



IGNORANTIA NOCET

Darzalex[®] (daratumumab)
w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i
deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo
rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich
(AL)

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 30.11.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 30 listopada 2022. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.53.2022.IT.2 z dnia 4.11.2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 22 lutego 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	16
4. Horyzont czasowy	16
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
5.1. Skuteczność kliniczna	17
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	20
6. Technika analityczna.....	22
7. Modelowanie.....	23
7.1. Struktura modelu.....	23
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	30
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	36
7.4. Horyzont czasowy w modelu	39
7.5. Dyskontowanie.....	46
8. Analiza kosztów.....	47
8.1. Koszt leków.....	48
8.1.1. Dawkowanie leków.....	48
8.1.2. Ceny leków	53

8.2. Koszty leków podawanych w pierwszej linii leczenia	54
8.3. Koszty przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych	56
8.3.1. Koszt schematów chemioterapii kondycjonujących	57
8.3.2. Koszt przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych	57
8.3.3. Podsumowanie kosztów ASCT	58
8.4. Koszty przepisania i podania leków	58
8.5. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	59
8.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	64
8.6.1. Limfopenia	64
8.6.2. Neutropenia	66
8.6.3. Zapalenie płuc	67
8.6.4. Biegunka	67
8.6.5. Obrzęk	68
8.6.6. Hipokaliemia	69
8.6.7. Omdlenie	69
8.6.8. Niewydolność serca	70
8.6.9. Podsumowanie	70
8.7. Koszty leków podawanych w drugiej linii leczenia	70
8.8. Koszty schyłkowej niewydolności narządów	72
8.9. Koszty zużycia zasobów opieki zdrowotnej	76
8.10. Koszt leczenia paliatywnego	78

9. Założenia i dane wejściowe	79
10. Wyniki analizy	86
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	86
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	88
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	91
11.1. Analiza wartości skrajnych	91
11.2. Analiza scenariuszy	103
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	109
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	110
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	110
13. Walidacja modelu	112
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	112
13.2. Walidacja konwergencji.....	116
13.3. Walidacja zewnętrzna	117
14. Ograniczenia i założenia	118
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	119
16. Dyskusja	121
17. Załączniki	124
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	124
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	124
17.1.2. Strategia wyszukiwania	124

17.1.3. Selekcja badań.....	125
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	127
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	127
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	130
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	130
17.2.2. Strategia wyszukiwania	131
17.2.3. Selekcja badań.....	132
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	134
17.2.5. Kryteria włączenia (rozszerzone) i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	134
17.2.6. Strategia wyszukiwania – rozszerzone kryteria włączenia	135
17.2.7. Selekcja badań – rozszerzone kryteria włączenia	135
17.2.8. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy – rozszerzone kryteria włączenia.....	138
17.2.9. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	138
17.3. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do obecnie istniejącej grupy limitowej	139
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	139
17.5. Stanowisko ekspertów klinicystów.....	142

17.6. Krzywe KM dla wariantów alternatywnych.....	145
17.6.1. Kastritis 2020	145
	
	
18. Spis tabel	160
19. Spis rysunków	168
20. Bibliografia.....	171

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	Analiza ekonomiczna
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AL	ang. <i>Amyloid light-chain</i> – amyloidoza łańcuchów lekkich
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplant</i> – przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Hematologiczne
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BorD	Schemat składający się z bortezomibu i deksametazonu
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywa opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHR	ang. <i>complete hematologic response</i> – odpowiedź całkowita hematologiczna
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CyBorD	Schemat składający się z cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu
CZN	Cena zbytu netto
D+BorD	Daratumumab stosowany w schemacie z bortezomibem i deksametazonem
D+CyBorD	Daratumumab stosowany w schemacie z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem
DAR	daratumumab
dFLC	ang. <i>difference between involved and uninvolved light chain</i> – różnica między zajęтым i niezajętym wolnym łańcuchem lekkim
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EKG	Elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EMN	ang. <i>European Myeloma Network</i> – Europejska Sieć Szpiczakowa

Skrót	Rozwinięcie
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire</i> – kwestionariusz jakości życia-C30 Europejskiej Organizacji do spraw Leczenia i Badań Nad Rakiem
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. <i>Euroqol-Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D
FACT-G	ang. <i>Functional Assessment Of Cancer Therapy-General</i> – kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – ogólny
FDT	ang. <i>fixed daratumumab treatment</i> – leczenie stałą dawką daratumumabu
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funt brytyjski
GHS	ang. <i>global health status</i> – ogólny stan zdrowia
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> - jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HUI	ang. <i>Health Utilities Index</i> – Kwestionariusz oceny jakości życia
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
ISA	ang. <i>International Society of Amyloidosis</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Amyloidozy
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MCS	ang. <i>mental component summary</i> – psychiczny wymiar jakości życia
mg	miligram
MR	ang. <i>magnetic resonance</i> – rezonans magnetyczny
MTG	ang. <i>Medical Technologies Guidance</i> – wytyczne w zakresie technologii medycznych
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NR	ang. <i>no response</i> – brak odpowiedzi

Skrót	Rozwinięcie
NT-proBNP	ang. <i>N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide</i> – N-końcowy prohormone mózgowego peptydu natriuretycznego
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.c.	powierzchnia ciała
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PCS	ang. <i>physical component summary</i> – fizyczny wymiar jakości życia
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	polski złoty
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RDI	ang. <i>Relative dose intensity</i> – względna intensywność dawki
RSS	ang. <i>Risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SF-36	ang. <i>The Short Form (36) Health Survey</i> – Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36
TA	ang. <i>Technology Appraisal</i> – ocena technologii
TEAE	ang. <i>Treatment Emergent Adverse Event</i> – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
USD	ang. <i>United States dollar</i> – dolar amerykański
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od wartości dodanej
VGPR	ang. <i>very good partial response</i> – bardzo dobra odpowiedź częściowa

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce daratumumabu (Darzalex®) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- ⊕ chorzy z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich od 18 r.ż.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy schematu leczenia CyBorD nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to pozwala jedynie na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi. Stosowanie daratumumabu w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem ma na celu wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie daratumumab stosowany w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. schematem leczenia cyklofosfamid + bortezomib + deksametazon (CyBorD).

Do oceny opłacalności stosowania daratumumabu w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo

opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następującego badania klinicznego: *ANDROMEDA*, przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano drzewo decyzyjne połączone z modelem Markowa dostarczonym przez Wnioskodawcę. W drzewie decyzyjnym oraz modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków podawanych w pierwszej linii leczenia, koszty przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych, koszty przepisania i podania leków, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leków podawanych w drugiej linii leczenia, koszty schyłkowej niewydolności narządów, koszty zużycia zasobów opieki zdrowotnej oraz koszty leczenia paliatywnego. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla D+CyBorD vs CyBorD

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS



[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania schematu leczenia D+CyBorD ze schematem CyBorD mają następujące parametry / scenariusze:

- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

Zastosowanie schematu leczenia D+CyBorD związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych.

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie¹ do stosowania leku Darzalex®, wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia produktem, finansowanie daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z amyloidozą AL oraz przyczyni się do zmniejszenia zapadalności na cięższe stadia analizowanej jednostki chorobowej oraz przedwczesnej umieralności z powodu niewydolności zajętych chorobowo narządów, najczęściej serca, tworzenia warunków sprzyjających utrzymaniu i poprawie zdrowia w środowisku zamieszkania, zwiększenia koordynacji opieki nad pacjentami starszymi i niepełnosprawnymi z amyloidozą AL w Polsce, co należy do grupy priorytetów Ministerstwa Zdrowia.

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182020>

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce daratumumabu (Darzalex®) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊗ dorośli chorzy z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich.

Interwencja:

- ⊗ daratumumab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem (D+CyBorD).

Komparator:

- ⊗ schemat leczenia cyklofosfamid + bortezomib + deksametazon (CyBorD).

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ hematologiczna odpowiedź na leczenie,
 - ⊗ lata życia,
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla schematu leczenia D+CyBorD względem schematu CyBorD stosowanego w Polsce w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o drzewo decyzyjne połączone z modelem Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊗ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

11,4 miesiąca (78,5% vs 49%). Wyniki uzyskane w dłuższych okresach obserwacji świadczą o dalszej poprawie i utrzymywaniu się w czasie uzyskanych korzystnych efektów zdrowotnych (79% vs 50% w okresie obserwacji wynoszącym 20,3 miesiąca oraz 25,8 miesiąca). Uzyskane wyniki należy traktować jako istotne klinicznie. Co więcej, wyniki świadczą o dużej sile zastosowanej interwencji.

Analiza w podgrupach jest zasadniczo spójna z wynikami uzyskanymi w populacji ogółem i w większości przypadków wskazuje na znamiennej statystycznie wyższą częstość występowania całkowitej odpowiedzi hematologicznej u chorych poddanych terapii D+CyBorD względem CyBorD. Wyniki uzyskiwane w kolejnych okresach obserwacji wskazują na utrzymywanie się lub dalszą poprawę uzyskanego efektu zdrowotnego.

Analiza podgrup chorych wyróżnionych ze względu na stopień zajęcia serca wskazuje, że chorzy z zajęciem tego narządu w stopniu II oraz IIIa/IIIb mieli wyższe prawdopodobieństwo uzyskania CR na D+CyBorD względem CyBorD niż chorzy w stopniu I, co może być szczególnie korzystne dla chorych w kontekście praktyki klinicznej, w której ze względu na opóźnioną diagnozę amyloidozy AL chorzy często są kwalifikowani do leczenia już ze znacznym obciążeniem serca.

Odpowiedź hematologiczną oceniono również w kolejnych punktach czasowych. Przedstawione wyniki jednoznacznie wskazują, że [REDAKTOWANE] chorych poddanych terapii D+CyBorD uzyskuje całkowitą odpowiedź na leczenie a kolejnych niemal [REDAKTOWANE] bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie. Analiza wyników w czasie 6 miesięcy wskazuje na dalszy wzrost odsetka chorych, u których odnotowano CR [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] i pokazuje, że chorzy, u których uprzednio odnotowano niższe poziomy odpowiedzi hematologicznej przechodzą z grup PR i VGPR do CR.

Należy również zwrócić uwagę, że przewaga grupy badanej względem kontrolnej w odniesieniu do częstości występowania CR wzrasta wraz z długością okresu obserwacji. Co więcej, w celu całościowej interpretacji danych dotyczących odpowiedzi hematologicznej należy uwzględnić zarówno wielkość różnic zaobserwowanych pomiędzy grupami dla poszczególnych poziomów odpowiedzi, jak również strukturę tych wyników.

Na podstawie wyników badania *ANDROMEDA* wykazano również, że niezależnie od przyjętych do analiz kryteriów ISA (2012 vs 2021) różnica pomiędzy D+CyBorD i CyBorD była znamiennej statystycznie na korzyść grupy badanej.

Analiza czasu do uzyskania odpowiedzi hematologicznej w ocenie niezależnego komitetu wykazała, że jest on wyraźnie krótszy u chorych poddanych terapii schematem zawierającym daratumumab. Z kolei dane zgromadzone dla czasu trwania odpowiedzi hematologicznej wskazują, że odpowiednie mediany nie zostały jeszcze osiągnięte dla żadnego z poddanych analizie poziomów odpowiedzi hematologicznej.

Wskaźniki przeżycia chorych przez odpowiednio 6, 12 i 18 miesięcy wskazują, że w dłuższym okresie obserwacji odsetki chorych, którzy przeżyli były wyższe w grupie chorych przyjmujących D+CyBorD w porównaniu z grupą kontrolną.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był znamienne statystycznie dłuższy w grupie chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu z CyBorD (populacja ogółem). Analogiczne wyniki zaprezentowano w podgrupach chorych bez mutacji t(11; 14) oraz u chorych, u których wskaźnik dFLC \leq 180 mg/l. Brak różnic pomiędzy D+CyBorD i CyBorD wykazano w ramach analizy w podgrupach chorych o niekorzystnym rokowaniu, takich jak: obecność mutacji t(11;14), dFLC > 180 mg/l oraz w poszczególnych klasach NYHA (I, II i IIIa/IIIb). Należy jednak podkreślić, że wartości parametru HR zarówno w populacji ogółem, jak i w podgrupach oraz dla oceny przez badacza, jak również dokonanej przez niezależny komitet świadczą o przewadze schematu D+CyBorD. Uzyskane wyniki należy traktować jako istotne klinicznie.

Wyniki badania *ANDROMEDA* wskazują jednoznacznie na znamienne statystycznie wyższą skuteczność D+CyBorD względem grupy kontrolnej w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych zarówno odpowiedzi sercowej, jak i nerkowej po 6, [REDACTED] miesiącach leczenia. Co więcej, im dłuższy był okres obserwacji tym odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź narządową był wyższy. Należy zwrócić uwagę, iż wyniki są korzystne dla analizowanej interwencji niezależnie od tego, czy ocena była wykonywana przez niezależny komitet czy badacza. Uzyskane wyniki są również istotne klinicznie a siła interwencji relatywnie wysoka.

Wyniki dotyczące jakości życia ocenianej w skalach SF-36 oraz EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L wskazują na korzystny wpływ terapii zawierającej daratumumab w zakresie zarówno poprawy uzyskiwanych w poszczególnych skalach wyników, jak również w odniesieniu do skrócenia czasu do wystąpienia poprawy jakości życia oraz wydłużenia czasu do jej pogorszenia. Uzyskane wyniki są świadczą również o utrzymywaniu się poprawy jakości życia uzyskanej przez chorych leczonych D+CyBorD w czasie pierwszych 6 cykli leczenia w czasie do 19 cykli oraz są istotne klinicznie.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych została przeprowadzona na podstawie danych pochodzących z badania *ANDROMEDA* (publikacja *Kastritis 2021*), w której dane przedstawiono w postaci wskaźnika opisującego zdarzenia jakie odnotowano na 100 pacjentomiesięcy, co wynika z zaobserwowanych pomiędzy grupami różnic w długościach czasu leczenia.

Wyniki częstości występowania zdarzeń niepożądanych w dowolnym stopniu nasilenia wskazują na wyraźnie niższy wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu do chorych leczonych schematem bez daratumumabu. Większość analizowanych zdarzeń raportowana była z niższą częstością w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia, które raportowano w grupie badanej ze znacząco niższą częstością to m.in. limfopenia, hipokaliemia, omdlenia, biegunka, zaparcia, nudności, obrzęk obwodowy i zmęczenie. Część odnotowanych zdarzeń niepożądanych to zaburzenia, które występują w przebiegu choroby. Zasadnym wydaje się być stwierdzenie, że niższe wskaźniki częstości występowania tego typu zdarzeń w grupie D+CyBorD są konsekwencją wysokiej skuteczności tego schematu leczenia.

W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia również wskaźnik dla zdarzeń niepożądanych ogółem był wyraźnie niższy wśród chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu do chorych leczonych CyBorD. Wskaźniki świadczące o niższej częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w 3.-4. stopniu nasilenia w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano w odniesieniu do niemal wszystkich analizowanych zdarzeń. Szczególnie wysoką przewagę schematu zawierającego daratumumab zaobserwowano w stosunku do częstości występowania takich zdarzeń jak zakażenia górnych dróg oddechowych, limfopenia, hipokaliemia, omdlenia i obrzęk obwodowy. Zgromadzone dane wskazują również, że większość zaobserwowanych zdarzeń wystąpiła w stopniu nasilenia w zakresie od 1.do 2.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono również w sposób jakościowy, gdyż ze względu na rozbieżności w okresach leczenia pomiędzy grupami D+CyBorD i CyBorD dokonywanie oszacowania istotności statystycznej dla różnic pomiędzy grupami było niezasadne. Zasadniczo profile bezpieczeństwa analizowanych interwencji były

porównywalne a dodanie daratumumabu do schematu CyBorD nie przyczyniło się do znacznego wzrostu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z chorymi, którzy przyjmowali schemat niezawierający daratumumabu. Zdarzeniami niepożądanymi, które w co najmniej jednej z porównywanych grup odnotowano u minimum 20% chorych były obrzęk obwodowy, biegunka, zaparcie, obwodowa neuropatia czuciowa, zmęczenie, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, bezsenność, anemia oraz duszność. Wskazanie zaburzenia występowały ze zbliżoną częstością. Jedynie obwodowa neuropatia czuciowa i zakażenia górnych dróg oddechowych raportowano z wyraźnie wyższą częstością wśród chorych przypisanych do grupy D+CyBorD. Struktura najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych nie uległa zmianie w dłuższym okresie obserwacji. Nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących tego zakresu danych w okresie do 25,8 miesiąca.

Zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub 4, które odnotowano z częstością powyżej 5% w grupie D+CyBorD to limfopenia, zapalenie płuc, niewydolność serca, biegunka, omdlenia oraz neutropenia. Spośród tych zaburzeń zdarzenia takie jak limfopenia, niewydolność serca czy omdlenia odnotowano w grupie kontrolnej ze zbliżoną częstością. Zapalenie płuc, biegunkę i neutropenię obserwowano częściej w grupie badanej a obrzęk obwodowy czy hipokaliemię raportowano znacznie rzadziej w grupie D+CyBorD względem CyBorD. Struktura najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4, które odnotowano z częstością powyżej 5% zasadniczo nie uległa zmianie w dłuższym okresie obserwacji. Jedynym zdarzeniem, którego występowanie zaobserwowano było zmęczenie w stopniu 3 lub 4. Nie odnotowano innych nowych sygnałów dotyczących tego zakresu danych w okresie do 25,8 miesiąca.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowano ze zbliżoną częstością w grupie D+CyBorD i CyBorD. Najczęściej obserwowano takie zaburzenia jak zapalenie płuc oraz niewydolność serca. Obydwa zdarzenia identyfikowano częściej w grupie D+CyBorD. W dłuższym okresie obserwacji nie zaobserwowano nowych sygnałów związanych z częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Częstość występowania zgonów pomiędzy D+CyBorD i CyBorD była w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 11,4 miesiąca porównywalna pomiędzy grupami. W kolejnych punktach odcięcia danych, tj. po 20,3 miesiąca oraz po 25,8 miesiąca zaobserwowano wyraźny wzrost odsetków zgonów w grupie CyBorD, podczas gdy w grupie D+CyBorD był on relatywnie niewielki.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano bezpośrednio różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorem oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatora w zakresie przeżycia całkowitego (LYG), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 58 642 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **175 926 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania D+CyBorD vs CyBorD w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich niejednorodny model Markowa połączony z drzewem decyzyjnym, otrzymany od Wnioskodawcy. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Wykorzystano dostosowany do warunków polskich niejednorodny model Markowa połączony z drzewem decyzyjnym, otrzymany od Wnioskodawcy. Drzewo decyzyjne zostało wykorzystane w celu podzielenia chorych w początkowych cyklach modelu w zależności od uzyskanej odpowiedzi hematologicznej na 4 grupy: chorzy z CR, chorzy z VGPR, chorzy z PR/NR oraz chorzy, u których nastąpił zgon. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *ANDROMEDA* stanowiła całkowita odpowiedź hematologiczna na leczenie. Odpowiedź ta jest silnie powiązana z przeżyciem całkowitym u chorych z amyloidozą AL. Gdy chory nie uzyskał odpowiedniej odpowiedzi hematologicznej na leczenie zmienił wówczas terapię. Natomiast model Markowa wykorzystany został w celu uwzględnienia stanów zdrowia odzwierciedlających przebieg choroby (aktywne leczenie, wyłączenie z leczenia, progresja hematologiczna/narządowa wymagająca przejścia na kolejną linię leczenia, progresja do stanu schyłkowej niewydolności narządów). Taka struktura modelu, tj. połączenie drzewa decyzyjnego z modelem Markowa, była w przeszłości wykorzystywana w innych odnalezionych analizach ekonomicznych [*NICE MTG41*, *NICE TA350*, *NICE TA408*].

W modelu chorych podzielono ze względu na uzyskaną odpowiedź hematologiczną na leczenie na chorych z CR, VGPR oraz PR/NR. Dokonano rozróżnienia chorych z CR oraz VGPR, gdyż CR jest najlepszą możliwą do uzyskania odpowiedzią hematologiczną, co wiąże się z lepszą odpowiedzią narządową oraz dłuższym przeżyciem od chorych z VGPR. W szczególności normalizacja poziomu krążących wolnych łańcuchów lekkich jest ważną różnicą między osiągnięciem CR i VGPR, ponieważ nawet niski poziom krążących wolnych łańcuchów lekkich może prowadzić do dalszego uszkodzenia narządów. Celem leczenia chorych z amyloidozą AL jest osiągnięcie CR, co prowadzi do poprawy odpowiedzi narządowej, przeżycia oraz jakości życia. Badanie *ANDROMEDA* wykazało, że stosowanie schematu leczenia D+CyBorD wiązało się z około 5-krotnie wyższym odsetkiem chorych z CR niż u chorych stosujących schemat CyBorD. Z tego powodu istotne było uwzględnienie CR w strukturze modelu w celu dalszego różnicowania ramienia interwencji (D+CyBorD) względem ramienia komparatora (CyBorD). Natomiast chorych z PR lub NR połączono, gdyż decyzje dotyczące postępowania z nimi są zbliżone. Jako iż takich chorych klasyfikuje się jako chorych z odpowiedzią suboptymalną, przechodziliby oni na kolejną linię leczenia.

Skuteczność została określona w oparciu o odpowiedź hematologiczną na leczenie, gdyż dane OS były niedojrzałe – mediana nie została osiągnięta (*ANDROMEDA [Kastritis 2021]*).

Wcześniejsze zalecenia dotyczące oceny technologii medycznych wskazywały na możliwość wykorzystania odpowiedzi hematologicznej jako alternatywny dla OS gdy dane dotyczące wyników długoterminowych nie są dostępne. Wykorzystanie danych dotyczących odpowiedzi hematologicznej chorych na leczenie w ramach modelu ekonomicznego umożliwia użycie danych z badania, gdzie pierwszym punktem końcowym była odpowiedź hematologiczna na leczenie. Na podstawie publikacji *Comenzo 2012* gdzie opisano wytyczne dotyczące przeprowadzania oraz raportowania wyników badań klinicznych w populacji chorych na amyloidozę AL, określono iż odpowiedź hematologiczna uważana jest za najistotniejszy punkt końcowy w przypadku amyloidozy AL, biorąc pod uwagę rzadkość choroby i zależność między odpowiedzią hematologiczną a zarówno odpowiedzią narządową, jak i przeżyciem u nowo zdiagnozowanych chorych z amyloidozą AL.

Dłuższe przeżycie całkowite w grupie chorych z całkowitą odpowiedzią hematologiczną na leczenie w porównaniu z chorymi, u których nie osiągnięto odpowiedzi hematologicznej zaobserwowano w wielu opublikowanych badaniach opisanych w następujących publikacjach:

Santhorawala 2007, Kastritis 2015, Nguyen 2018. Ponadto potwierdzają to wyniki jedno- oraz wieloczynnikowych analiz opisane w publikacjach: *Gertz 2007, Wechalekar 2007, Palladini 2012, Palladini 2015, D'Souza 2016, Kastritis 2020*. Wykazana w badaniu *ANDROMEDA* wysoka skuteczność schematu leczenia D+CyBorD w porównaniu ze schematem CyBorD również przekładała się na uzyskiwanie przez chorych, m.in. dłuższego czasu wolnego od progresji choroby, co w konsekwencji może przekładać się również na dłuższy czas przeżycia całkowitego. Powyższe źródła danych potwierdzają występowanie korelacji między odpowiedzią hematologiczną na leczenie a przeżyciem całkowitym.

Ze względu na niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych z badania *ANDROMEDA* [Kastritis 2021] – mediana nie została osiągnięta, postanowiono wykorzystać alternatywne źródła danych, na podstawie których określono OS w grupie chorych z amyloidozą AL. W modelu Markowa w ramach analizy podstawowej wykorzystano krzywe przeżycia całkowitego z publikacji *Palladini 2012*. W publikacji tej opisano wyniki retrospektywnego badania, którego celem była identyfikacja i walidacja kryteriów odpowiedzi na pierwszą linię leczenia u chorych z amyloidozą AL. Do badania włączono 816 pacjentów z nowo rozpoznaną amyloidozą AL, którzy byli leczeni w latach 2002-2010 we Włoszech, Wielkiej Brytanii, Niemczech, Grecji, Francji i USA. Mediana obserwacji w tym badaniu wynosiła 33 miesiące. Publikacja ta jest powszechnie znana i cytowana w literaturze dotyczącej amyloidozy AL w celu poparcia zależności pomiędzy odpowiedzią hematologiczną a OS.

