosztów leczenia filgrastymem.....	51
Tabela 28. Produkty rozliczeniowe związane z przetoczeniem KKCz oraz KKP .....	51
Tabela 29. Jednostkowe koszty leczenia wspomagającego.....	52
Tabela 30. Średni koszt leczenia wspomagającego na pacjenta.....	52
Tabela 31. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	53
Tabela 32. Terapia po progresji choroby: odsetki pacjentów.....	53
Tabela 33. Oszacowanie kosztów leczenia po progresji choroby.....	54
Tabela 34. Koszt jednostkowy opieki terminalnej .....	55



Tabela 35. Kalkulacja Średniego kosztu opieki paliatywnej.....	56
<b>Tabela 36. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości .....</b>	<b>57</b>
<b>Tabela 37. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości .....</b>	<b>59</b>
Tabela 38. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych.....	61
Tabela 39. Zestawienie kosztów.....	63
Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie IzaPd vs Pd, wariant z uwzględnieniem RSS.....	64
Tabela 41. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie IzaPd vs Pd, wariant bez uwzględnienia RSS .....	65
Tabela 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie IzaPd vs Pd, wariant z uwzględnieniem RSS .....	66
Tabela 43. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie IzaPd vs Pd, wariant bez uwzględnienia RSS.....	67
Tabela 44. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (porównanie IzaPd vs Pd, wariant z uwzględnieniem RSS) .....	70
Tabela 45. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników (porównanie IzaPd vs Pd, wariant z uwzględnieniem RSS) .....	70
Tabela 46. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (wariant bez uwzględnienia RSS).....	71
Tabela 47. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników (porównanie IzaPd vs Pd, wariant bez uwzględnienia RSS) .....	72
Tabela 48. Zestawienie kosztów IzaPd vs DVd: czas bez progresji choroby, wartości niezdyskontowane.....	74
Tabela 49. Zestawienie kosztów IzaPd vs DVd: czas bez progresji choroby, wartości zdyskontowane .....	74
Tabela 50. Zestawienie kosztów całkowitych IzaPd vs DVd.....	75
Tabela 51. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaPd vs DVd: stan bez progresji choroby.....	76
Tabela 52. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaPd vs DVd: całkowite efekty .....	77
Tabela 53. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaPd vs DVd: PFS i OS.....	77
Tabela 54. Współczynniki CER/CUR IzaPd vs DVd, stan bez progresji choroby, wartości zdyskontowane .....	78
Tabela 55. Zestawienie kosztów IzaPd vs Kd: czas bez progresji choroby, wartości niezdyskontowane .....	79
Tabela 56. Zestawienie kosztów IzaPd vs Kd: czas bez progresji choroby, wartości zdyskontowane .....	79
Tabela 57. Zestawienie kosztów całkowitych IzaPd vs Kd.....	80
Tabela 58. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaPd vs Kd: stan bez progresji choroby .....	81
Tabela 59. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaPd vs Kd: całkowite efekty .....	82
Tabela 60. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaPd vs Kd: PFS i OS .....	82
Tabela 61. Współczynniki CER/CUR IzaPd vs Kd, stan bez progresji choroby, wartości zdyskontowane.....	83
Tabela 62. Jednostkowe koszty wybranych substancji na podstawie wyników przetargów w wybranych szpitalach.....	89
Tabela 63. Strategia wyszukiwania Pubmed (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 10.03.2022 r.).....	93
Tabela 64. Strategia wyszukiwania Cochrane (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 10.03.2022 r.).....	94
Tabela 65. Strategia wyszukiwania Embase przez Ovid (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 10.03.2022 r.).....	94
Tabela 66. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Sarclisa® (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 10.03.2022 r.).....	94
Tabela 67. Publikacje opisujące wyniki analiz ekonomicznych włączone do przeglądu .....	96
Tabela 68. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 29.04.2022 r.).....	96
Tabela 69. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 29.04.2022 r.).....	97
Tabela 70. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 29.04.2022 r.).....	97
Tabela 71. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu .....	99



## 5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Rysunek 1. Schemat modelu.....	18
Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji choroby – krzywe Kaplana-Meiera (ICARIA-MM, eGFR <60 ml/min/m <sup>2</sup> w momencie rozpoczęcia terapii).....	22
Rysunek 3. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla PFS w modelu (rozkład log-logistyczny (R)).....	23
Rysunek 4. Przeżycie wolne od progresji choroby z leczeniem – krzywe Kaplana-Meiera (ICARIA-MM, eGFR <60 ml/min/m <sup>2</sup> w momencie rozpoczęcia terapii).....	24
Rysunek 5. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla PFS <i>on-treatment</i> w modelu (rozkład log-logistyczny (R)).....	25
Rysunek 6. Czas do dyskontynuacji leczenia – krzywe Kaplana-Meiera (ICARIA-MM, eGFR <60 ml/min/m <sup>2</sup> w momencie rozpoczęcia terapii).....	26
Rysunek 7. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla TTD w modelu (rozkład wykładniczy) .....	27
Rysunek 8. Przeżycie całkowite – krzywe Kaplana-Meiera (ICARIA-MM, eGFR <60 ml/min/m <sup>2</sup> w momencie rozpoczęcia terapii).....	28
Rysunek 9. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla OS w modelu (rozkład wykładniczy) .....	29
Rysunek 10. Krzywa PFS dla podgrupy z eGFR<50 ml/min/m <sup>2</sup> z badania ARROW .....	35
<b>Rysunek 11. Parametryczne krzywe przeżycia dla PFS: ramię Kd .....</b>	<b>36</b>
Rysunek 12. Spadek kosztu bortezomibu w czasie w związku z dostępnością produktów generycznych .....	42
Rysunek 13. Spadek kosztu jednostkowego pomalidomidu po wprowadzeniu produktów generycznych .....	43
Rysunek 14. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: LYG, wartości zdyskontowane .....	62
Rysunek 15. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: QALY, wartości zdyskontowane .....	63
Rysunek 16. Zestawienie kosztów, wartości zdyskontowane, wariant z uwzględnieniem RSS.....	64
Rysunek 17. Scatter plot (wariant z uwzględnieniem RSS).....	71
Rysunek 18. Krzywa akceptowalności (wariant z uwzględnieniem RSS) .....	71
Rysunek 19. Scatter plot (IzaPd vs Pd; wariant bez uwzględnienia RSS) .....	72
Rysunek 20. Krzywa akceptowalności (IzaPd vs Pd; wariant bez uwzględnienia RSS).....	73
Rysunek 21. Zestawienie kosztów w stanie bez progresji choroby (IzaPd vs DVd; wariant z uwzględnieniem RSS, wartości zdyskontowane, horyzont dożywni).....	75
Rysunek 22. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych w stanie bez progresji choroby (IzaPd vs DVd, wartości zdyskontowane) .....	76
Rysunek 23. Zestawienie kosztów w stanie bez progresji choroby (IzaPd vs Kd; wariant z uwzględnieniem RSS, wartości zdyskontowane) .....	80
Rysunek 24. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych w stanie bez progresji choroby (IzaPd vs Kd, wartości zdyskontowane) .....	81
Rysunek 25. Parametryczne krzywe PFS (rozkład wykładniczy) wyznaczone na podstawie danych Kaplana-Meiera oraz mediany przeżycia wolnego od progresji choroby.....	84
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne.....	95
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności.....	98