W wariantach alternatywnych analizowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie danych z publikacji *Kastritis 2020* [redacted]. W publikacji *Kastritis 2020* opisano wyniki retrospektywnego badania, którego celem była ocena znaczenia wczesnej i głębokiej odpowiedzi hematologicznej u chorych leczonych w pierwszej linii schematami opartymi na bortezomibie. Do badania włączono 227 pacjentów z nowo rozpoznaną amyloidozą AL, którzy byli leczeni schematami opartymi na bortezomibie w Atenach, w Grecji. Mediana obserwacji w tym badaniu wynosiła 48 miesięcy. Uzasadnieniem wykorzystania tego źródła danych jest fakt, iż zostało ono niedawno opublikowane i odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną, w której pacjenci z amyloidozą AL byli leczeni schematami opartymi na bortezomibie. Ponadto w publikacji *Kastritis 2020* przedstawiono wyniki OS na podstawie trzymiesięcznej odpowiedzi

hematologicznej chorego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 481 cyklom. W związku z tym przyjęto czas modelowania równy 457 cyklom, co przekłada się na 35-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni²).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 365.

W modelu uwzględniono dwanaście stanów:

1. Chorzy aktywnie leczeni (On Tx) – drzewo decyzyjne;
2. Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź hematologiczną aktywnie leczeni (On Tx) – model Markowa;
3. Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź hematologiczną poddani obserwacji lub przyjmujący stałą dawkę daratumumabu (Off Tx/FDT) – model Markowa;
4. Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź hematologiczną stosujący drugą linię leczenia (2L Tx) – model Markowa;

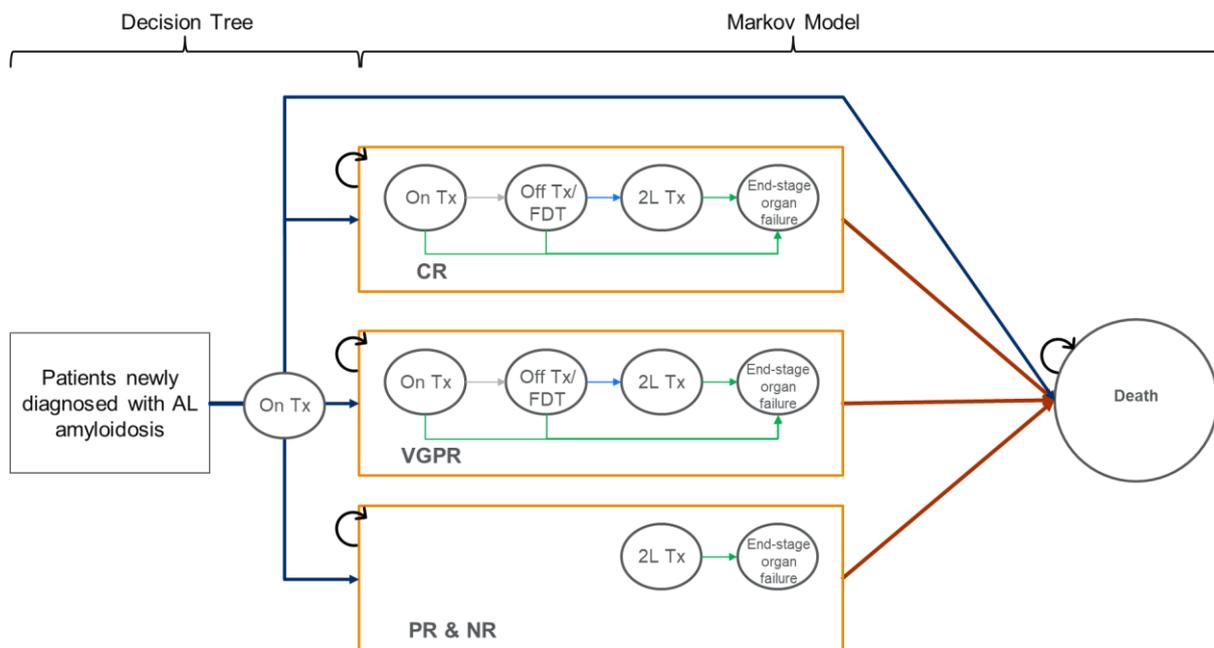
² Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

5. Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź hematologiczną znajdujący się w stanie schyłkowej niewydolności narządów (End-stage organ failure) – model Markowa;
6. Chorzy, którzy uzyskali bardzo dobrą częściową odpowiedź hematologiczną aktywnie leczeni (On Tx) – model Markowa;
7. Chorzy, którzy uzyskali bardzo dobrą częściową odpowiedź hematologiczną poddani obserwacji lub przyjmujący stałą dawkę daratumumabu (Off Tx/FDT) – model Markowa;
8. Chorzy, którzy uzyskali bardzo dobrą częściową odpowiedź hematologiczną stosujący drugą linię leczenia (2L Tx) – model Markowa;
9. Chorzy, którzy uzyskali bardzo dobrą częściową odpowiedź hematologiczną znajdujący się w stanie schyłkowej niewydolności narządów (End-stage organ failure) – model Markowa;
10. Chorzy, którzy uzyskali częściową lub brak odpowiedzi hematologicznej stosujący drugą linię leczenia (2L Tx) – model Markowa;
11. Chorzy, którzy uzyskali częściową lub brak odpowiedzi hematologicznej znajdujący się w stanie schyłkowej niewydolności narządów (End-stage organ failure) – model Markowa;
12. Zgon (Death) – model Markowa.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 4-tygodniowych w horyzoncie dożywoć. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej

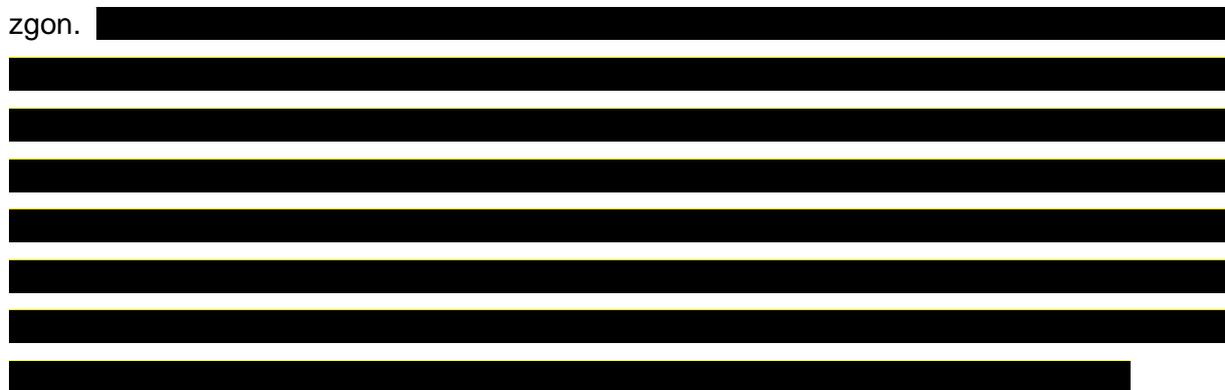


Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan On Tx.

On Tx (drzewo decyzyjne)

W ramach drzewa decyzyjnego wszyscy chorzy rozpoczynają leczenie w stanie On Tx. W każdym z cykli chorzy podzieleni są w zależności od uzyskanej odpowiedzi hematologicznej na 4 grupy: chorzy z CR, chorzy z VGPR, chorzy z PR/NR oraz chorzy, u których nastąpił zgon.



On Tx (model Markowa)

W ramach modelu Markowa wszyscy chorzy rozpoczynają leczenie w stanie On Tx. █

█

█

█

█

█

█

█

█

Off Tx/FDT

█

█ W stanie tym w ramieniu interwencji chorzy kontynuują leczenie za pomocą daratumumabu stosowanego w monoterapii bądź pozostają pod obserwacją. █

█ Chorzy pozostają w stanie Off Tx/FDT do czasu przejścia do stanu 2L Tx, End-stage organ failure lub do śmierci (wówczas chory przechodzi do stanu Zgon). █

█

█

2L Tx

Chorzy do stanu 2L Tx trafiają ze stanu On Tx lub Off Tx/FDT. Chorzy pozostają w stanie 2L Tx do czasu przejścia do stanu End-stage organ failure lub do śmierci (wówczas chory przechodzi do stanu Zgon).

End-stage organ failure

Do stanu End-stage organ failure chorzy mogą trafić ze stanu On Tx, Off Tx/FDT lub 2L Tx. Chorzy pozostają w stanie End-stage organ failure do śmierci (wówczas chory przechodzi do stanu Zgon).

[Redacted text block]

Należy również wziąć pod uwagę fakt, że w Polsce brakuje dostępu do refundowanych skutecznych opcji leczenia w 2 linii (dostępne leczenie nie może zostać uznane za satysfakcjonujące), [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 1.

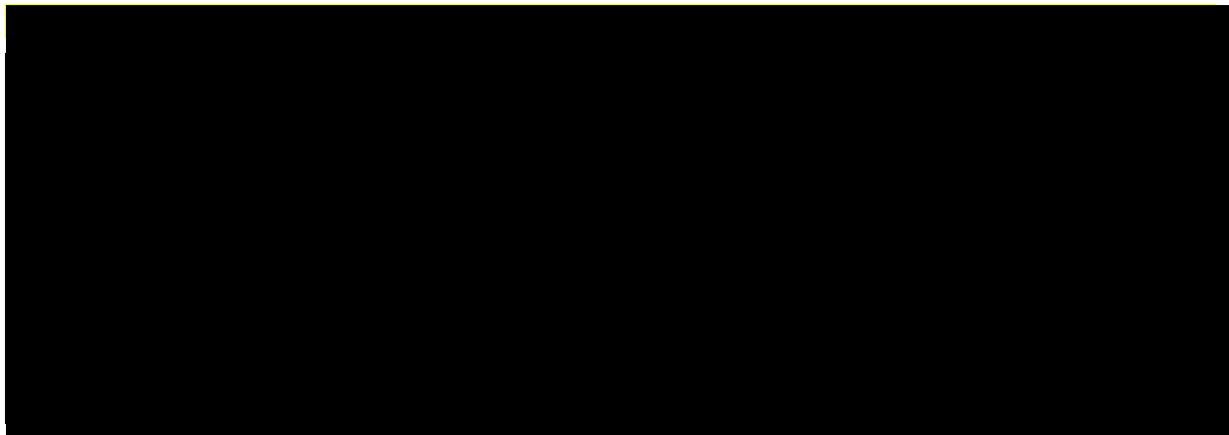


Tabela 2.

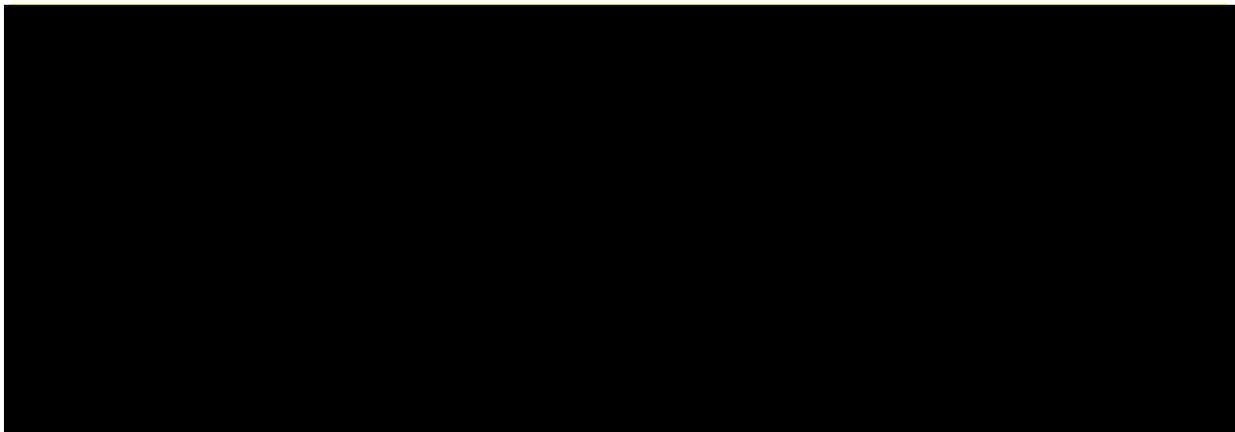


Tabela 3.



Tabela 4.



[REDACTED]

[REDACTED] Macierze prawdopodobieństw przejść między poszczególnymi stanami w modelu w zależności od uzyskanej przez chorych odpowiedzi hematologicznej na leczenie przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 5.

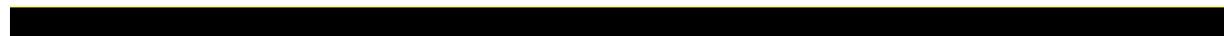
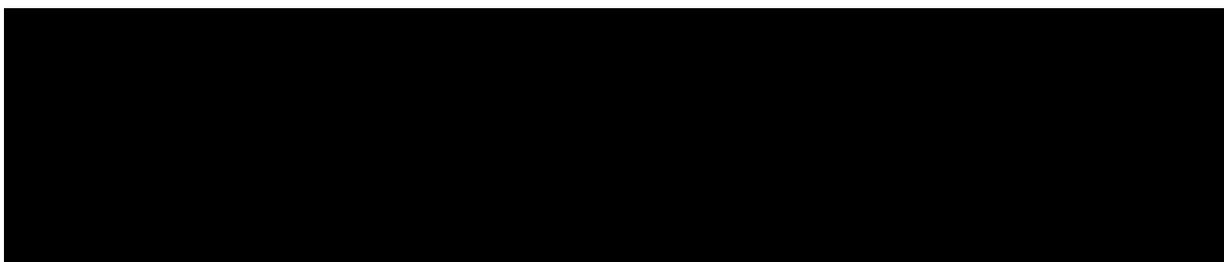
[REDACTED]

Tabela 6.

[REDACTED]

Tabela 7.

[REDACTED]



Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 8.

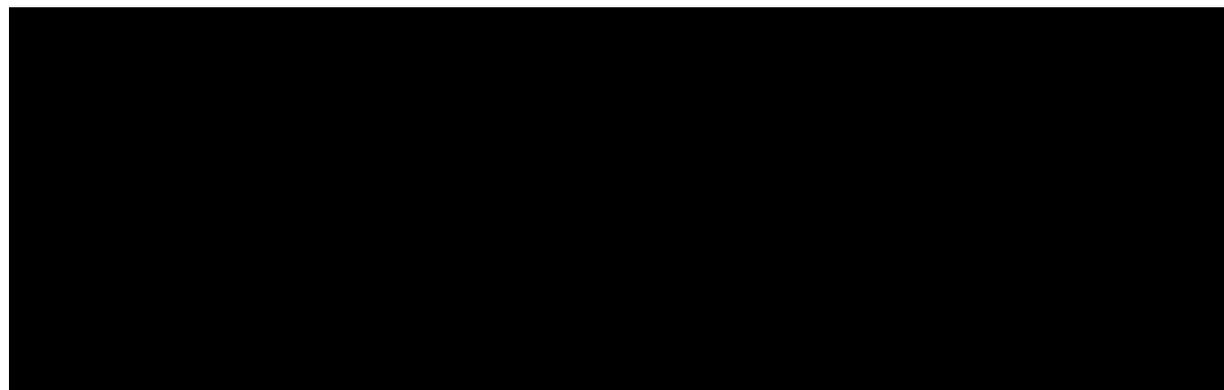


Tabela 9.

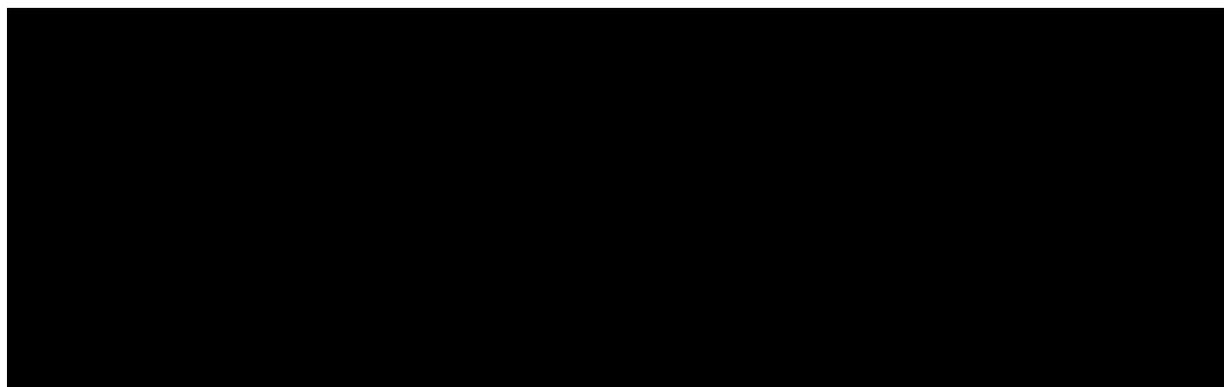


Tabela 10.

Prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu Zgon zostało określone jako różnica pomiędzy jednością a czasem przeżycia całkowitego chorych (OS). Czas przeżycia całkowitego chorego modelowano w oparciu o dane pochodzące z publikacji *Palladini 2012*. Szczegóły dotyczące dopasowania do danych empirycznych – wykresy przedstawiające dopasowane funkcje parametryczne oraz wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów przedstawiono w rozdziale 7.4.

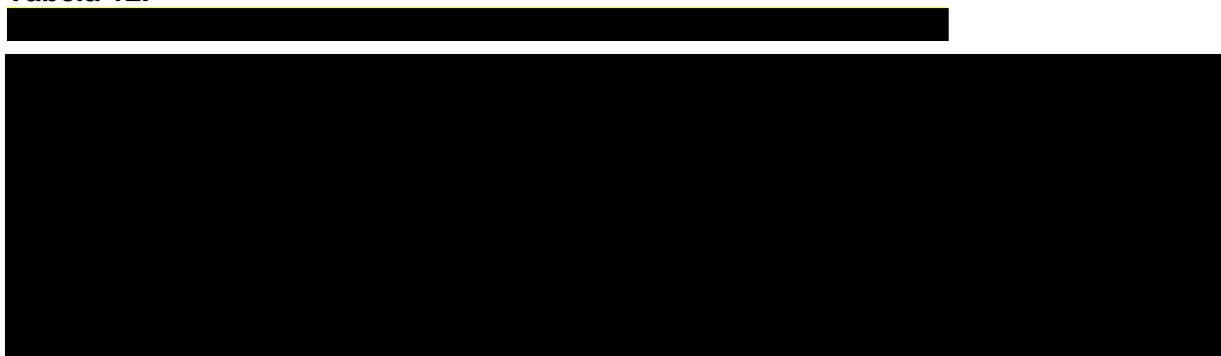
W sytuacji gdy przeżycie całkowite chorych było wyższe niż w populacji generalnej uwzględniano śmiertelność określoną na podstawie tablic trwania życia publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS), w których przedstawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej w zależności od wieku (z podziałem na kobiety i mężczyzn) [*Tablice trwania życia*].

Prawdopodobieństwo przeżycia chorego (oparte zarówno na krzywych OS jak i śmiertelności w populacji generalnej) określało liczbę zgonów w każdym cyklu bez wskazania, z którego stanu zdrowia pochodziły te zgony. W związku z powyższym zamiast przyjęcia takiego samego ryzyka zgonu w różnych stanach zdrowia wykorzystano specyficzne dla poszczególnych stanów prawdopodobieństwa zgonu pochodzące z badania *ANDROMEDA*. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 11.

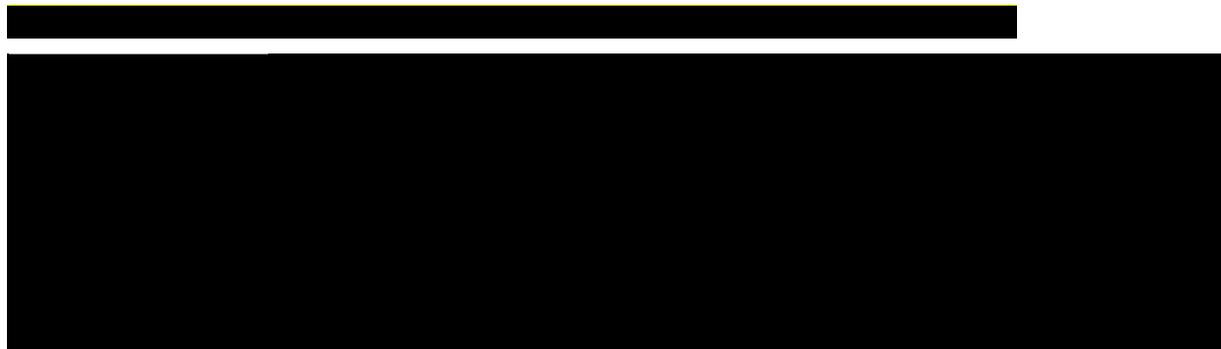


Tabela 12.



 Rozkład ten przedstawia poniższa tabela.

Tabela 13.



7.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie drzewie decyzyjnym połączonym z modelem Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Użyteczność w skali EQ-5D poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie wyników z badania *ANDROMEDA* [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. W analizie wrażliwości wykorzystano alternatywne wartości użyteczności z badania *ANDROMEDA* [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Wartości użyteczności w zależności od uzyskanej przez chorego odpowiedzi hematologicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.

Wartości użyteczności w zależności od uzyskanej przez chorego odpowiedzi hematologicznej

Natomiast uzasadnienie wyboru poszczególnych wartości użyteczności do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 69.).

W analizie uwzględniono ponadto obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Uwzględniono zdarzenia niepożądane w stopniu 3.-4. występujące u co najmniej 5% chorych w ramieniu interwencji bądź komparatora z badania *ANDROMEDA*. W

poniższej tabeli przedstawiono częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 15.
Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania (%)		Źródło
	D+CyBorD	CyBorD	
Limfopenia	13,0%	10,1%	ANDROMEDA
Neutropenia	5,2%	2,7%	
Zapalenie płuc	8,3%	4,3%	
Biegunka	5,7%	3,7%	
Obrzęk	3,1%	5,9%	
Hipokaliemia	2,1%	5,3%	
Omdlenie	6,2%	6,4%	
Niewydolność serca	6,2%	2,7%	

Szczegóły dotyczące obniżek użyteczności wynikających z wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedstawia poniższa tabela.

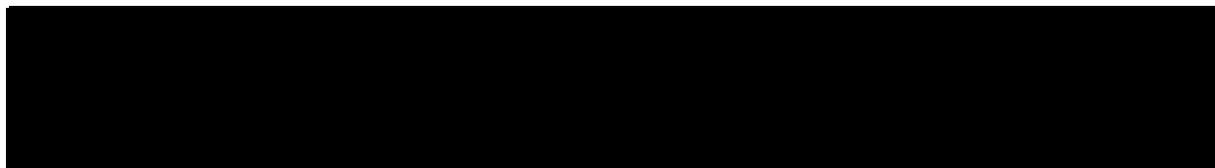
Tabela 16.
Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Obniżka użyteczności	Źródło
Limfopenia	0,0900	Przyjęto taką samą obniżkę jak w przypadku neutropenii
Neutropenia	0,0900	<i>Nafees 2008</i>
Zapalenie płuc	0,2000	<i>Beusterien 2010</i>
Biegunka	0,1760	<i>Stein 2018</i>
Obrzęk	0,0600	<i>Brown 2001</i>
Hipokaliemia	0,0200	<i>Sullivan 2011</i>
Omdlenie	0,0039	<i>Sullivan 2011</i>
Niewydolność serca	0,1034	<i>Sullivan 2011</i>

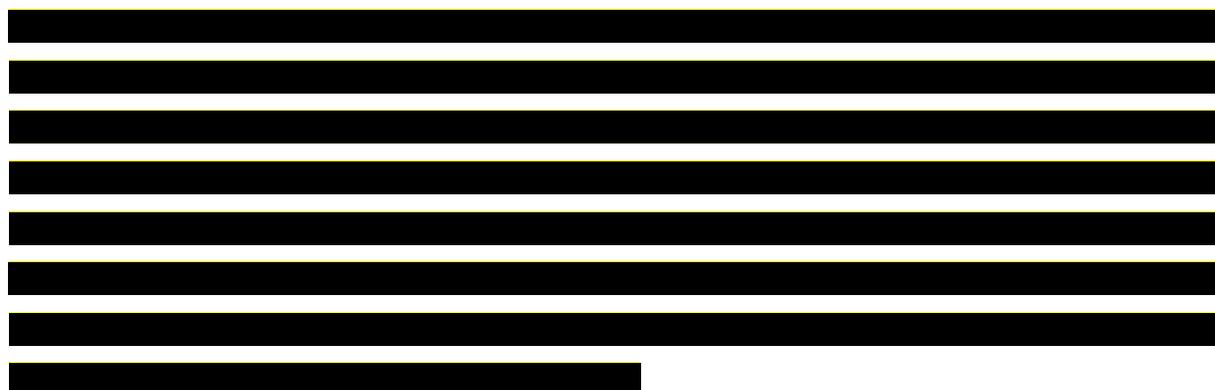
W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie obniżek użyteczności w ramieniu interwencji oraz komparatora wynikających z wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 17.

Podsumowanie obniżek użyteczności wynikających z wystąpienia zdarzeń niepożądanych (PLN)



Założono, iż czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych wynosi 21 dni a obniżki użyteczności przypisywane są jednorazowo chorym znajdującym się w stanie On Tx bez względu na rodzaj uzyskanej przez nich odpowiedzi hematologicznej.



7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 35-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną w modelu krzywą OS. Oceniono, że krzywe przeżycia dla rozpatrywanych technologii są wygasające dla długości projekcji bliskiej 481 cykлом, w związku z czym przyjęto czas modelowania równy 457 cykлом, co przekłada się na 35-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

Wobec powyższego przyjęcie 35-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

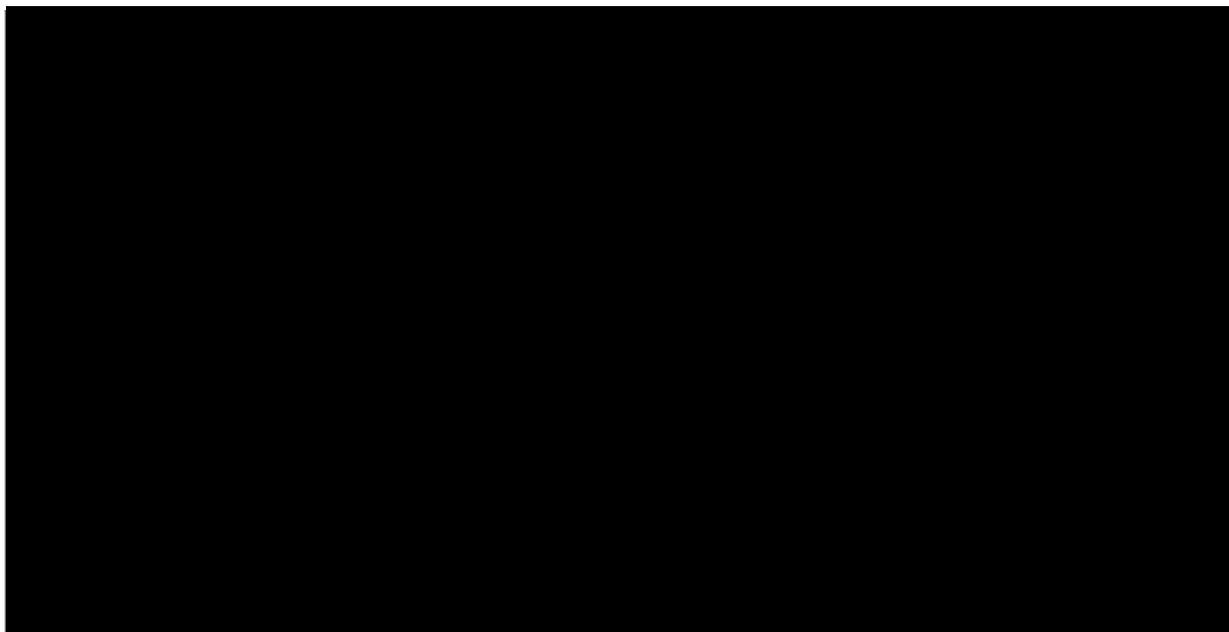
Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej), to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatora będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie). Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty. Dla skuteczniejszej terapii (z dłuższym okresem odpowiedzi, a

więc i podawania leku) utrzymującym się efektem terapeutycznym (pomimo progresji choroby) jest np. wydłużone przeżycie. Jeżeli chory później progresuje, to także później umiera.

Na poniższych wykresach zaprezentowano krzywe KM dla przeżycia całkowitego chorych w zależności od uzyskanej odpowiedzi hematologicznej [*Palladini 2012*].

Rysunek 2.

Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z CR



Wartości kryteriów informacyjnych uzyskane dla poszczególnych rozkładów przedstawiono w poniższej tabeli.

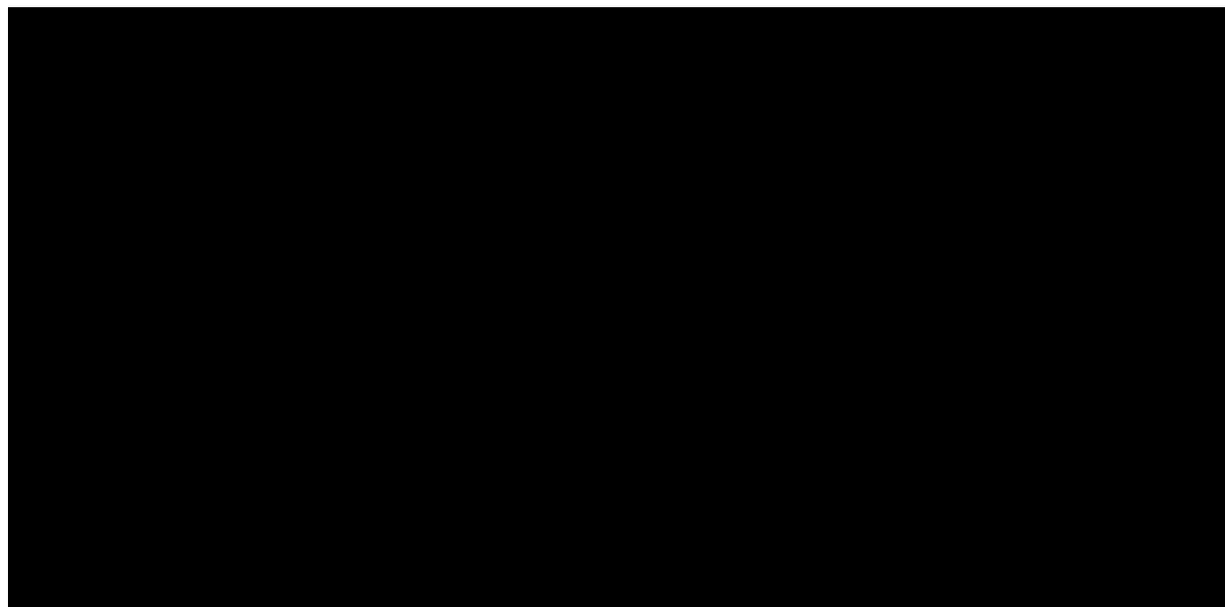
Tabela 18.

Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z CR

W ramach analizy scenariuszy testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie alternatywnych rozkładów do modelowania krzywej przeżycia chorych z CR.

Rysunek 3.

Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z VGPR



Poniższa tabela przedstawia wartości kryteriów informacyjnych uzyskane dla poszczególnych rozkładów.

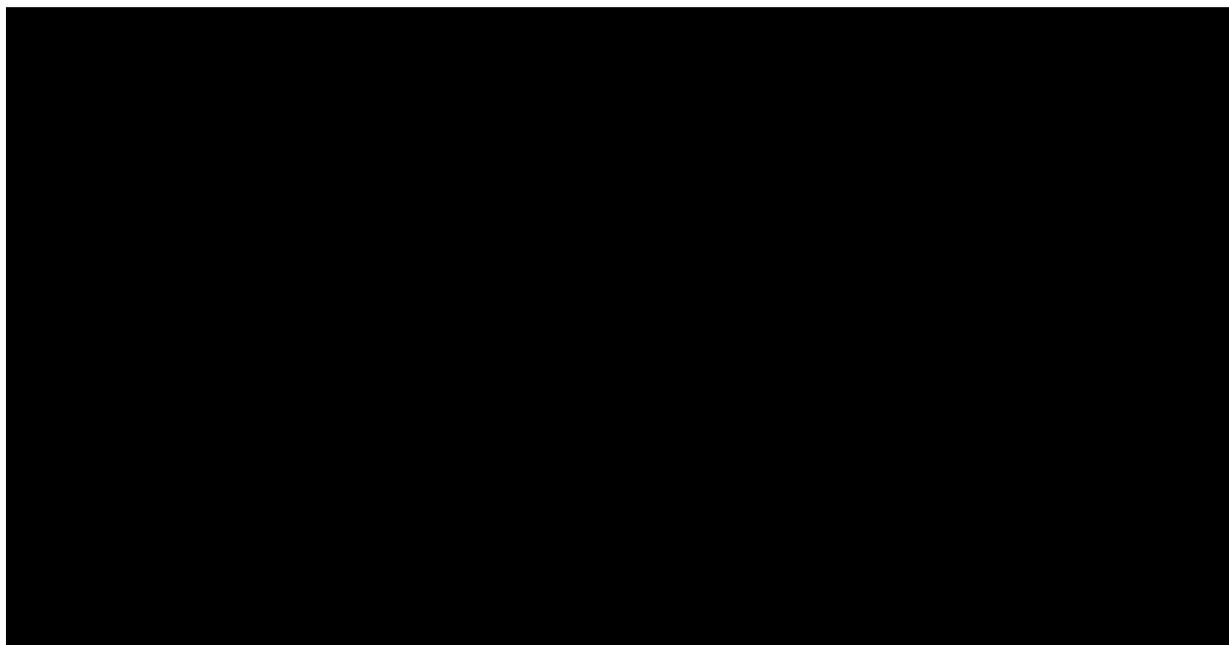
Tabela 19.

Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z VGPR

W analizie scenariuszy testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie alternatywnych rozkładów do modelowania krzywej przeżycia chorych z VGPR.

Rysunek 4.

Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR

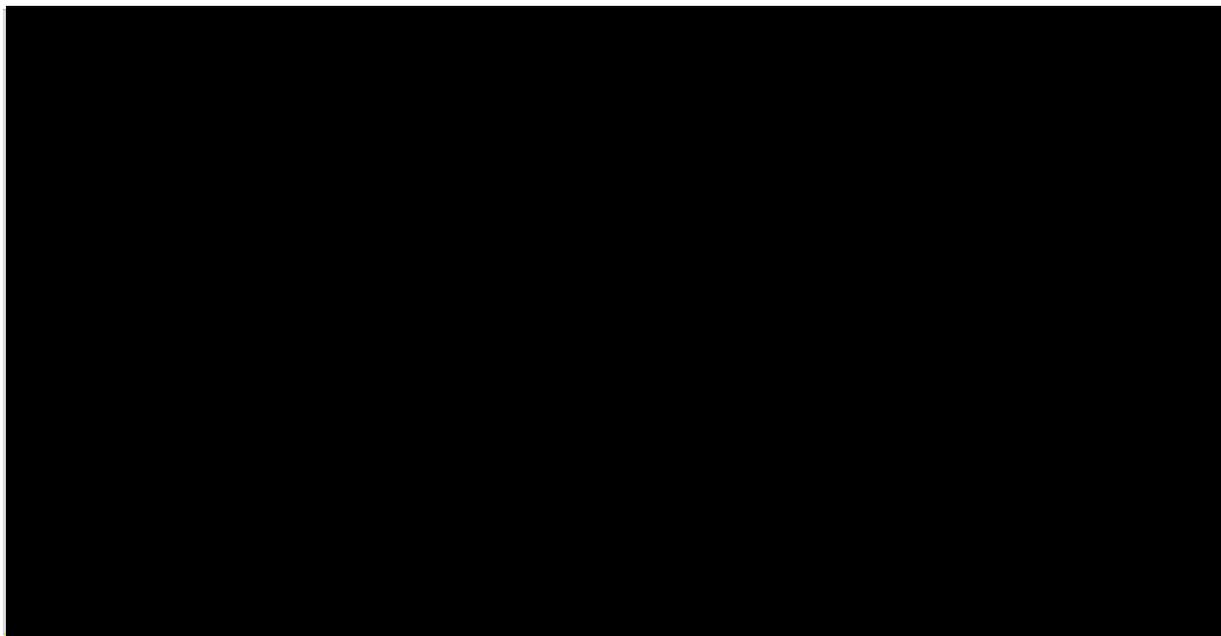


Wartości kryteriów informacyjnych uzyskane dla poszczególnych rozkładów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z PR

Rysunek 5.
Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z NR

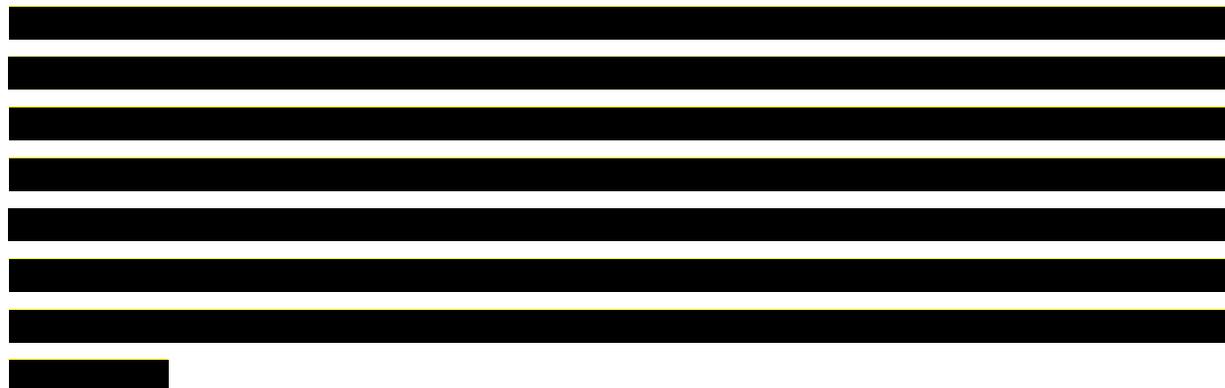


Poniższa tabela przedstawia wartości kryteriów informacyjnych uzyskane dla poszczególnych rozkładów.

Tabela 21.
Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z NR

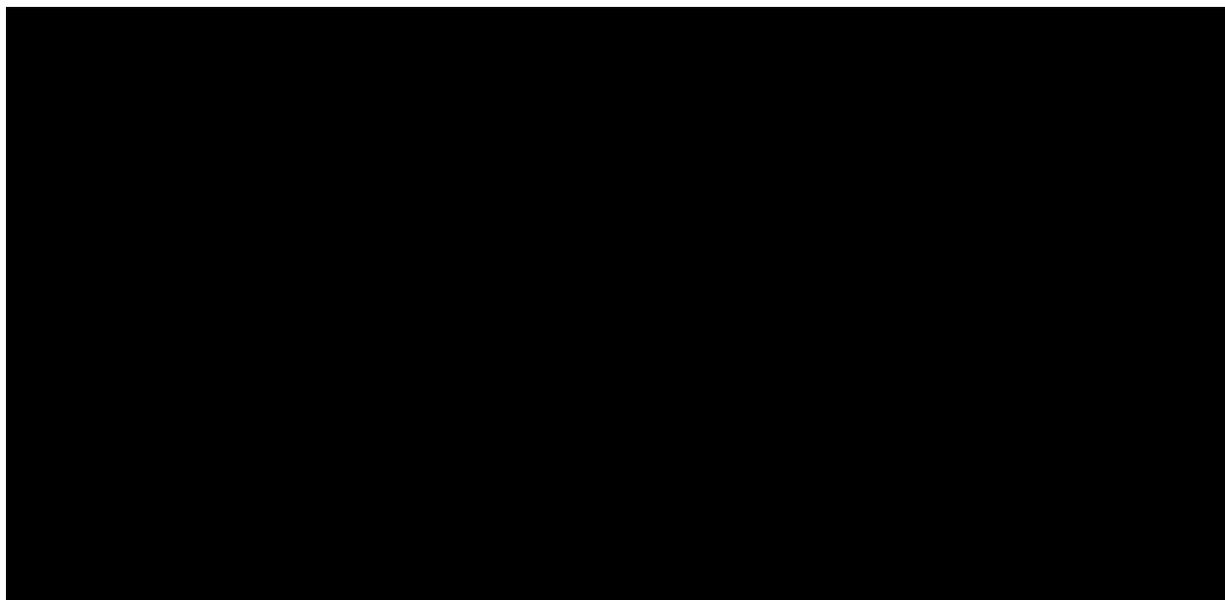
Odsetek chorych z częściową oraz brakiem odpowiedzi hematologicznej na leczenie z badania *ANDROMEDA* wykorzystano w celu połączenia krzywej przeżycia całkowitego chorych z PR z krzywą przeżycia całkowitego chorych z NR. 

3 [redacted] wyboru krzywej do modelowania przeżycia całkowitego chorych z PR/NR dokonano na podstawie analizy wizualnej krzywych oraz wartości kryteriów informacyjnych [redacted]



Na poniższym rysunku zaprezentowano krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR oraz NR.

Rysunek 6.
Krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR/NR



W ramach analizy scenariuszy testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie alternatywnych rozkładów do modelowania krzywej przeżycia chorych z PR/NR.

W rozdziale 17.6. przedstawiono krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych dla alternatywnych źródeł danych.

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należyście uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należyście interpretowane.

7.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊗ koszty leków podawanych w pierwszej linii leczenia;
- ⊗ koszty przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych;
- ⊗ koszty przepisania i podania leków;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszty leków podawanych w drugiej linii leczenia;
- ⊗ koszty schyłkowej niewydolności narządów;
- ⊗ koszty zużycia zasobów opieki zdrowotnej;
- ⊗ koszty leczenia paliatywnego.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, Komunikatu DGL, Statystyk JGP, Informatora o umowach NFZ 2022, Bazy leków – medycyny praktycznej* oraz danych z *Apteki – Dbam o zdrowie*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, leczenie szpitalne, opieka paliatywna i hospicyjna oraz świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie*

opieka paliatywna i hospicyjna, Zarządzenie programy lekowej, Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie].

8.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Dawkowanie leków

DARATUMUMAB

Na podstawie *ChPL Darzalex*® określono, że w leczeniu dorosłych chorych z amyloidozą AL daratumumab podawany jest w dawce wynoszącej 1 800 mg produktu w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, podawanej w czasie około 3-5 minut, zgodnie z następującym schematem dawkowania: w tygodniu od 1 do 8 włącznie – raz w tygodniu (łącznie 8 dawek), w tygodniu od 9 do 24 włącznie – co 2 tygodnie (łącznie 8 dawek), od 25 tygodnia do progresji choroby – co 4 tygodnie. [REDACTED]

CYKLOFOSFAMID

Zgodnie z zapisami *Wnioskowanego programu lekowego* określono, iż w leczeniu dorosłych chorych z amyloidozą AL cyklofosfamid podawany jest doustnie lub w infuzji dożylniej w dawce wynoszącej [REDACTED]

BORTEZOMIB

Na podstawie *Wnioskowanego programu lekowego* określono, że w leczeniu dorosłych chorych z amyloidozą AL bortezomib podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w dawce wynoszącej [REDACTED]

DEKSAMETAZON

Zgodnie z zapisami *Wnioskowanego programu lekowego* określono, iż w leczeniu dorosłych chorych z amyloidozą AL deksametazon podawany jest doustnie w dawce całkowitej wynoszącej [REDACTED]

Dla każdej substancji wchodzącej w skład schematu leczenia D+CyBorD bądź CyBorD uwzględniono względną intensywność dawki (RDI). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.

Szczegóły dotyczące względnej intensywności dawki poszczególnych substancji stosowanych w schematach leczenia D+CyBorD oraz CyBorD

Schemat leczenia	Substancja	Wartość RDI	Źródło
D+CyBorD	daratumumab	[REDACTED]	ANDROMEDA [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]
	cyklofosfamid		
	bortezomib		
	deksametazon		
CyBorD	cyklofosfamid		
	bortezomib		
	deksametazon		

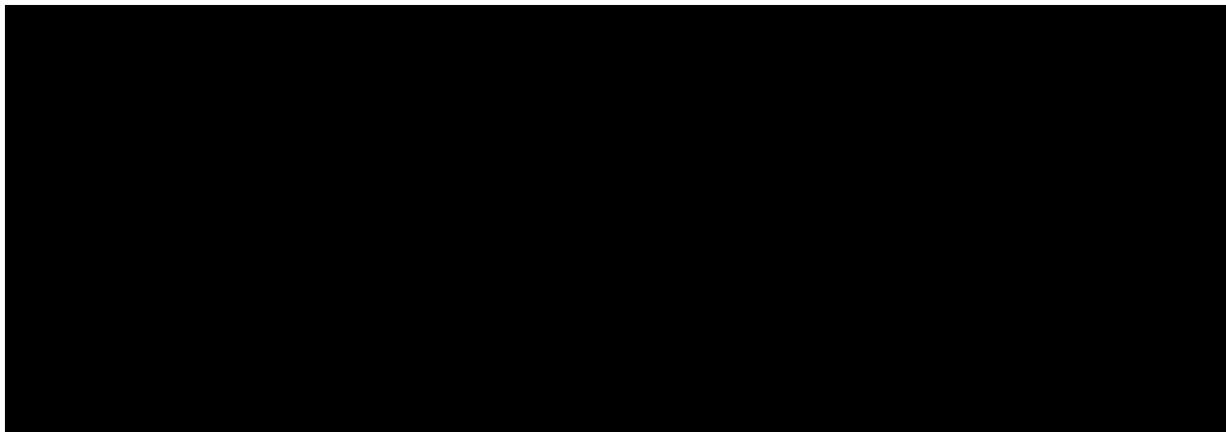
Ponadto dla leków wchodzących w skład schematu leczenia D+CyBorD bądź CyBorD w analizie podstawowej uwzględniono tzw. wastage – założenie o niepełnym zużyciu opakowań poszczególnych leków. W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie opcji wastage.

DODATKOWE LEKI STOSOWANE W RAMACH PIERWSZEJ LINII LECZENIA

Szczegóły dotyczące dawkowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Dawkowanie substancji stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia



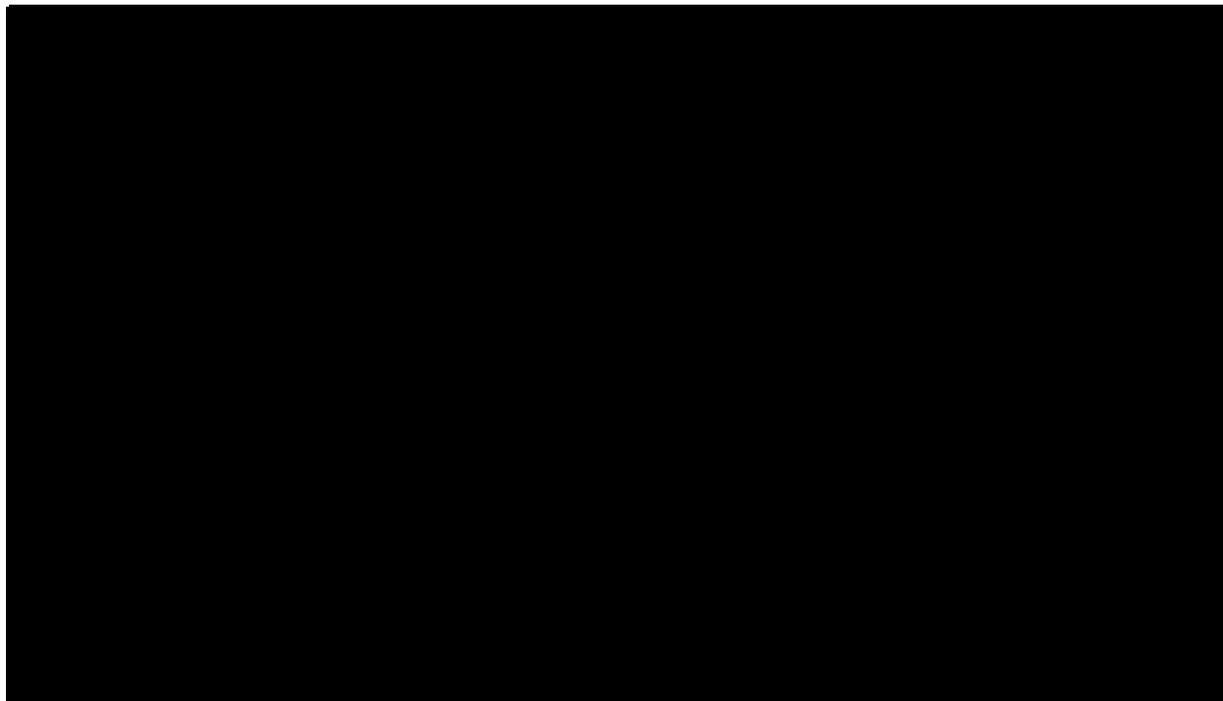
LEKI STOSOWANE W RAMACH DRUGIEJ LINII LECZENIA



Poniższa tabela przedstawia szczegóły dotyczące dawkowania.

Tabela 24.

Dawkowanie substancji stosowanych w ramach drugiej linii leczenia



Podobnie jak w przypadku leków wchodzących w skład schematu leczenia D+CyBorD bądź CyBorD dla leków stosowanych w ramach drugiej linii leczenia uwzględniono tzw. wastage – założenie o niepełnym zużyciu opakowań poszczególnych leków (analiza podstawowa). W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie opcji wastage.

PODSUMOWANIE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text] Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

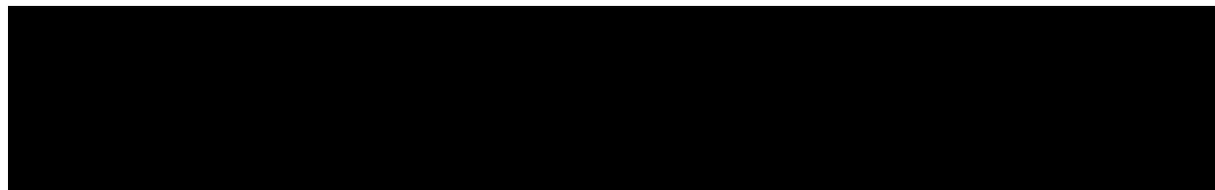
8.1.2. Ceny leków

DARATUMUMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3. Założono, iż lek Darzalex® występujący w postaci do podawania podskórnego będzie wyznaczać podstawę limitu w grupie.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 26.).

Tabela 26.
Ceny leku uwzględnione w analizie – daratumumab (PLN)



CYKLOFOSFAMID

Koszt cyklofosfamidu określono na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Do wyceny wykorzystano prezentację leku stanowiącą podstawę limitu grupy limitowej 1010.2, *Cyclophosphamidum p.o.* Ceny leku przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 27.).

Tabela 27.
Ceny leku uwzględnione w analizie – cyklofosfamid (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. Drażowane, 50 mg	67,15	72,52	76,15

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 0,00 PLN. Zatem koszt za opakowanie w perspektywie płatnika publicznego jest tożsamy z kosztem w perspektywie wspólnej.

BORTEZOMIB

Koszt bortezomibu oszacowano w oparciu o *Komunikat DGL*. Zgodnie z danymi zawartymi w *Komunikacie DGL* koszt za 1 mg bortezomibu wynosi 31,76 PLN zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej.

DEKSAMETAZON

Koszt deksametazonu określono na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Do wyceny wykorzystano prezentację leku stanowiącą podstawę limitu grupy limitowej 81.2, *Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego*. Ceny leku przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 28.).

Tabela 28.
Ceny leku uwzględnione w analizie – deksametazon (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	233,94	252,66	265,29	284,42

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 28,44 PLN. Zatem koszt za opakowanie w perspektywie płatnika publicznego wynosi 255,98 PLN, odpowiednio w perspektywie wspólnej 284,42 PLN.

8.2. Koszty leków podawanych w pierwszej linii leczenia

Pierwsza linia leczenia obejmuje w przypadku chorych w ramieniu interwencji stosowanie schematu leczenia D+CyBorD. Z kolei chorzy w ramieniu komparatora stosują schemat CyBorD. Wycena poszczególnych substancji wchodzących w skład obu schematów

przedstawiona została w rozdziale 8.1.2. Ponadto w ramach pierwszej linii choroby stosują dodatkowe leki zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w rozdziale 8.1.1. Odsetki chorych stosujących poszczególne substancje określono na podstawie danych pochodzących z badania ANDROMEDA [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Z kolei wycena tych leków przedstawiona została w poniższej tabeli.

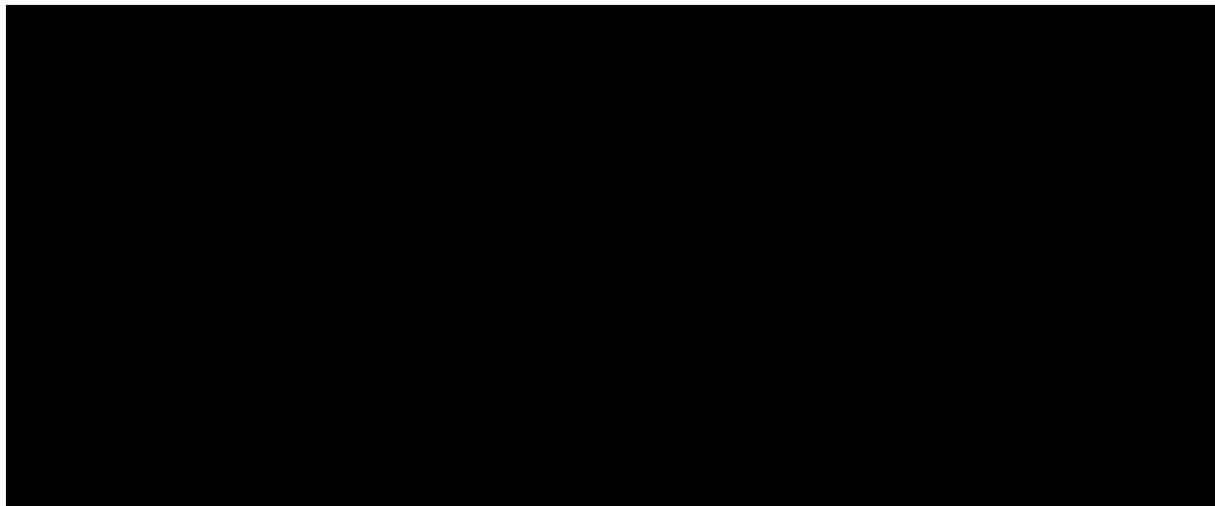
Tabela 29.
Wycena substancji stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia (PLN)

Substancja	Prezentacja	Odsetek chorych stosujących daną substancję (%)	Koszt opakowania (PLN) – pers. NFZ	Koszt opakowania (PLN) – pers. wspólna	Źródło
D+CyBorD					
CyBorD					

Wszystkie substancje występują w postaci do przyjmowania doustnego tym samym koszt podania nie występuje. Podsumowanie kosztów stosowania dodatkowych leków w ramach pierwszej linii leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Podsumowanie kosztów stosowania dodatkowych leków w ramach pierwszej linii leczenia (PLN)



W przypadku chorych w ramieniu interwencji, którzy uzyskali całkowitą lub bardzo dobrą częściową odpowiedź hematologiczną koszt stosowania dodatkowych leków naliczany jest w stanie On Tx oraz Off Tx/FDT. Natomiast dla chorych w ramieniu interwencji, którzy uzyskali częściową lub brak odpowiedzi hematologicznej oraz chorych w ramieniu komparatora bez względu na rodzaj uzyskanej odpowiedzi hematologicznej koszt stosowania dodatkowych leków naliczany jest w stanie On Tx.

8.3. Koszty przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych

Założono, iż przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych będzie dotyczyć chorych najlepiej rokujących, tj. chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź hematologiczną. Ponadto przyjęto, iż koszt zabiegu naliczany będzie jednorazowo w pierwszym cyklu leczenia.

Koszty związane z przeprowadzeniem procedury ASCT obejmują:

- ⊕ koszt schematów chemioterapii kondycjonujących;
- ⊕ koszt przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych.

8.3.1. Koszt schematów chemioterapii kondycjonujących

Na podstawie informacji zawartych w publikacji *Genadieva-Stavrik 2016* oraz *Robinson 2008* określono dwa najczęściej stosowane schematy chemioterapii kondycjonujących oraz udział chorych stosujących każdy z nich. W obu schematach wykorzystuje się fludarabinę, która uzupełniana jest odpowiednio melfalanem lub busulfanem. Wielkość dawkowania i liczbę dni stosowania poszczególnych terapii zaczerpnięto z *ChPL Fludara Oral*®, *ChPL Aikeran*® oraz *ChPL Myleran*®. Poniższa tabela przedstawia koszt leczenia poszczególnymi substancjami z uwzględnieniem liczby dni stosowania.

Tabela 31.
Koszt leczenia poszczególnymi substancjami (PLN)

Substancja	Cena za 1 mg (PLN) – pers. NFZ/wspólna	Liczba dni stosowania	Dawkowanie	Koszt leczenia (PLN) – pers. NFZ/wspólna
Fludarabina	8,16	5	40 mg/m ² p.c.	3 002,57
Melfalan	2,27	4	0,15 mg/kg m.c.	99,88
Busulfan	1,87	4	4 mg/kg m.c.	2 197,42

Z kolei w poniższej tabeli przedstawiono średni ważony udziałami chorych koszt stosowania poszczególnych schematów chemioterapii kondycjonujących.

Tabela 32.
Średni ważony koszt schematów chemioterapii kondycjonujących (PLN)

Schemat kondycjonowania	Udział chorych	Całkowity koszt leczenia (PLN) – pers. NFZ/wspólna	Średni ważony koszt leczenia (PLN) – pers. NFZ/wspólna
Fludarabina + Melfalan	78%	3 102,45	3 567,25
Fludarabina + Busulfan	22%	5 199,99	

8.3.2. Koszt przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych

Koszt przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych oszacowano w oparciu o wycenę grupy JGP S21 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.

Koszt przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych (PLN)

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna
S21	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	55 702,00

8.3.3. Podsumowanie kosztów ASCT

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie kosztów związanych z przeprowadzeniem procedury ASCT.

Tabela 34.

Podsumowanie kosztów związanych z przeprowadzeniem procedury ASCT (PLN)

Rodzaj kosztu	Koszt (PLN) – pers. NFZ	Koszt (PLN) – pers. wspólna
Schematy kondycjonowania	3 567,25	3 567,25
Przeprowadzenie procedury ASCT	55 702,00	55 702,00
Łączny koszt	59 269,25	59 269,25

Odsetek chorych, u których wykonuje się zabieg ASCT określono na podstawie odpowiedzi uzyskanych w ramach *Ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicystów*. [REDACTED]

[REDACTED] W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie minimalnej oraz maksymalnej wartości odsetka chorych w ramieniu interwencji, u których wykonuje się zabieg ASCT.

8.4. Koszty przepisania i podania leków

W analizie przyjęto, iż koszt przepisania i podania leków zależy będzie od formy w jakiej występują. W przypadku leków występujących w postaci do stosowania doustnego założono, iż koszt podania nie będzie występować, tym samym będzie wynosić 0,00 PLN. Z kolei leki podawane podskórnie będą rozliczane w zależności od kategorii refundacyjnej, w której występują. Dla leków refundowanych w ramach programu lekowego założono, iż koszt ich podania będzie rozliczany na podstawie świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*, którego koszt wynosi 108,16 PLN zgodnie

z *Zarządzeniem programy lekowe*. Natomiast dla leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii przyjęto, iż koszt ich podania będzie rozliczany w ramach świadczenia *Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*, którego koszt wynosi 181,00 PLN zgodnie z *Zarządzeniem chemioterapia*. Koszt podania leków stosowanych dożylnie wyznaczono na podstawie wyceny świadczenia *Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych*, którego koszt zgodnie z *Zarządzeniem chemioterapia* wynosi 557,00 PLN. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów podania leków.

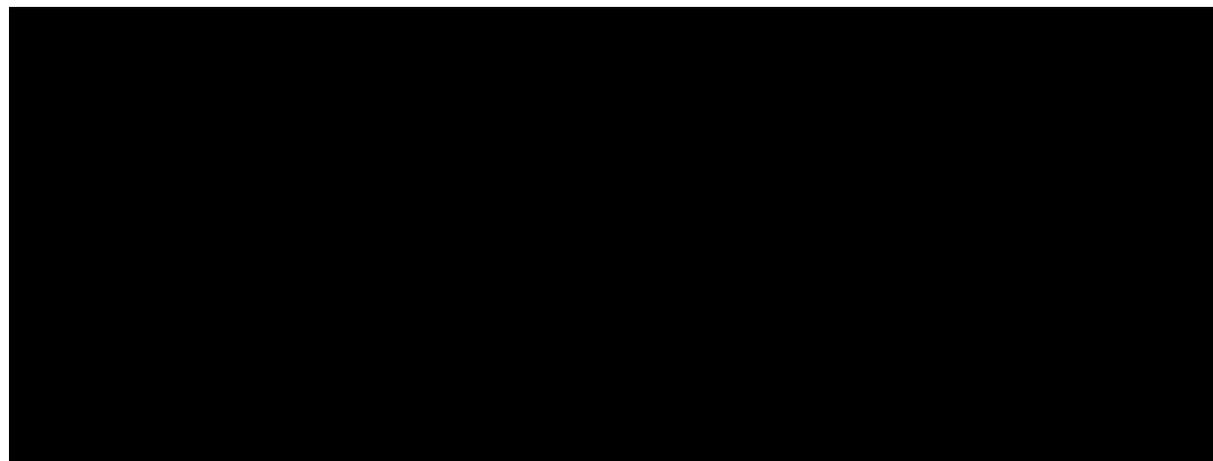
Tabela 35.
Podsumowanie kosztów podania leków (PLN)

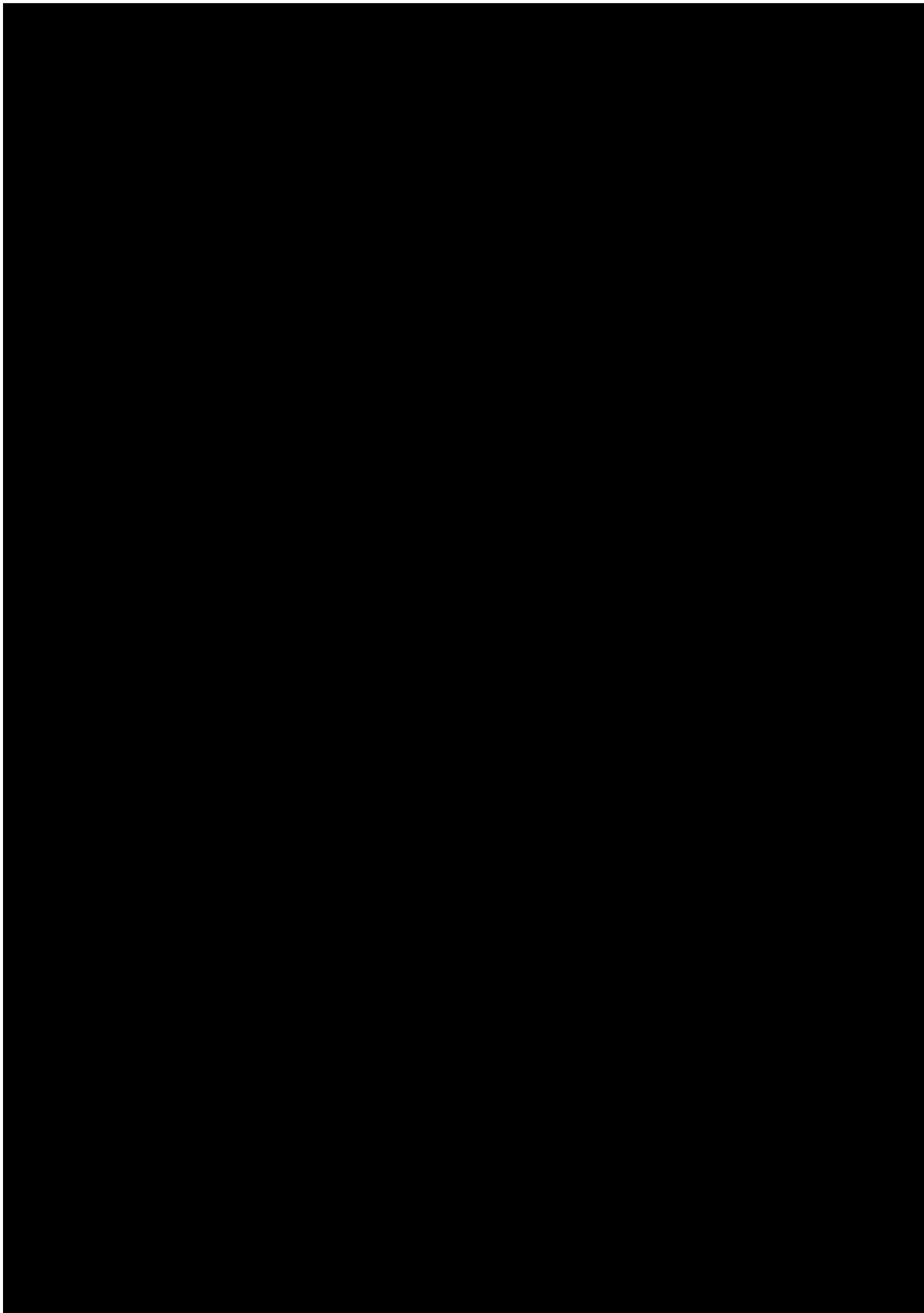
Postać leku	Koszt podania – pers. NFZ/wspólna	Źródło
Doustna	0,00	Założenie
Podskórna (program lekowy)	108,16	Zarządzenie programy lekowe
Podskórna (chemioterapia)	181,00	Zarządzenie chemioterapia
Dożylna (chemioterapia)	557,00	Zarządzenie chemioterapia

8.5. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Szczegółowe zestawienie świadczeń wraz z wyceną przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Świadczenia wykonywane w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia wraz z wyceną (PLN)

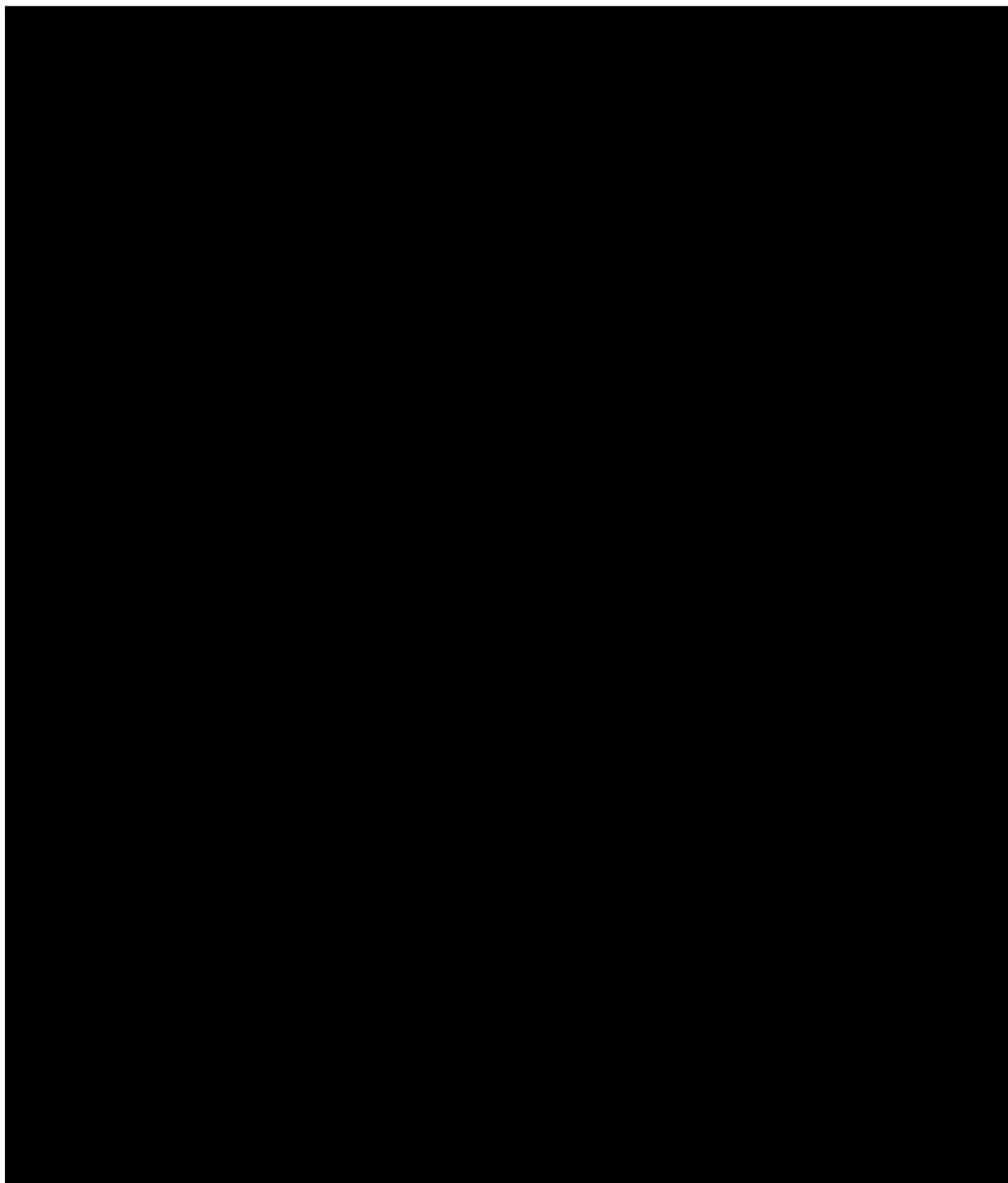




Z kolei poniższa tabela przedstawia odsetek chorych, u których wykonuje się poszczególne świadczenia wraz z częstością ich wykonywania w zależności od stanu, w którym znajduje się chory.

Tabela 37.

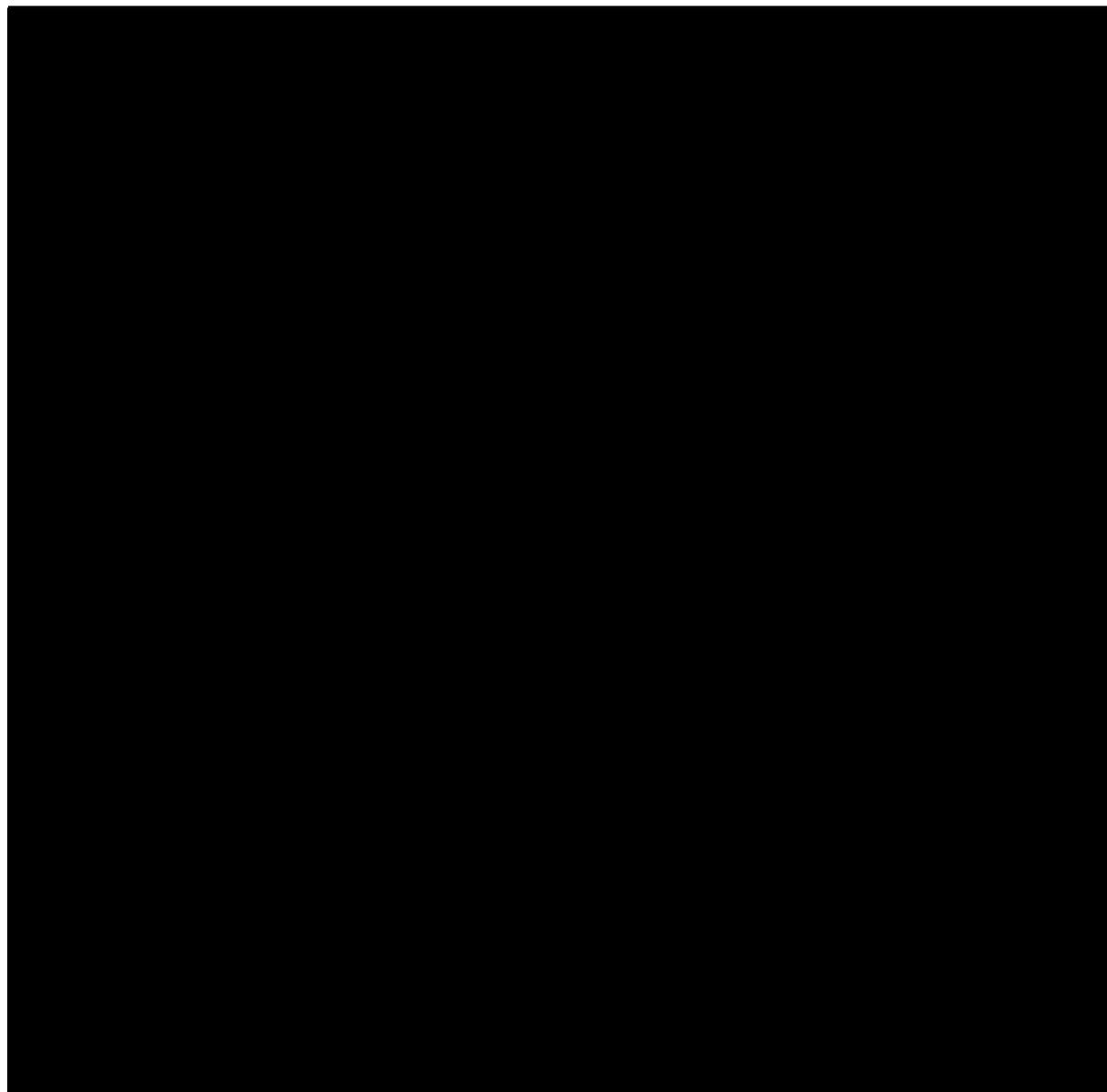
Częstość oraz odsetek chorych stosujących poszczególne świadczenia w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w zależności od stanu, w którym znajduje się chory



Źródła na podstawie których określono częstości oraz odsetki chorych, u których wykonuje się poszczególne świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.

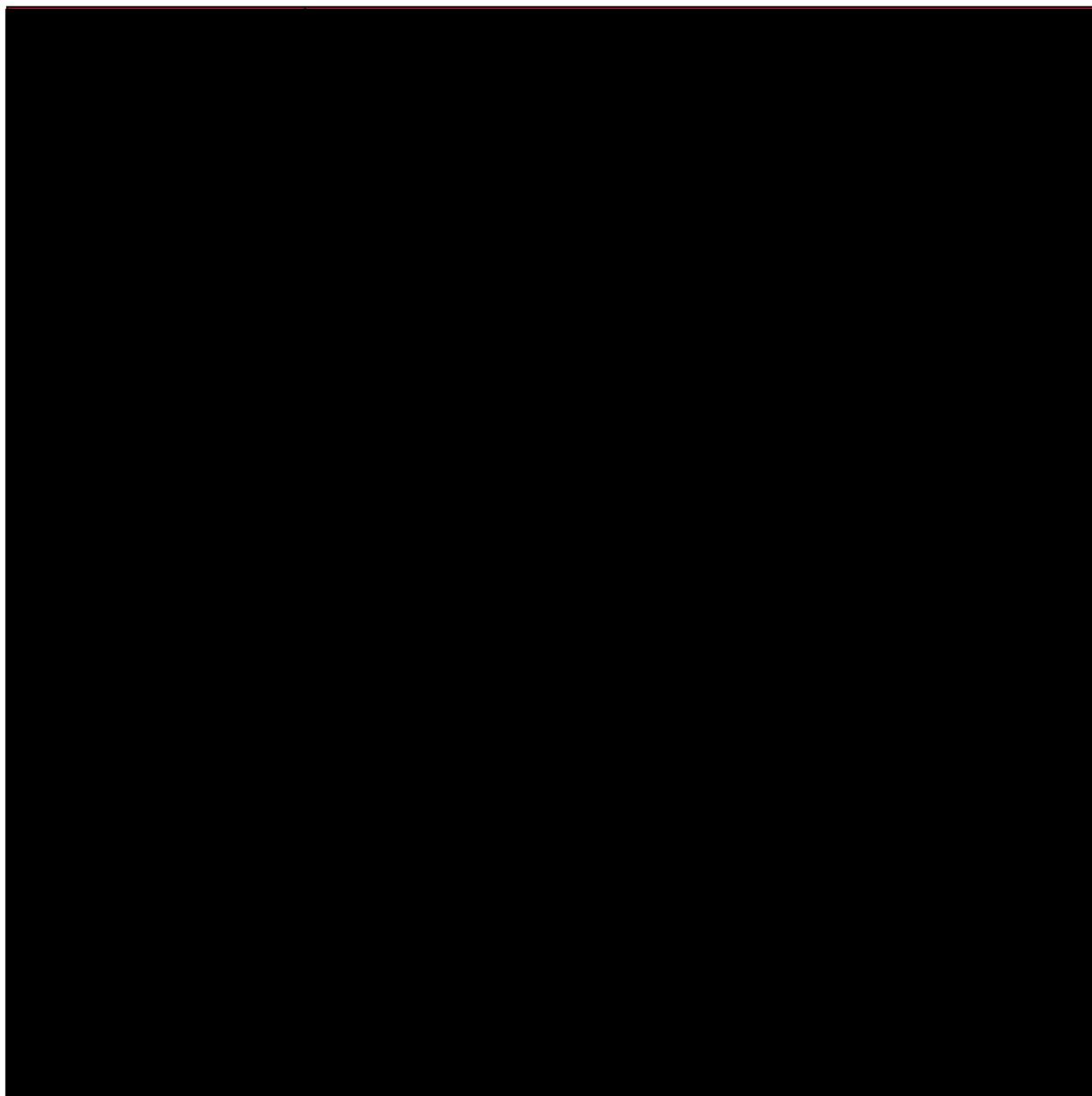
Zestawienie źródeł częstości oraz odsetka chorych stosujących poszczególne świadczenia w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia



Poniższa tabela przedstawia koszt poszczególnych świadczeń na cykl przypadający na 1 chorego w zależności od stanu, w którym się znajduje.

Tabela 39.

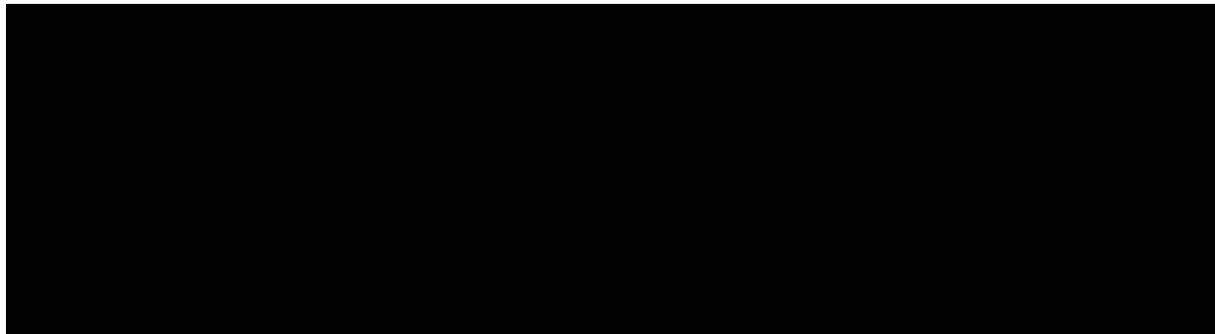
Koszt poszczególnych świadczeń wykonywanych w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w zależności od stanu, w którym znajduje się chory (PLN)



Podsumowanie kosztów poszczególnych świadczeń na cykl przypadających na 1 chorego w zależności od stanu, w którym się znajduje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Podsumowanie kosztów poszczególnych świadczeń wykonywanych w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia chorych (PLN)



W przypadku chorych znajdujących się w stanie On Tx koszt monitorowania naliczany jest bez względu na rodzaj uzyskanej odpowiedzi hematologicznej. Z kolei dla chorych znajdujących się w stanie Off Tx/FDT koszt naliczany jest wyłącznie chorem z całkowitą bądź bardzo dobrą częściową odpowiedzią hematologiczną, gdyż chorzy z częściową lub brakiem odpowiedzi hematologicznej ze stanu On Tx trafiają bezpośrednio do stanu 2L Tx z pominięciem stanu Off Tx/FDT.

8.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane w stopniu 3.-4. występujące u co najmniej 5% chorych w ramieniu interwencji bądź komparatora z badania *ANDROMEDA*. Zdarzenia te wraz z częstościami ich występowania przedstawione zostały w rozdziale 7.3 (Tabela 15.).

Wycenę kosztu leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiają poniższe podrozdziały.

8.6.1. Limfopenia

Leukopenia jest chorobą charakteryzującą się obniżoną liczbą białych krwinek. Na podstawie *ChPL Accofil®*, publikacji *Potemski 2013* oraz *Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej dla leku filgrastim* określono, że u chorych cierpiących na leukopenię wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów oraz czynników wzrostu granulocytów i makrofagów. W analizie uwzględniono koszt hospitalizacji chorego oraz założono, że rozliczona zostanie ona w obrębie grupy JGP (doboru wartości punktowej świadczenia dokonano na podstawie *Statystyk JGP*) lub jako

wizyta ambulatoryjna na podstawie *Zarządzenia programy lekowej* (przyjęto udziały obu świadczeń na równym 50% poziomie). Poniższa tabela zawiera dodatkowe szczegóły na temat kosztu hospitalizacji występującej w leczeniu leukopenii.

Tabela 41.
Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem leukopenii (PLN)

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	n/d	5.08.07.0000004	108,16
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	S07	5.51.01.0016007	417,00
Średni koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej PLN			262,58

Koszt leczenia farmakologicznego leukopenii obliczony został na podstawie *Komunikatu DGL*. Dawkowanie oraz długość stosowania filgrastimu ustalono na podstawie informacji zawartych w *ChPL Accofil®*. Poniższa tabela przedstawia podsumowanie kosztu stosowania filgrastimu.

Tabela 42.
Podsumowanie kosztu stosowania filgrastimu (PLN)

Substancja czynna	Koszt za mg (PLN) – p. NFZ	Koszt za mg (PLN) – p. wspólna	Średnia dzienna dawka (mg)	Koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt terapii (PLN) – p. wspólna
Filgrastimum	105,48	105,48	0,367	541,98	541,98

Koszt całkowity leczenia leukopenii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Koszt całkowity leczenia leukopenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)

	Całkowity koszt leczenia (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt leczenia (perspektywa wspólna)
Koszt łączny (PLN)	804,56	804,56

W związku z faktem, iż leukopenia i limfopenia są zbliżonymi do siebie działaniami niepożądanymi oraz uwzględniając informację z publikacji *Świerkot 2005*, iż leukopenia jest pojęciem szerszym niż limfopenia konserwatywnie przyjęto koszt limfopenii równy kosztowi leukopenii.

8.6.2. Neutropenia

Leukopenia jest chorobą charakteryzującą się obniżoną liczbą białych krwinek. Najczęściej występującą formą leukopenii jest neutropenia cechująca się niskim poziomem neutrofilii – najliczniejszym podtypem białych krwinek. Na podstawie *ChPL Accofil®*, publikacji *Potemski 2013* oraz *Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej dla leku filgrastim* określono, że u chorych cierpiących na neutropenię wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów oraz czynników wzrostu granulocytów i makrofagów. W analizie uwzględniono koszt hospitalizacji chorego oraz założono, że rozliczona zostanie ona w obrębie grupy JGP (doboru wartości punktowej świadczenia dokonano na podstawie *Statystyk JGP*) lub jako wizyta ambulatoryjna na podstawie *Zarządzenia programy lekowej* (przyjęto udziały obu świadczeń na równym 50% poziomie). Poniższa tabela zawiera dodatkowe szczegóły na temat kosztu hospitalizacji występującej w leczeniu neutropenii.

Tabela 44.
Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii (PLN)

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Koszt (PLN)
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	n/d	5.08.07.0000004	108,16
Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	S07	5.51.01.0016007	417,00
Średni koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej PLN			262,58

Koszt leczenia farmakologicznego neutropenii obliczony został na podstawie *Komunikatu DGL*. Dawkowanie oraz długość stosowania filgrastimu ustalono na podstawie informacji zawartych w *ChPL Accofil®*. Poniższa tabela przedstawia podsumowanie kosztu stosowania filgrastimu.

Tabela 45.
Podsumowanie kosztu stosowania filgrastimu (PLN)

Substancja czynna	Koszt za mg (PLN) – p. NFZ	Koszt za mg (PLN) – p. wspólna	Średnia dzienna dawka (mg)	Koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt terapii (PLN) – p. wspólna
Filgrastimum	105,48	105,48	0,367	541,98	541,98

Koszt całkowity leczenia neutropenii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.

Koszt całkowity leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)

	Całkowity koszt leczenia (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt leczenia (perspektywa wspólna)
Koszt łączny (PLN)	804,56	804,56

8.6.3. Zapalenie płuc

Koszt leczenia zapalenia płuc oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP D18, D47 oraz D48 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Jako ostateczny koszt przyjęto średnią z wyceny grupy D18, D47 i D48 ważoną liczbą hospitalizacji wykonanych w 2020 roku w ramach danej grupy JGP. Liczbę hospitalizacji wykonanych w 2020 roku w ramach poszczególnych grup JGP określono na podstawie *Statystyk JGP*. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.

Koszt leczenia zapalenia płuc (PLN)

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji – 2020 rok	Średni ważony koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna
D18	Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	4 252,00	37 353	3 379,48
D47	Zapalenie płuc z pw	2 370,00	5 338	
D48	Zapalenie płuc bez pw	1 602,00	15 304	

8.6.4. Biegunka

Koszt leczenia biegunki 3.-4. Stopnia oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP F46 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48.

Koszt leczenia biegunki 3.-4. Stopnia (PLN)

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna
F46	Choroby jamy brzusznej	1 830,00

8.6.5. Obrzęk

W przypadku wystąpienia obrzęku stosuje się preparaty wapnia oraz podstawowe antyhistaminowe leki przeciwalergiczne. Koszt preparatu wapnia określono na podstawie *Bazy Leków – medycyny praktycznej*. Z kolei do oszacowania kosztu podstawowego antyhistaminowego leku przeciwalergicznego wykorzystano prezentację leku będącą podstawą limitu w grupie limitowej 207.1, *Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne*. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące kosztu preparatu wapnia oraz leku przeciwhistaminowego do stosowania doustnego.

Tabela 49.

Koszt preparatu wapnia oraz leku przeciwhistaminowego do stosowania doustnego (PLN)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Cena detaliczna za opakowanie w perspektywie NFZ	Cena detaliczna za opakowanie w perspektywie wspólnej
Calcium	Calcium Duo Alergo, tabletki musujące, 300 mg	20 tabl. O smaku neutralnym	0,00	6,32
Desloratadinum	Jovesto, tabl. Powł., 5 mg	90 szt.	25,26	36,08

Założono, iż chory zużyje maksymalnie 1 opakowanie preparatu wapnia oraz leku przeciwhistaminowego do stosowania doustnego.

Dodatkowo uwzględniono koszt porady lekarskiej rozliczany w ramach świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*, którego koszt zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* wynosi 44,00 PLN.

Koszt całkowity leczenia obrzęku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50.

Koszt całkowity leczenia obrzęku w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)

	Całkowity koszt leczenia (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt leczenia (perspektywa wspólna)
Koszt łączny (PLN)	69,26	86,40

8.6.6. Hipokaliemia

Leczenie w przypadku hipokaliemii polega na podawaniu choremu chlorku potasu [Gajewski 2018]. W analizie uwzględniono koszt leczenia hipokaliemii z wykorzystaniem refundowanego chlorku potasu [Wykaz leków refundowanych] przy założeniu, że chory zużyje maksymalnie jedno opakowanie leku. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące kosztu chlorku potasu.

Tabela 51.
Koszt chlorku potasu (PLN)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Cena detaliczna za opakowanie w perspektywie NFZ	Cena detaliczna za opakowanie w perspektywie wspólnej
Kalii chloridum	Kalipoz Prolongatum, tabl. O przedłużonym uwalnianiu, 391 mg	60 szt. (3 blist.po 20 szt.)	5,06	8,26

Dodatkowo uwzględniono koszt porady lekarskiej rozliczany w ramach świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*, którego koszt zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* wynosi 44,00 PLN.

Koszt całkowity leczenia hipokaliemii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Koszt całkowity leczenia hipokaliemii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)

	Całkowity koszt leczenia (perspektywa płatnika publicznego)	Całkowity koszt leczenia (perspektywa wspólna)
Koszt łączny (PLN)	49,06	52,26

8.6.7. Omdlenie

Koszt leczenia omdlenia oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP E71 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53.
Koszt leczenia omdlenia (PLN)

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna
E71	Omdlenie i zapaść	1 717,00

[Redacted text block]

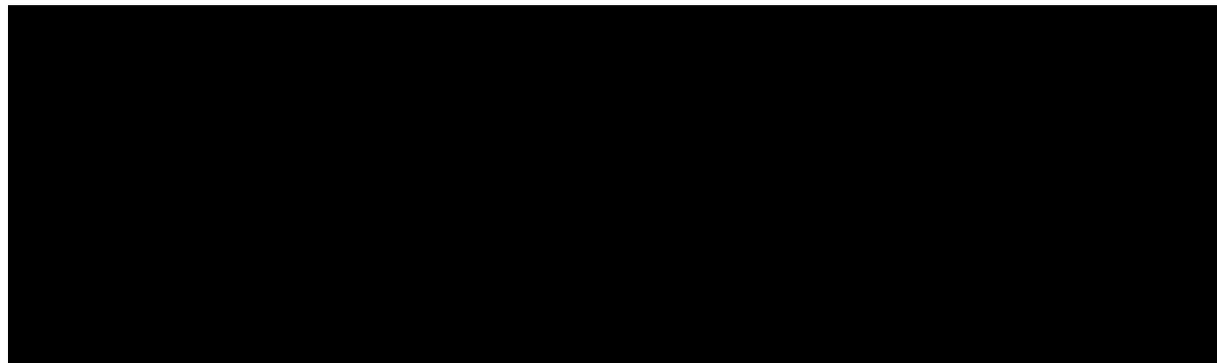
Tabela 56.

[Redacted table content]

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów stosowania przez chorych drugiej linii leczenia.

Tabela 57.
Podsumowanie kosztów drugiej linii leczenia (PLN)

[Redacted table content]



Koszt ten naliczany jest jednorazowo chorym trafiającym do stanu 2L Tx bez względu na rodzaj uzyskanej przez nich odpowiedzi hematologicznej.

8.8. Koszty schyłkowej niewydolności narządów

W przypadku chorych znajdujących się w stanie schyłkowej niewydolności narządów założono, iż będzie stosowana dializoterapia (hemodializa oraz dializa otrzewnowa).



HEMODIALIZA

Koszt hemodializy obejmuje koszt dostępu naczyniowego, koszt dializoterapii oraz powikłań związanych z ich stosowaniem. Koszt dostępu naczyniowego w leczeniu nerkozastępczym wyceniono na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*. W tym celu konieczne było wskazanie rodzaju dostępu naczyniowego stosowanego przez chorych. Zgodnie z raportem *Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek*, w Polsce większość chorych (71%) dializowanych jest z dostępem naczyniowym w formie przetoki. Ze względu na brak danych dotyczących innych rodzajów stosowanych dostępu naczyniowych, w niniejszej analizie założono równy rozkład pomiędzy pozostałymi metodami dostępu naczyniowego: użycie protezy naczyniowej (9,7%), cewnik tunelowany (9,7%), cewnik nietunelizowany (9,7%). Średni koszt jednostkowy oraz łączny przeciętny koszt dostępu naczyniowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58.

Koszt dostępu naczyniowego w leczeniu nerkozastępczym – hemodializa (PLN)

Kod grupy	Świadczenie	Koszt świadczenia (PLN)	Odsetek chorych stosujących	Średni koszt świadczenia (PLN)
Hemodializoterapia				
5.51.01.0015051	Dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozastępczym z wykorzystaniem protez naczyniowych	5 904,00	9,67%	3 131,67
5.51.01.0015052	Dostęp w leczeniu nerkozastępczym	2 835,00	90,33%	

Na podstawie wyników *Ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicystów* określono, iż chorzy są hemodializowani [REDACTED]. Jednostkowy koszt hemodializy oszacowano w oparciu o *Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie*. Uwzględniając koszt jednorazowy hemodializy oraz częstotliwość ich stosowania oszacowano roczny koszt hemodializoterapii, który przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59.

Roczny koszt hemodializoterapii (PLN)

--

Ze względu na długotrwałe stosowanie hemodializoterapii, u chorych mogą wystąpić powikłania związane z hemodializami. Przyjęto, że leczenie powikłań związanych ze stosowaniem hemodializ będzie rozliczane w ramach świadczenia 5.51.01.0011081 *Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17 r.ż. [Zarządzenia leczenie szpitalne]*. Założono, że w przypadku wystąpienia u chorego powikłań związanych z leczeniem nerkozastępczym, koszt ten będzie naliczany raz w roku, w którym wystąpiły powikłania.

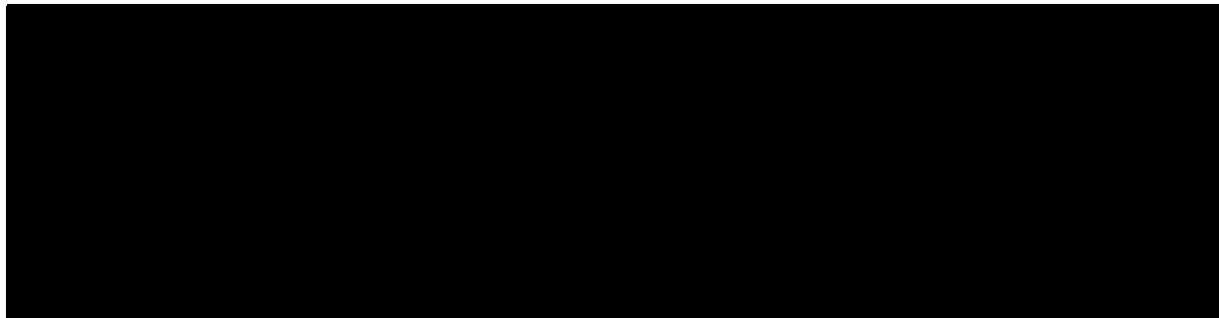
Tabela 60.

Roczny koszt leczenia powikłań hemodializoterapii (PLN)

Kod produktu	Świadczenie	Średni roczny koszt świadczenia (PLN)
5.51.01.0011081	Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17 r.ż.	3 425,00

Podsumowanie kosztów hemodializy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61.
Podsumowanie kosztów hemodializy (PLN)



DIALIZA OTRZEWNOWA

Koszt związany z dializą otrzewnową obejmuje koszt dostępu naczyniowego, koszt dializoterapii oraz powikłań związanych z ich stosowaniem. Koszt dostępu naczyniowego w leczeniu nerkozastępczym wyceniono na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*. W tym celu konieczne było wskazanie rodzaju dostępu naczyniowego stosowanego przez chorych. Zgodnie z raportem *Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek*, w Polsce większość chorych (71%) dializowanych jest z dostępem naczyniowym w formie przetoki. Ze względu na brak danych dotyczących innych rodzajów stosowanych dostępu naczyniowych, w niniejszej analizie założono równy rozkład pomiędzy pozostałymi metodami dostępu naczyniowego: użycie protezy naczyniowej (9,7%), cewnik tunelowany (9,7%), cewnik nietunelizowany (9,7%). Średni koszt jednostkowy oraz łączny przeciętny koszt dostępu naczyniowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62.
Koszt dostępu naczyniowego w leczeniu nerkozastępczym – dializa otrzewnowa (PLN)

Kod grupy	Świadczenie	Koszt świadczenia (PLN)	Odsetek chorych stosujących	Średni koszt świadczenia (PLN)
Dializa otrzewnowa				
5.51.01.0015052	Dostęp w leczeniu nerkozastępczym	2 835,00	100,00%	2 835,00

Dializę otrzewnową przeprowadza się techniką przerywaną bądź ciągłą (łączny czas bez płynu dializacyjnego w jamie otrzewnowej wynosi mniej niż 2-4 godziny w ciągu doby). W analizie założono, że dializa otrzewnowa jest stosowana u pacjentów codziennie. Jednostkowy koszt dializoterapii oszacowano na podstawie *Zarządzenia świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie*. Uwzględniając koszt jednorazowy dializy otrzewnowej oraz częstotliwość ich

stosowania oszacowano roczny koszt dializoterapii otrzewnowej, który przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63.
Roczny koszt dializoterapii otrzewnowej (PLN)

Kod produktu	Świadczenie	Koszt świadczenia (PLN)	Częstotliwość stosowania	Średni roczny koszt świadczenia (PLN)
5.10.00.0000051	Dializa otrzewnowa	228,36	Codziennie	83 408,49

Ze względu na długotrwałe stosowanie dializoterapii otrzewnowej, u części chorych mogą wystąpić powikłania związane z dializami otrzewnowymi. Przyjęto, że leczenie powikłań związanych ze stosowaniem dializ otrzewnowych będzie rozliczane w ramach świadczenia 5.51.01.0011081 *Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17 r.ż.* [Zarządzenia leczenie szpitalne]. Założono, że w przypadku wystąpienia u chorego powikłań związanych z leczeniem nerkozastępczym, koszt ten będzie naliczany raz w roku, w którym wystąpiły powikłania.

Tabela 64.
Roczny koszt leczenia powikłań dializoterapii otrzewnowej (PLN)

Kod produktu	Świadczenie	Średni roczny koszt świadczenia (PLN)
5.51.01.0011081	Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17 r.ż.	3 425,00

Podsumowanie kosztów dializy otrzewnowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65.
Podsumowanie kosztów dializy otrzewnowej (PLN)

Rodzaj kosztu	Jednorazowy koszt świadczenia – pers. NFZ/wspólna	Liczba dializ otrzewnowych wykonanych na cykl	Liczba dializ otrzewnowych wykonanych w ciągu roku	Roczny koszt świadczenia – pers. NFZ/wspólna
Koszt dostępu naczyniowego	7,76	28	365	2 835,00
Koszt dializy otrzewnowej	228,36			83 408,49
Koszt leczenia powikłań dializoterapii	9,38			3 425,00

Na podstawie odpowiedzi uzyskanych w ramach *Ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicystów* określono, iż u [REDAKTED]

W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie minimalnej oraz maksymalnej wartości odsetkach chorych, u których wykonuje się hemodializę oraz dializę otrzewnową. Uwzględniając powyższe dane oszacowano koszt schyłkowej niewydolności narządów przypadający na 1 chorego na cykl, wynosi on [redacted] [redacted] zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej. Koszt ten naliczany jest chorym znajdującym się w stanie schyłkowej niewydolności narządów bez względu na rodzaj uzyskanej przez nich odpowiedzi hematologicznej.

8.9. Koszty zużycia zasobów opieki zdrowotnej

Do grupy kosztów wchodzących w skład wyceny zużycia zasobów opieki zdrowotnej zaliczono następujące świadczenia: [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

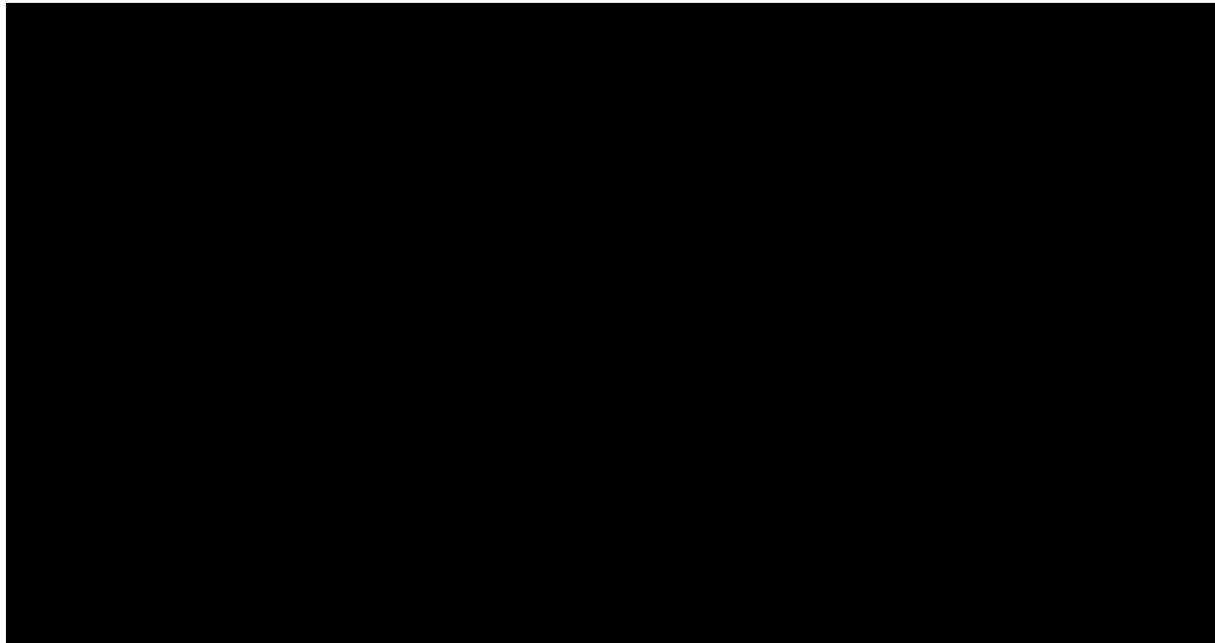
[redacted]

[redacted]

Częstość oraz odsetek chorych stosujących dane świadczenie określono na podstawie danych pochodzących z brytyjskiego panelu eksperckiego [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66.

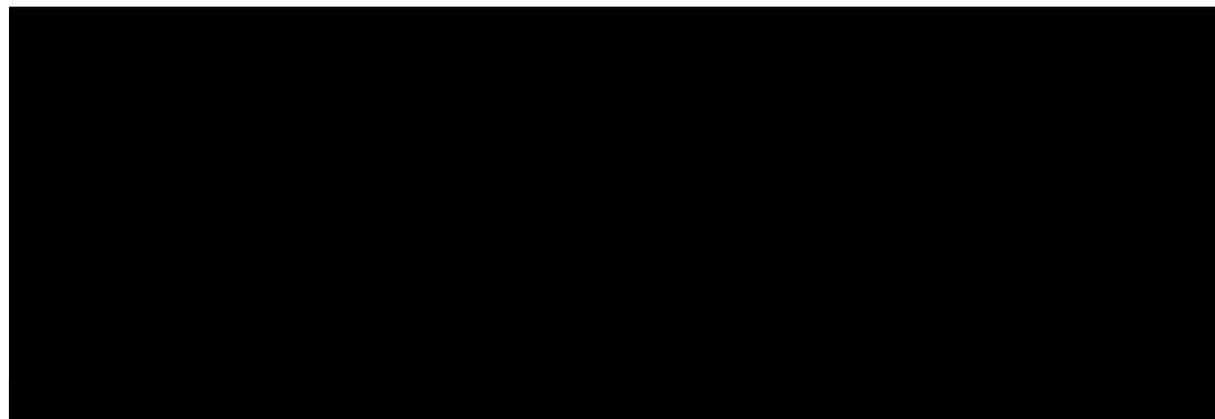
Częstość oraz odsetek chorych stosujących poszczególne świadczenia wchodzące w skład zużycia zasobów opieki zdrowotnej



Podsumowanie kosztów zużycia zasobów opieki zdrowotnej przedstawia poniższa tabela.

Tabela 67.

Podsumowanie kosztów zużycia zasobów opieki zdrowotnej (PLN)



Koszty w perspektywie płatnika publicznego są tożsame z kosztami w perspektywie wspólnej. Chorym znajdującym się w stanie On Tx, 2L Tx lub End-stage organ failure naliczany jest koszt bez względu na rodzaj uzyskanej odpowiedzi hematologicznej. Natomiast w przypadku chorych w stanie Off Tx/FDT koszt naliczany jest wyłącznie chorym z całkowitą bądź bardzo dobrą częściową odpowiedzią hematologiczną na leczenie, gdyż chorzy z częściową lub brakiem odpowiedzi hematologicznej ze stanu On Tx trafiają bezpośrednio do stanu 2L Tx z pominięciem stanu Off Tx/FDT.

8.10. Koszt leczenia paliatywnego

W analizie założono, iż chorzy w ramach leczenia paliatywnego otrzymywać będą opiekę terminalną związaną z zaawansowanym stanem choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej oraz hospicyjnej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem opieka paliatywna i hospicyjna*. Na podstawie odpowiedzi uzyskanych w ramach *Ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicystów* określono, iż średni czas hospitalizacji w hospicjum stacjonarnym oraz domowym wynosi odpowiednio [REDACTED]. Odsetek chorych przebywających w hospicjum stacjonarnym wynosi [REDACTED], natomiast odsetek chorych przebywających w hospicjum domowym [REDACTED]. Wycenę punktową świadczeń w hospicjum stacjonarnym oraz domowym oszacowano w oparciu o *Informator o umowach NFZ 2022*, zgodnie z którym koszt *Świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* wynosi 69,02 PLN za 1 punkt. Z kolei koszt *Świadczeń w hospicjum domowym* wynosi 67,60 PLN za 1 punkt. Koszt *Świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* jest zróżnicowany ze względu na sposób żywienia chorych. Zatem ostatecznie w analizie jako dzienny koszt *Świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* uznano średnią z 3 świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo. Szczegóły dotyczące wyceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 68.
Szczegóły dotyczące wyceny kosztu leczenia paliatywnego

Nazwa zakresu świadczeń	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa / waga punktowa produktu rozliczeniowego	Cena produktu rozliczeniowego (osobodzień)	Średnia cena produktu rozliczeniowego (osobodzień)	Źródło
świadczenia w hospicjum domowym	osobodzień w hospicjum domowym	1,00	67,60	67,60	<i>Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Informator o umowach NFZ 2022</i>
świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	6,10	421,03	548,73	

Nazwa zakresu świadczeń	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa / waga punktowa produktu rozliczeniowego	Cena produktu rozliczeniowego (osobdzień)	Średnia cena produktu rozliczeniowego (osobdzień)	Źródło
	osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo	7,95	548,73		
	osobdzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	9,80	676,42		

Uwzględniając liczbę dni hospitalizacji chorego oraz udział chorych przebywających w hospicjum stacjonarnym oraz domowym określono, iż łączny koszt opieki terminalnej wynosi [REDACTED]. Koszt ten naliczany jest jednorazowo w przypadku wystąpienia zgonu chorego. W ramach analizy wrażliwość testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie minimalnego oraz maksymalnego wariantu wyceny kosztu leczenia paliatywnego. W wariancie minimalnym na podstawie odpowiedzi uzyskanych w ramach *Ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicystów* przyjęto, iż średni czas hospitalizacji w hospicjum stacjonarnym oraz domowym wynosi odpowiednio [REDACTED], odsetek chorych przebywających w hospicjum stacjonarnym wynosi [REDACTED], natomiast odsetek chorych przebywających w hospicjum domowym [REDACTED]. W przypadku wariantu maksymalnego zgodnie z odpowiedziami uzyskanymi w ramach *Ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicystów* przyjęto, iż średni czas hospitalizacji w hospicjum stacjonarnym oraz domowym wynosi odpowiednio [REDACTED].

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 69.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych	min	0%	W wariacie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.	Wytyczne AOTMiT
		max	5%	W wariacie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 5%	Wytyczne AOTMiT
VAT	8%	n/d		n/d	Ustawa refundacyjna
Marża hurtowa	5%	n/d		n/d	Ustawa refundacyjna
Liczba dni w roku	365,25	n/d		n/d	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	n/d		n/d	Założenie
Początkowy wiek chorych (liczba lat)	63,10	min	53,16	W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy	ANDROMEDA

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		max	73,04	wpływa przyjęcie minimalnego oraz maksymalnego początkowego wieku chorych	
Odsetek mężczyzn (%)	58,00%	min	52,20%	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie minimalnego oraz maksymalnego odsetka mężczyzn	ANDROMEDA
		max	63,80%		
Waga chorego (kg)	73,40	min	56,79	W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie minimalnej oraz maksymalnej wagi chorego	ANDROMEDA
		max	90,01		
Powierzchnia ciała chorego (m ²)	1,84	min	1,59	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie minimalnej oraz maksymalnej powierzchni ciała chorego	ANDROMEDA
		max	2,09		
Próg opłacalności (PLN)	175 926,00	n/d		n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Horyzont czasowy (w latach)	35,00	min	15,00	W wariacie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie 15-letniego horyzontu czasowego	Rozdział 4.
Dawkowanie	Rozdział 8.1.1.	Rozdział 8.1.1.		Rozdział 8.1.1.	Rozdział 8.1.1.
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					

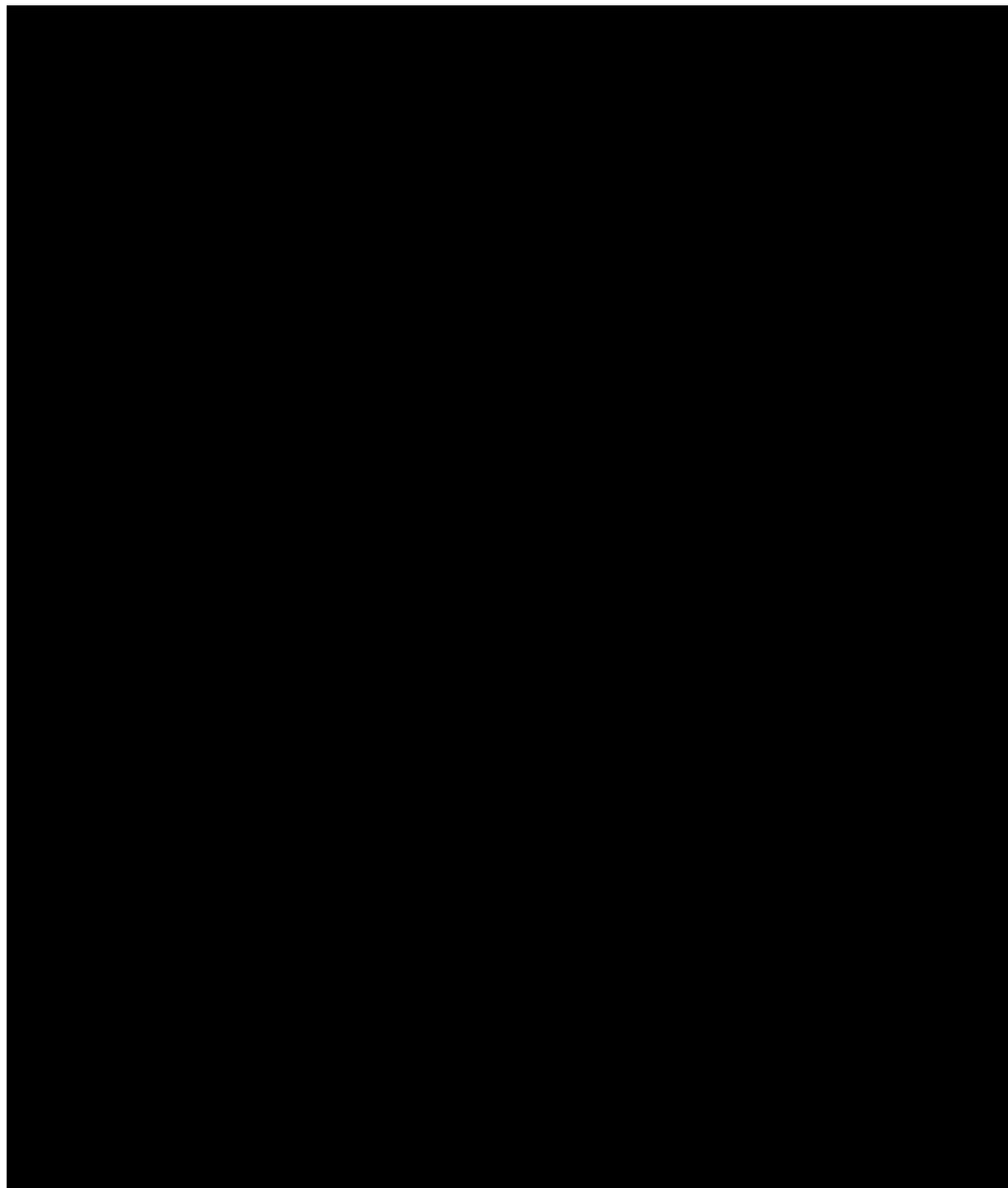
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Obniżka użyteczności wynikająca z wykonania u chorych zabiegu hemodializy	0,100	n/d	n/d	Wyld 2012
Parametry kosztowe				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Uwzględnienie opcji wastage (niepełne zużycie opakowań poszczególnych leków) – pierwsza linia leczenia	Tak	alter	Nie	W ramach analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie opcji wastage	Założenie
Uwzględnienie opcji wastage (niepełne zużycie opakowań poszczególnych leków) – druga linia leczenia	Tak	alter	Nie	W analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie opcji wastage	Założenie

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Wariant oszacowania kosztu leczenia paliatywnego	podstawowy	min	minimalny	W analizie wrażliwości oceniano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie minimalnych i maksymalnych wartości dla parametrów wykorzystanych do oszacowania kosztu paliatywnego	Rozdział 8.10.
		max	maksymalny		

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 70.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości



10. Wyniki analizy

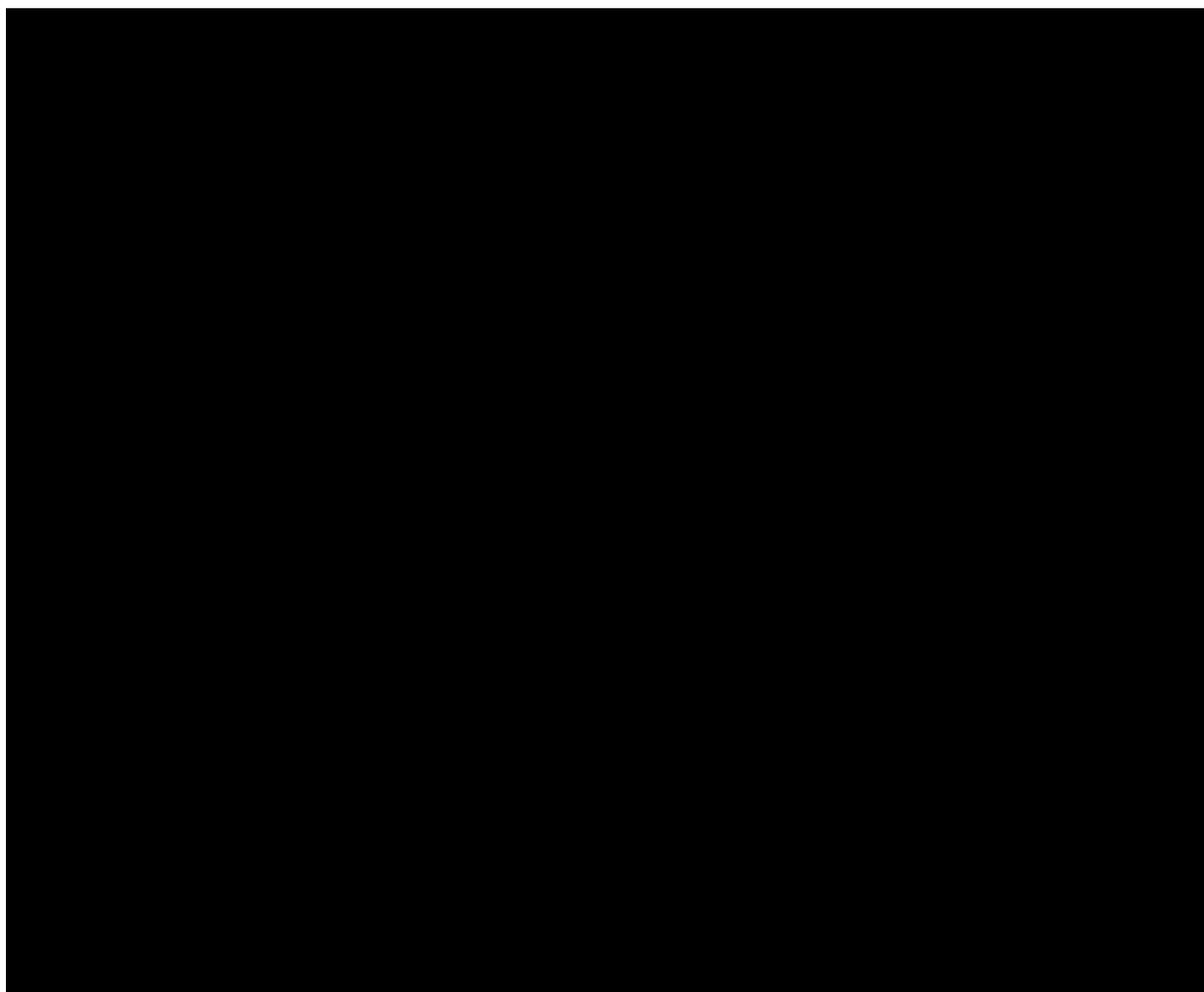
10.1. Analiza kosztów-użyteczności

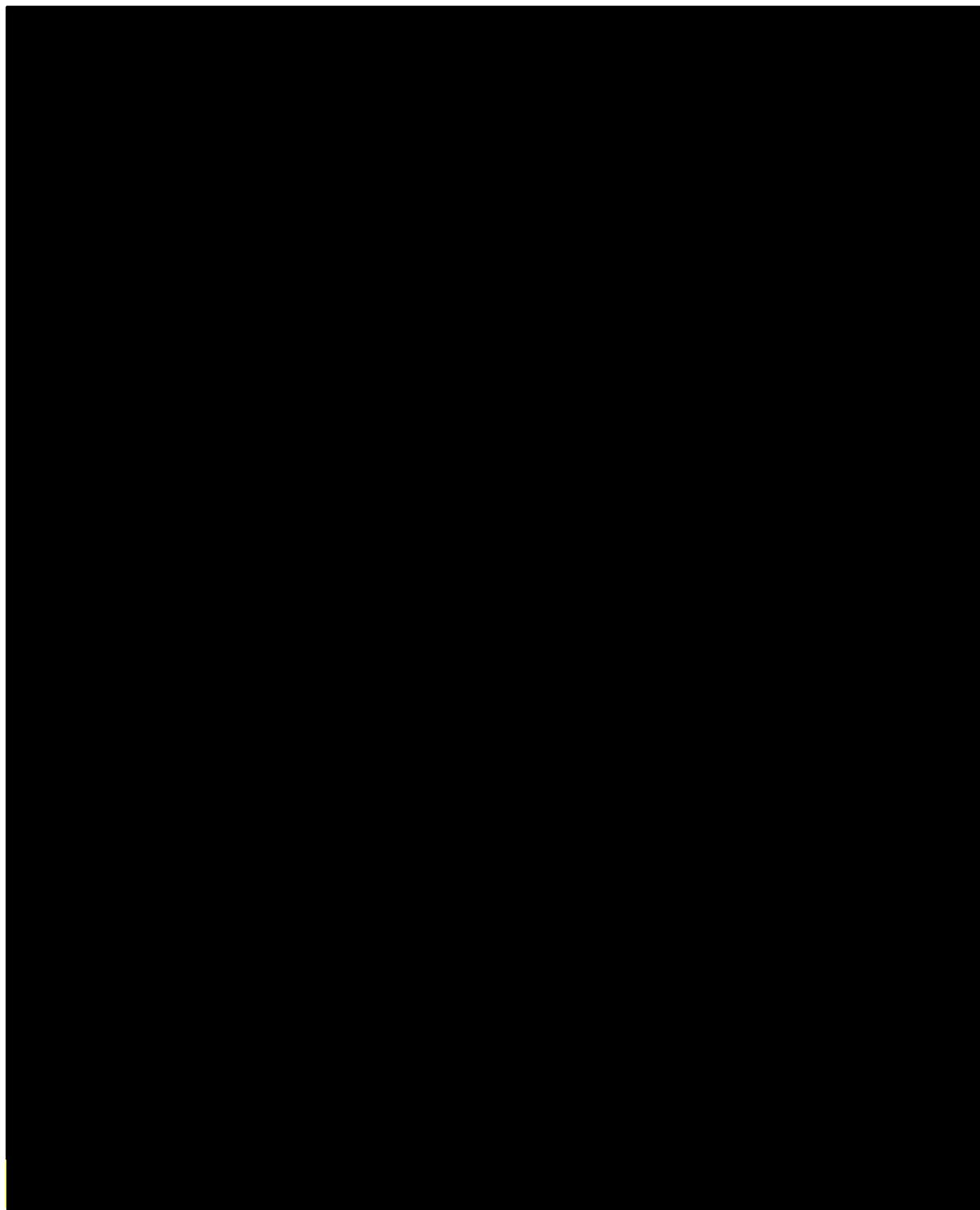
Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariacie z RSS i bez RSS.

Tabela 71.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora





Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 72.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności i cena progowa leku

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta⁴. Parametry te określono w rozdziale 9.

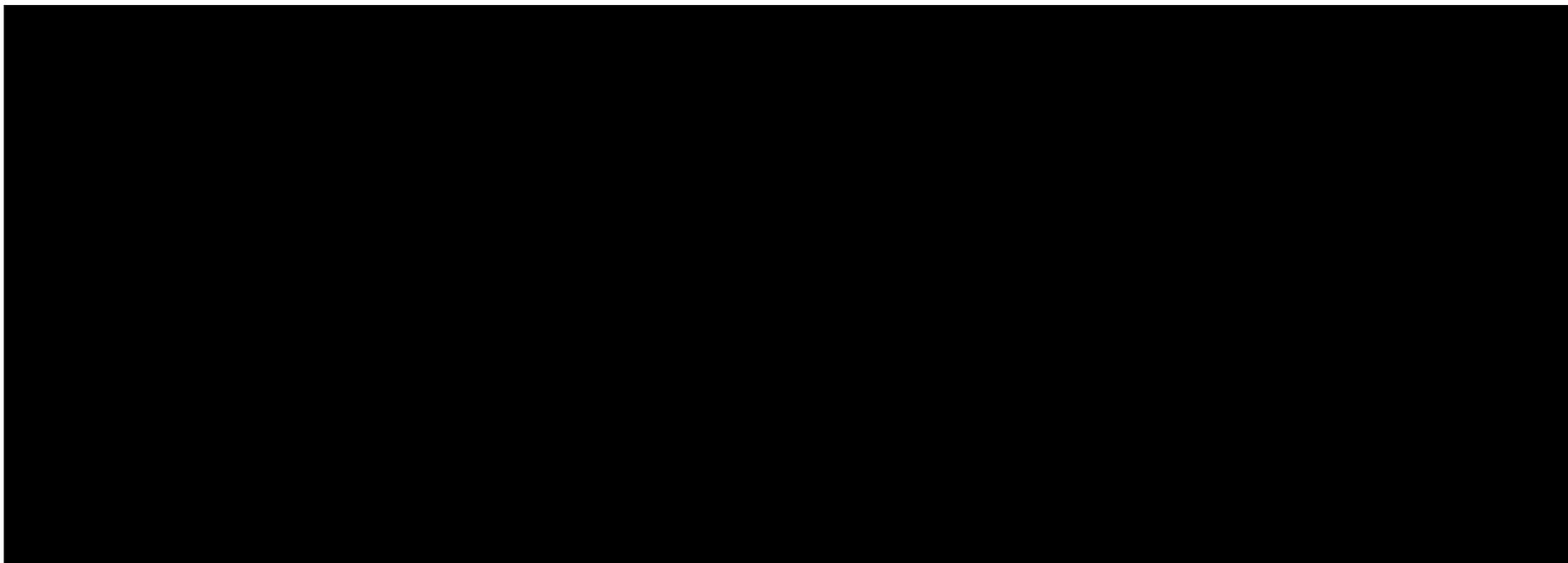
Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 9.

⁴ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

Tabela 73.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem



11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

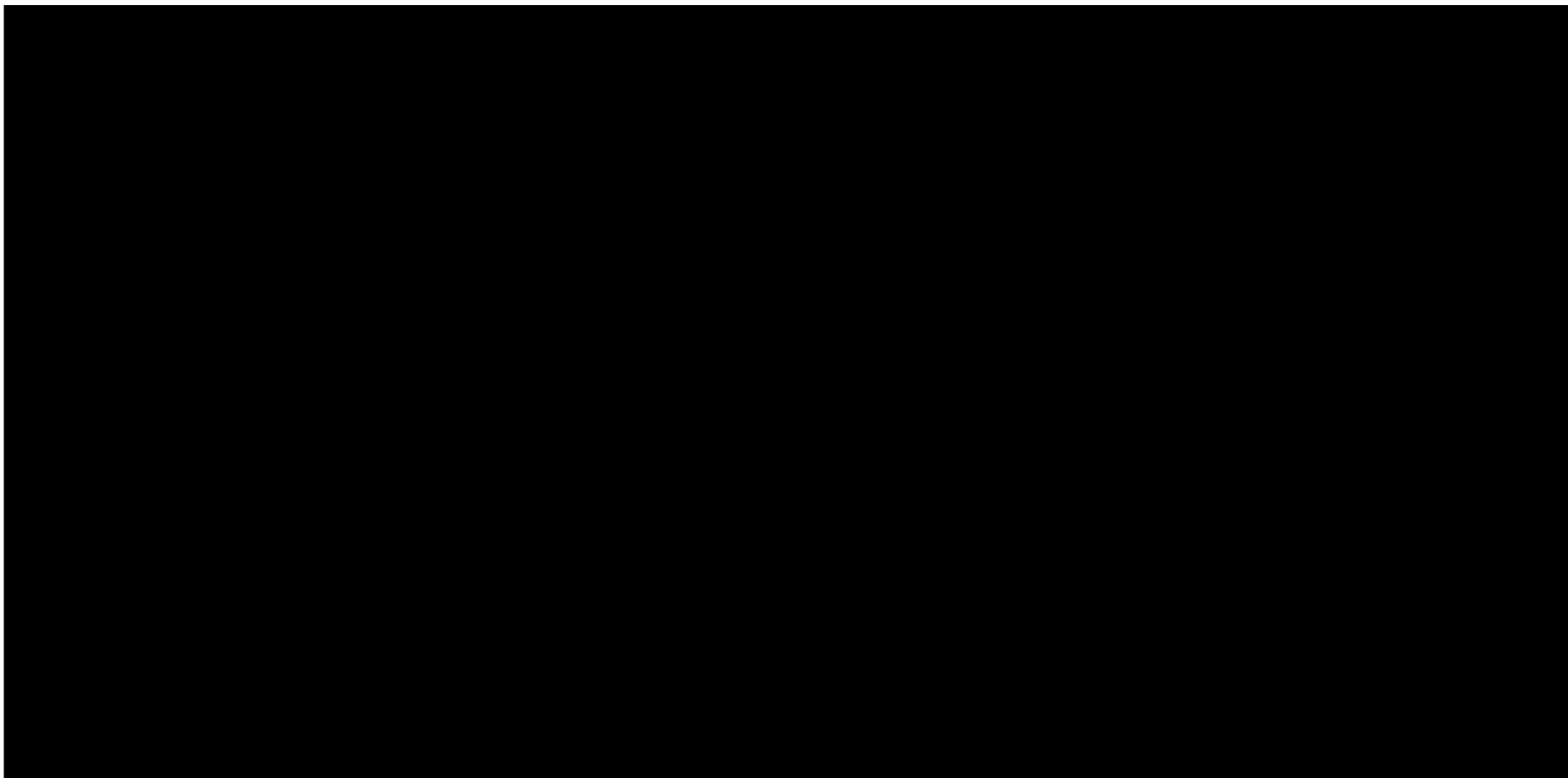
Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9.

11.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 74.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania D+CyBorD vs CyBorD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego



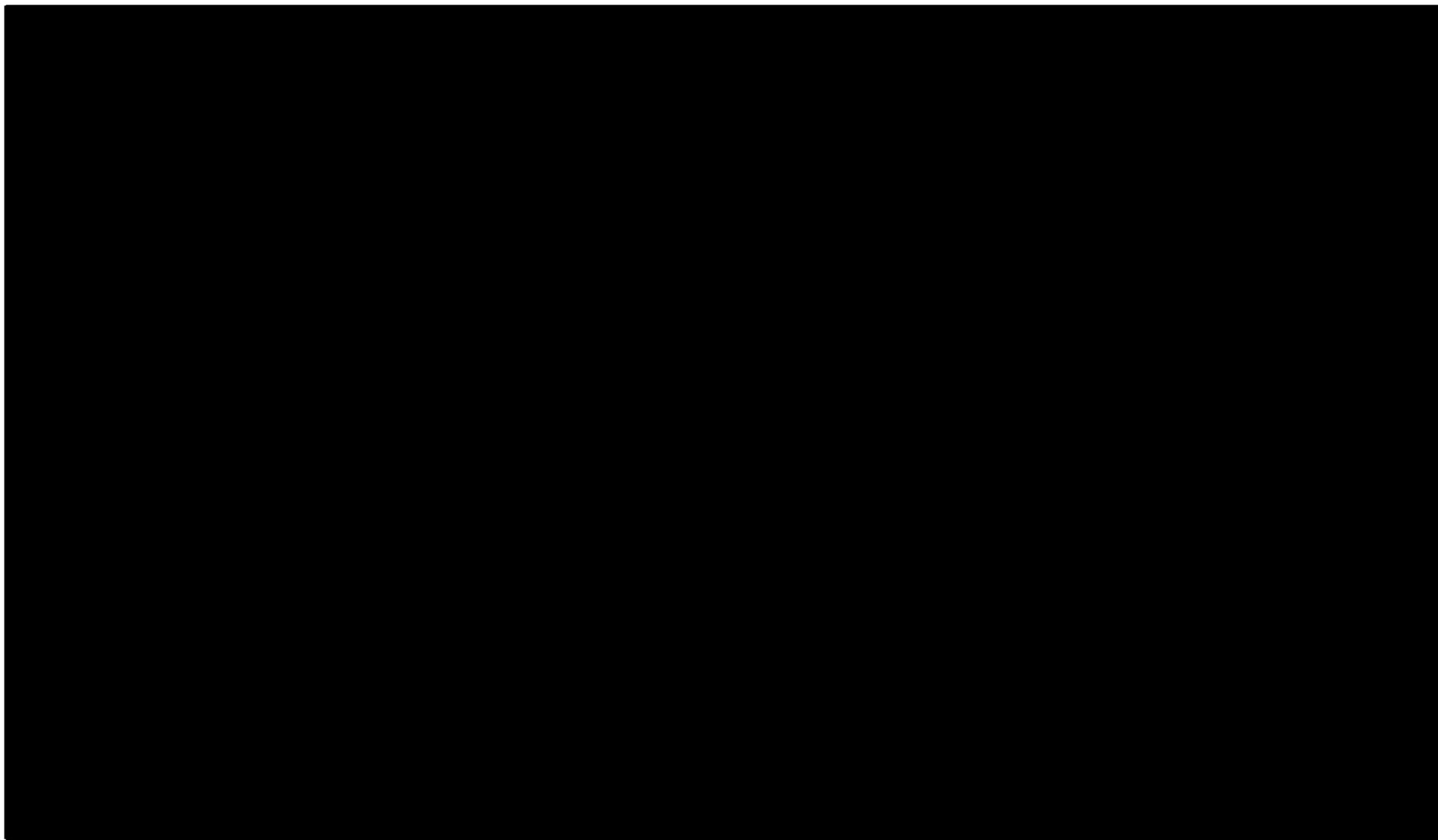
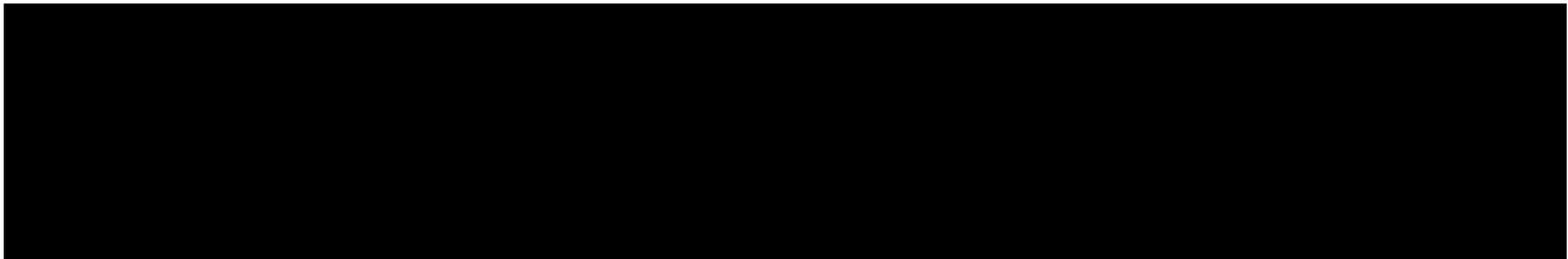
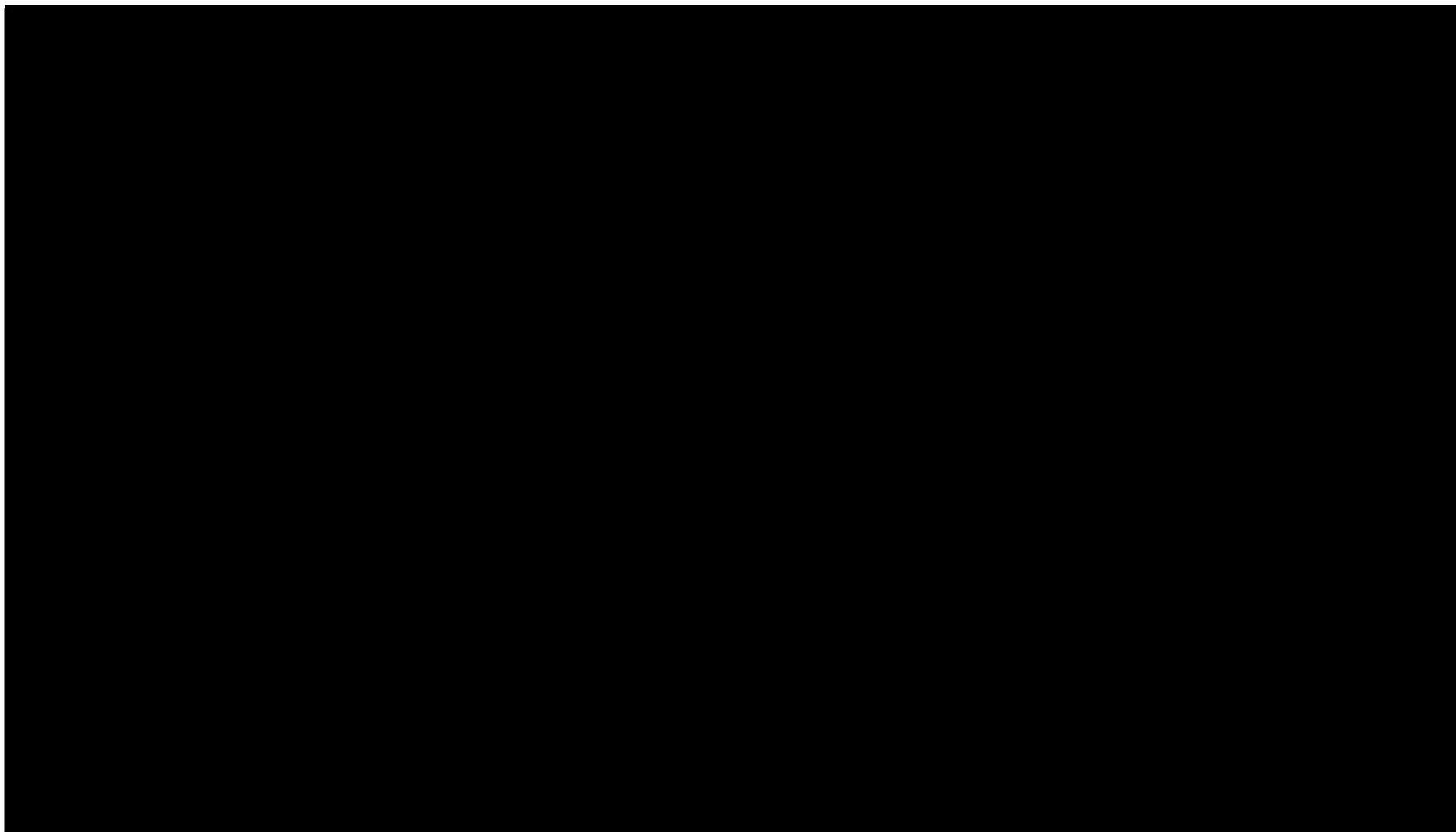




Tabela 75.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania D+CyBorD vs CyBorD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego





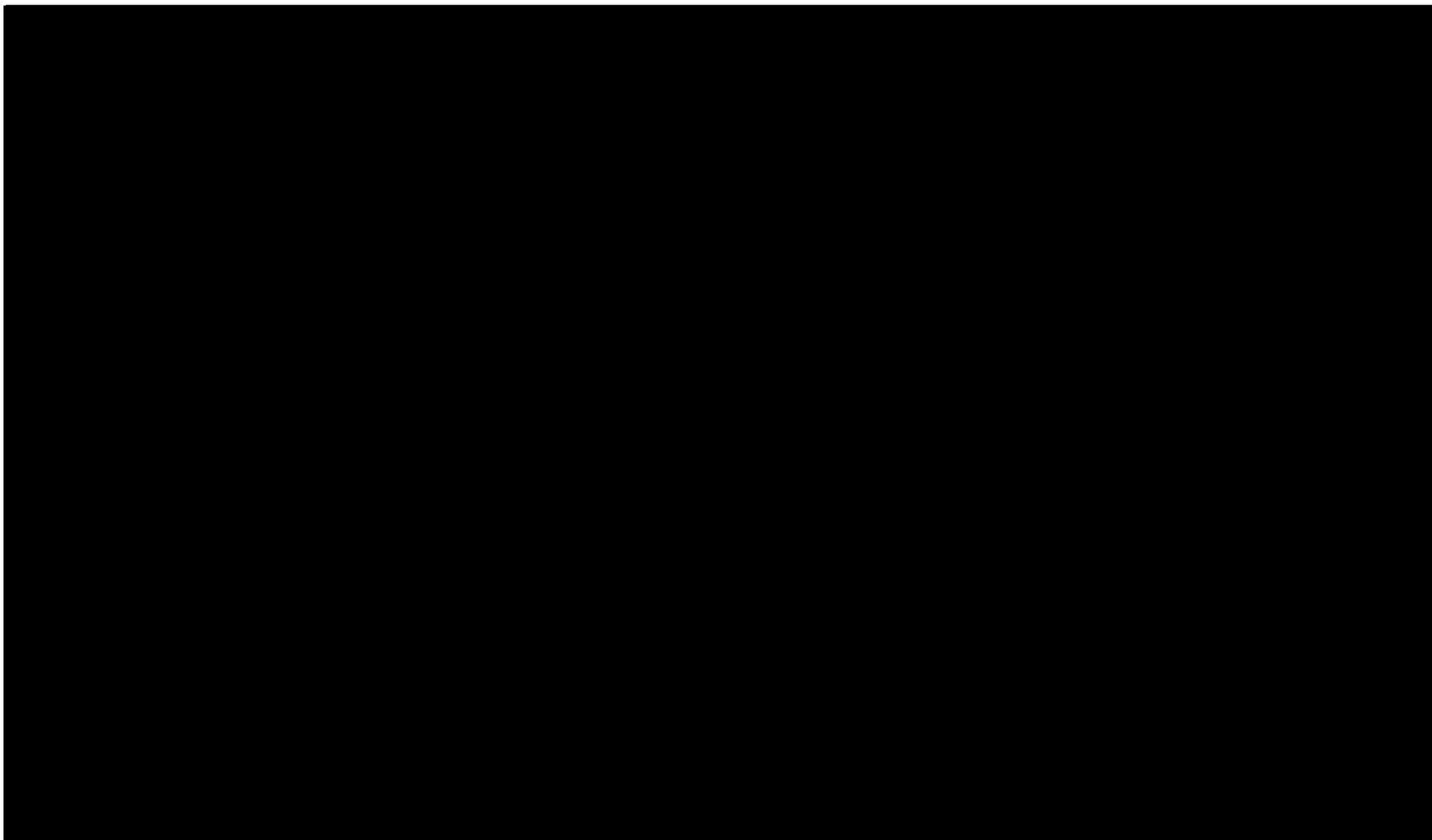
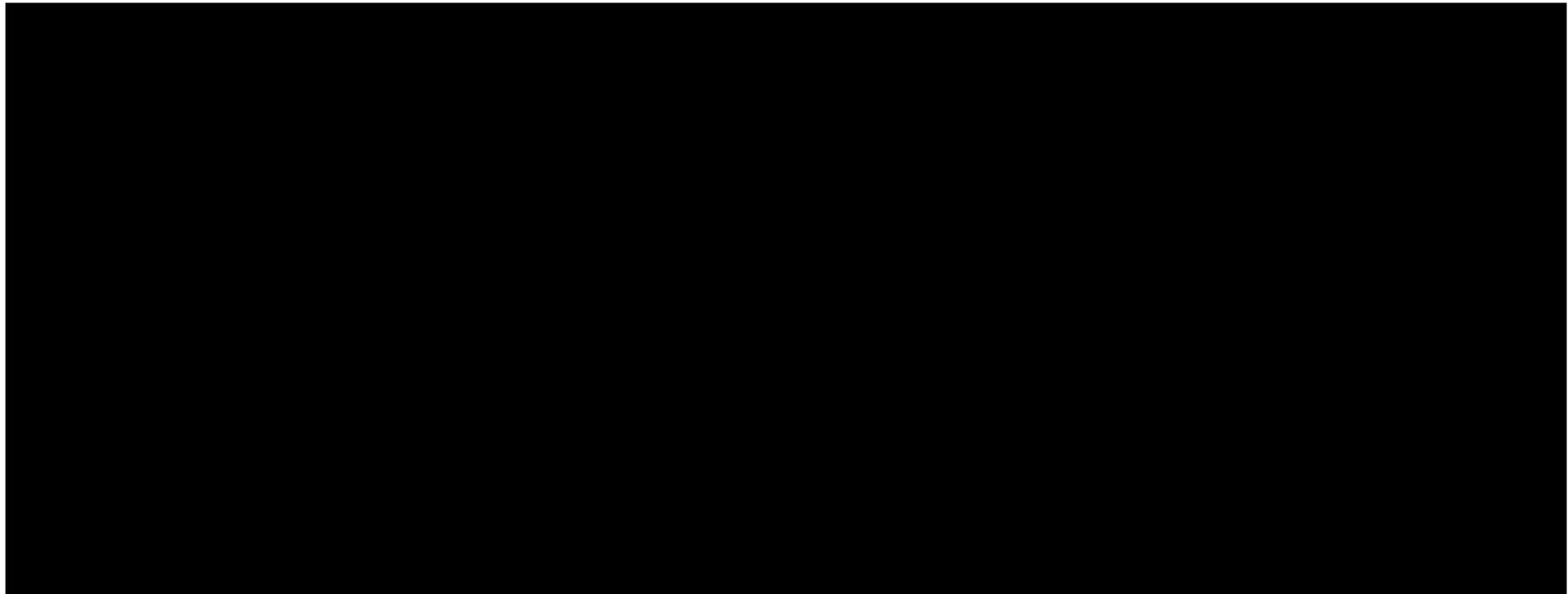
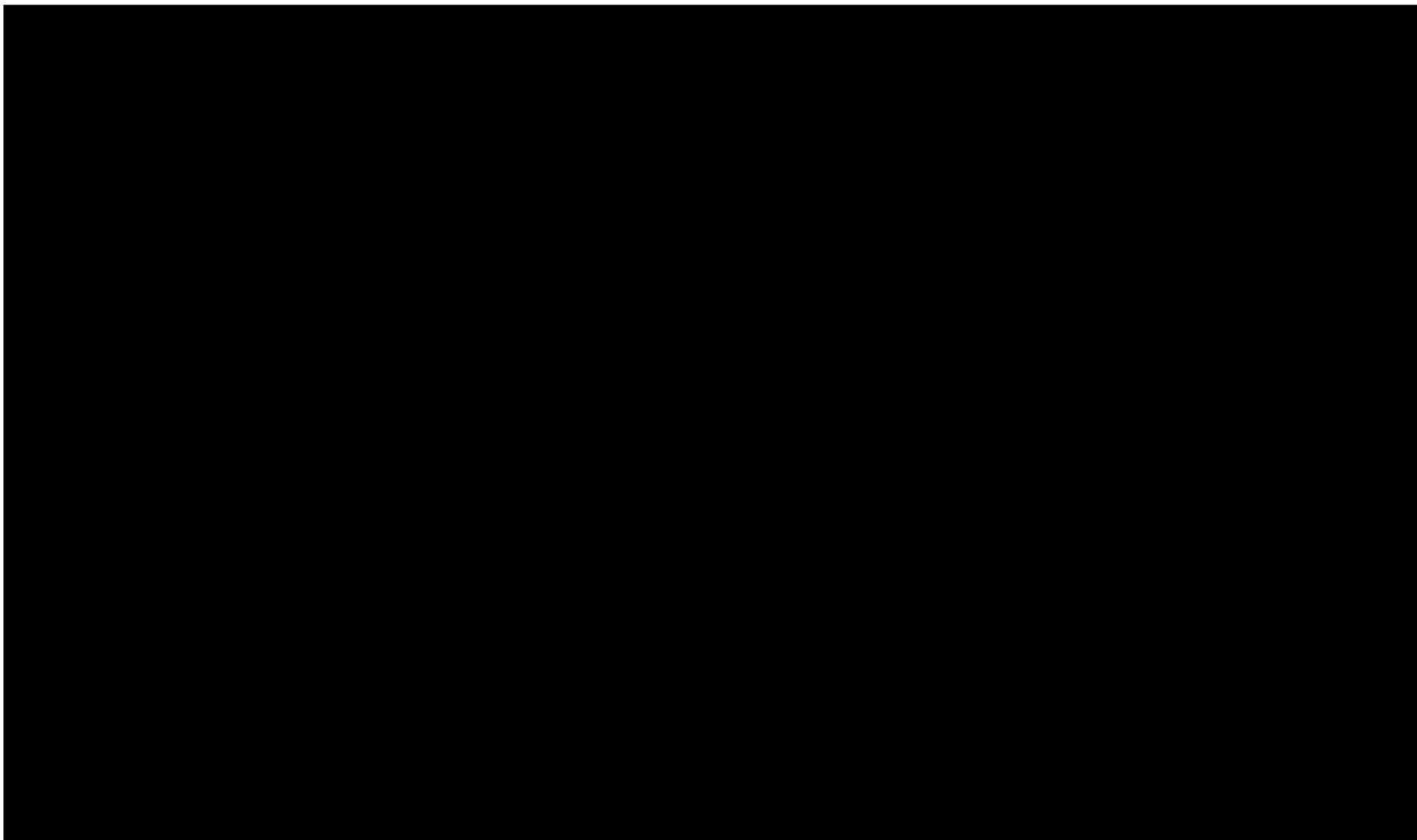




Tabela 76.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania D+CyBorD vs CyBorD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej





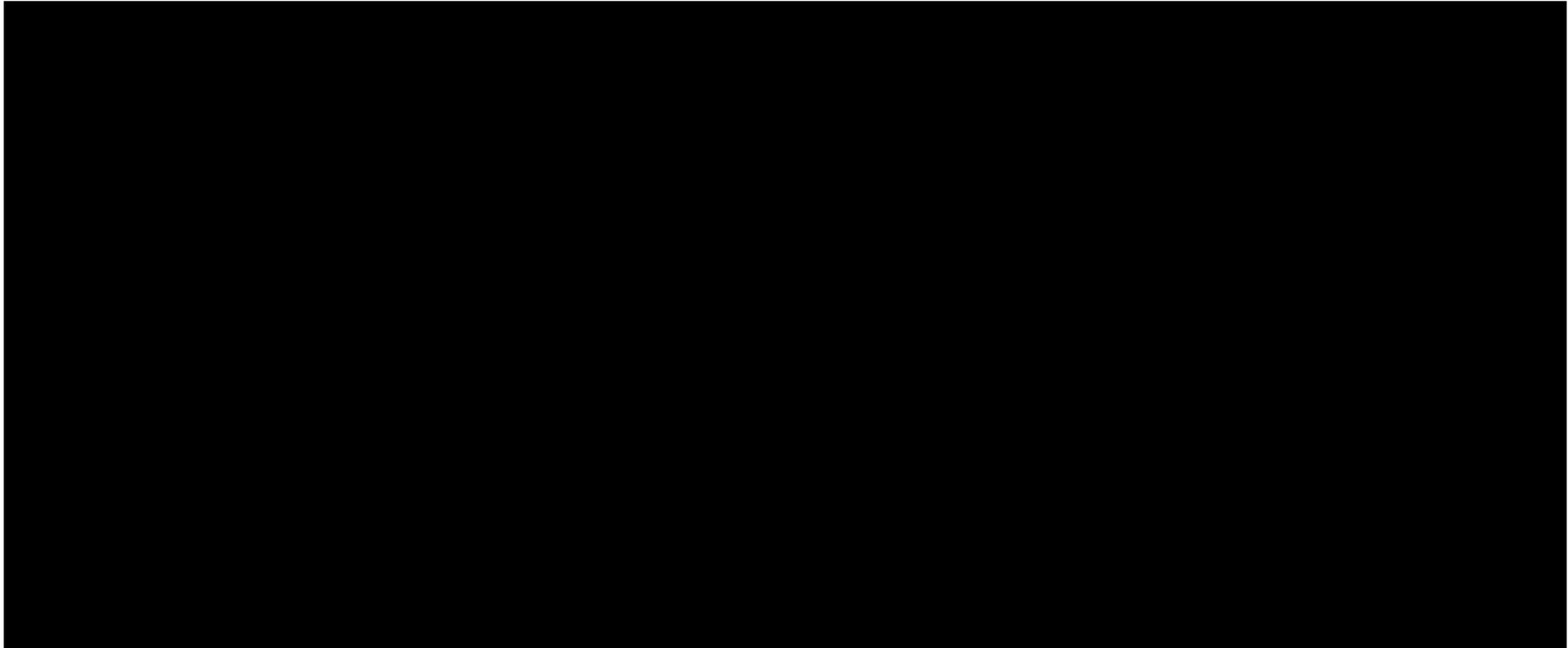
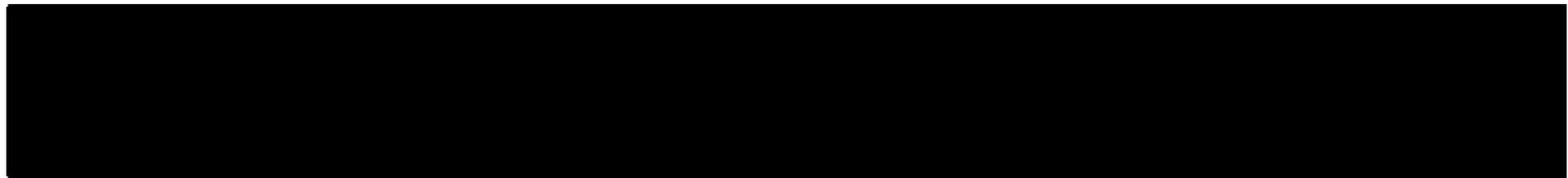
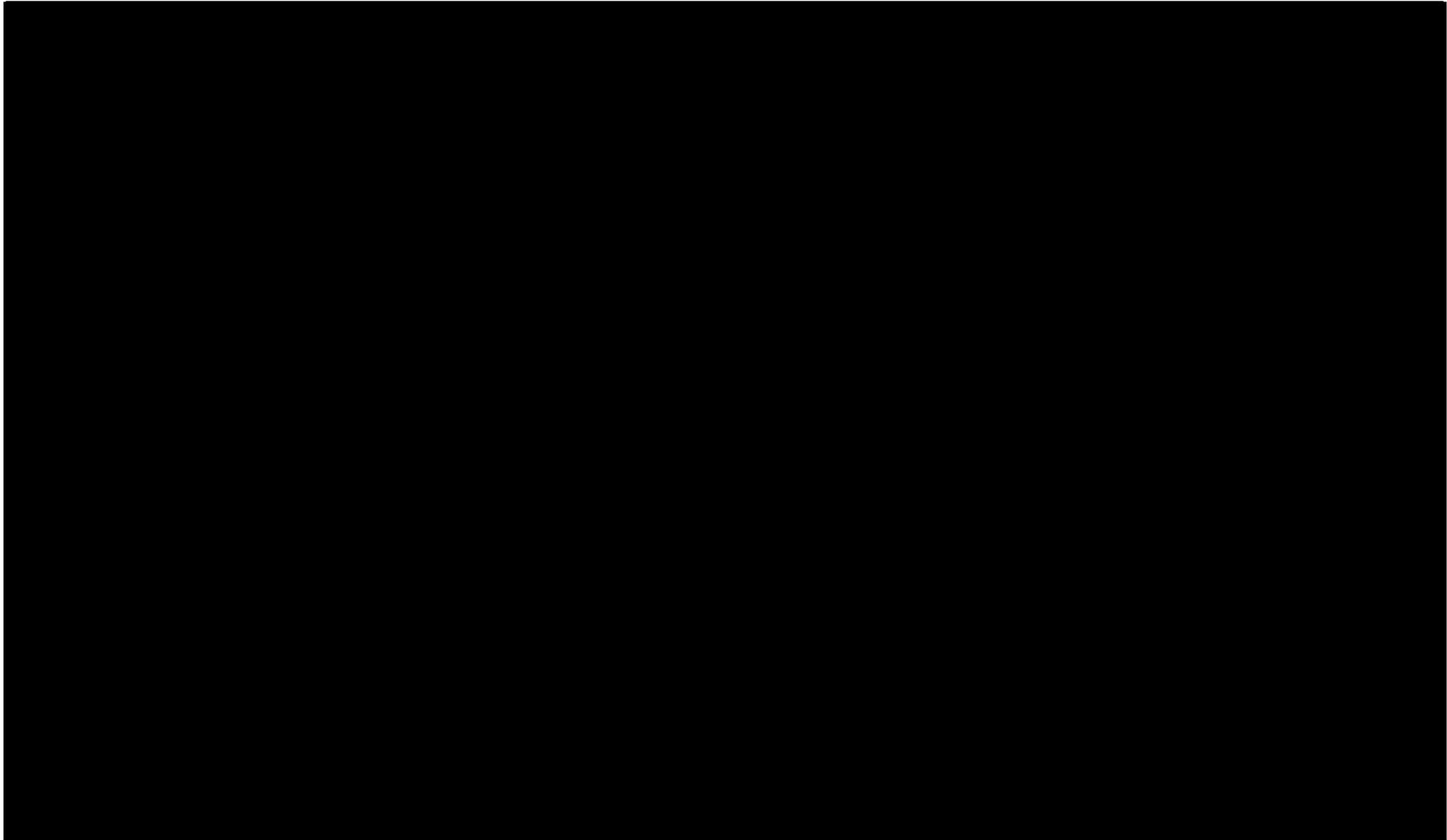
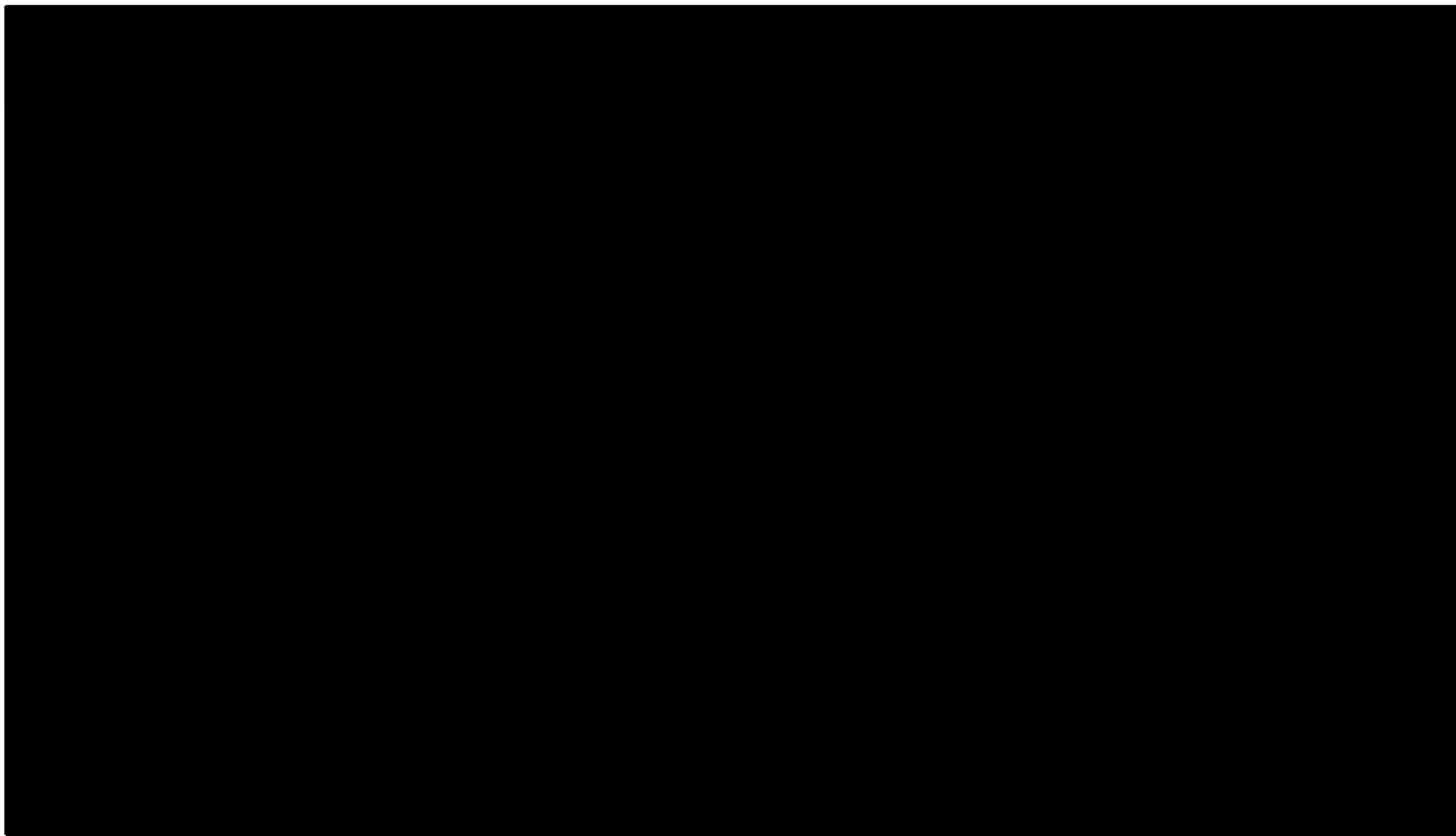


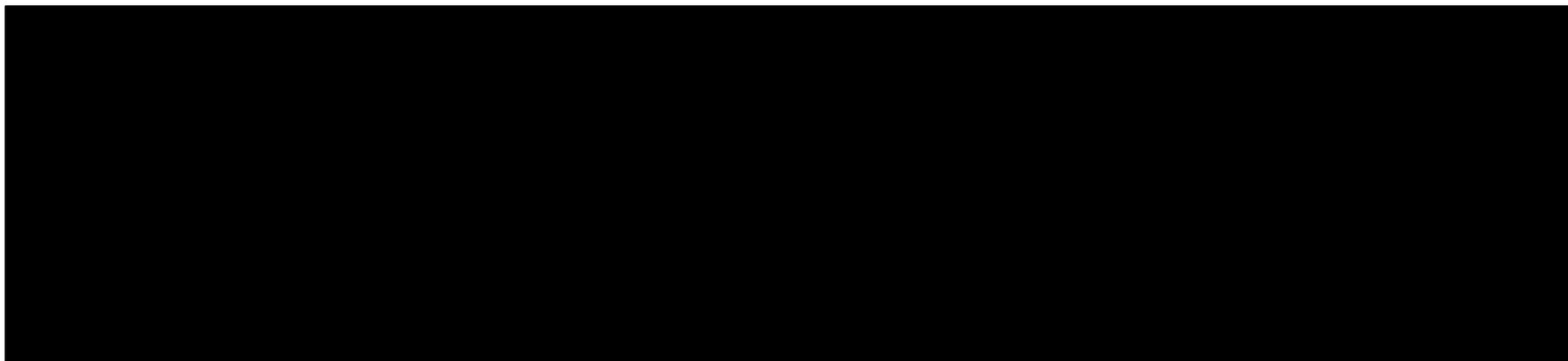
Tabela 77.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania D+CyBorD vs CyBorD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej









Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o [REDACTED].

11.2. Analiza scenariuszy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 78.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania D+CyBorD vs CyBorD – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego

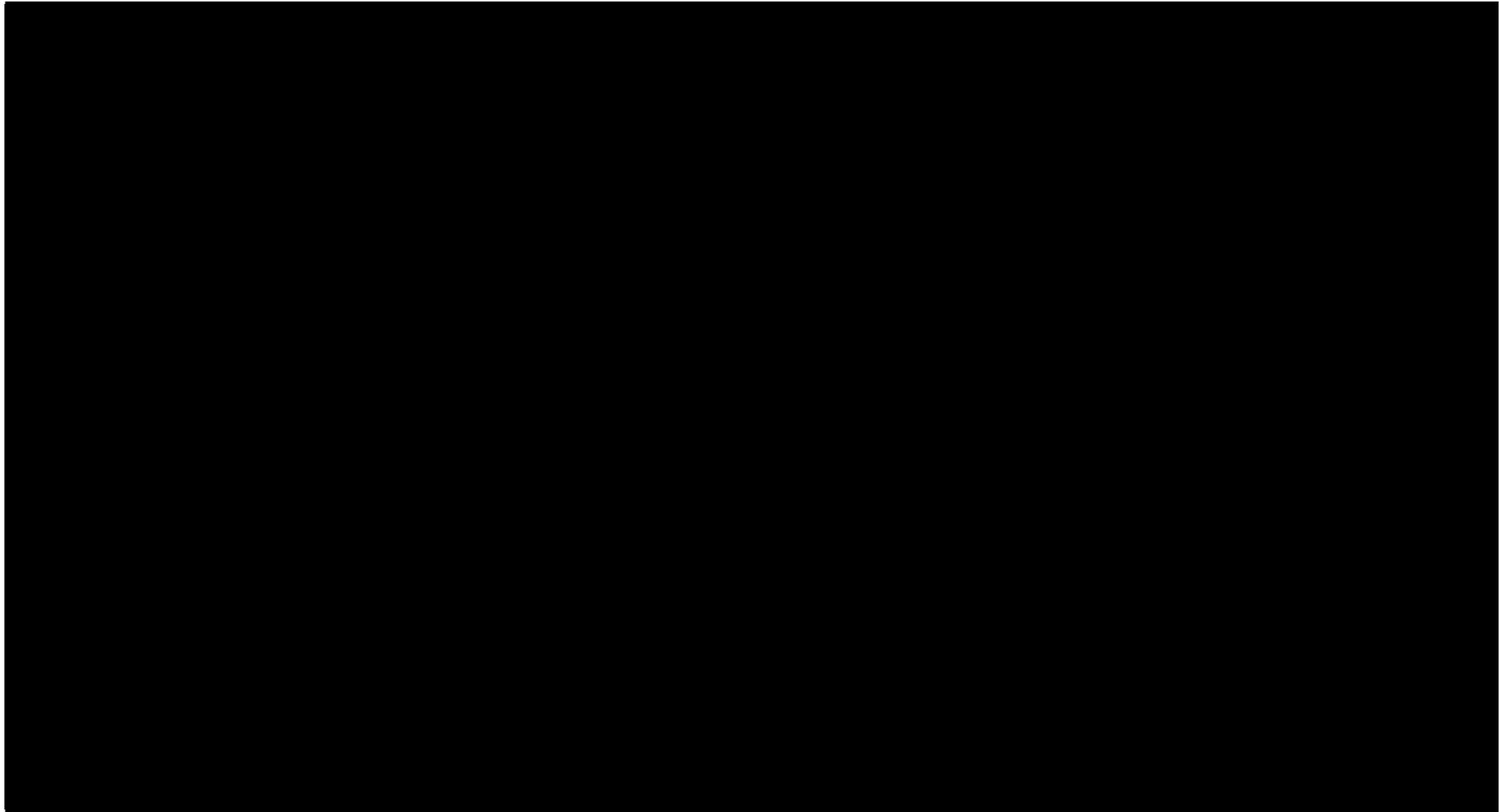
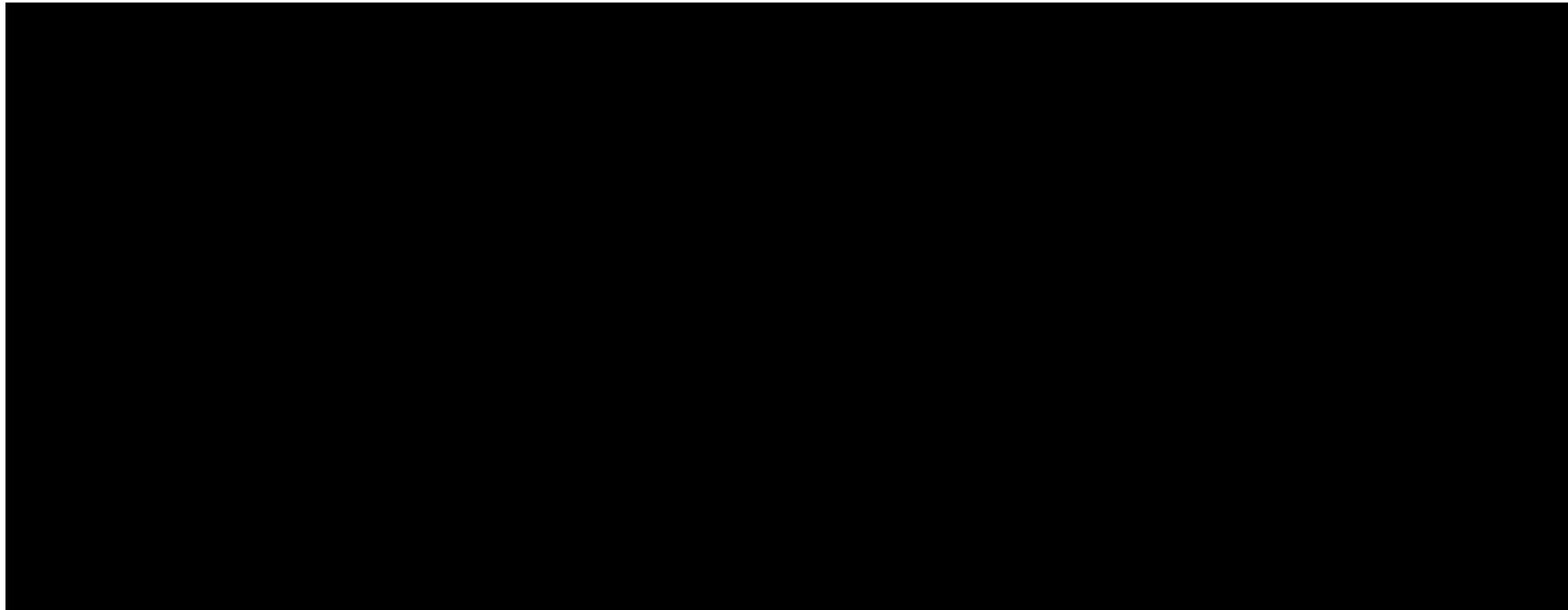




Tabela 79.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania D+CyBorD vs CyBorD – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego



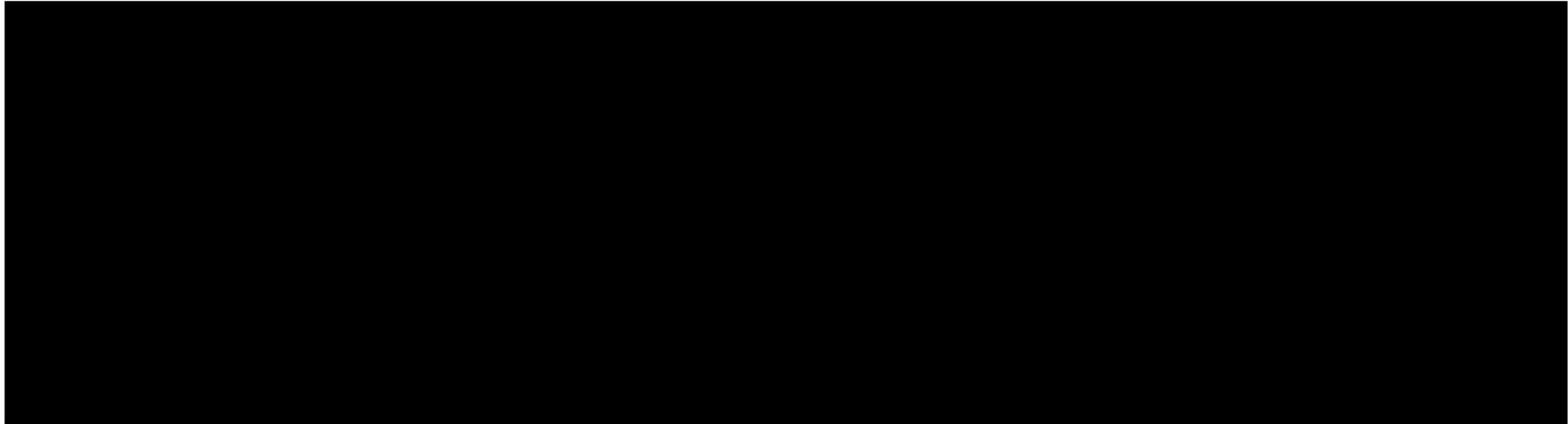
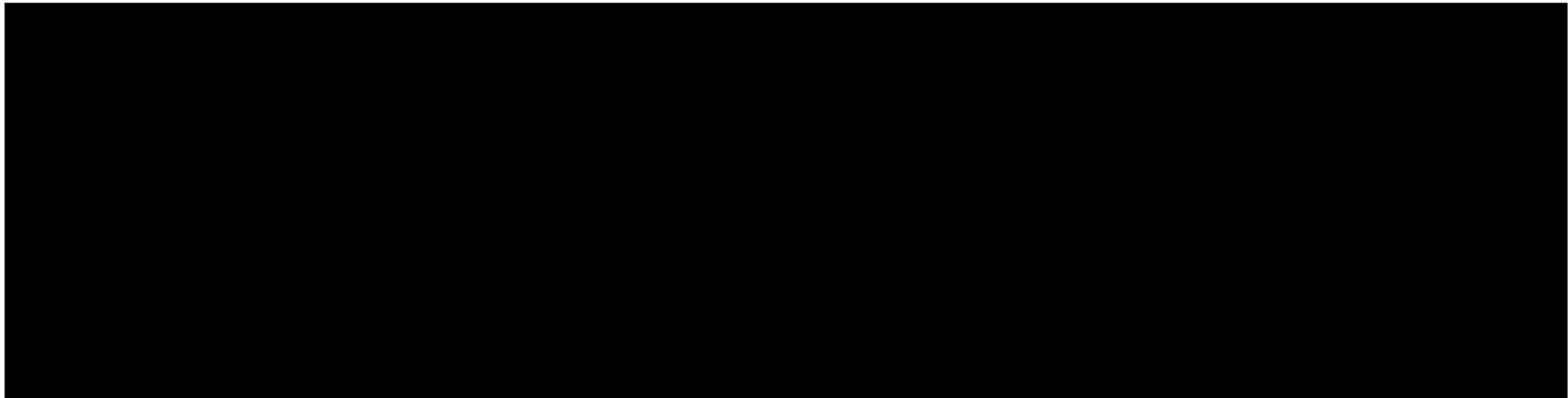


Tabela 80.
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania D+CyBorD vs CyBorD – wersja z RSS w perspektywie wspólnej



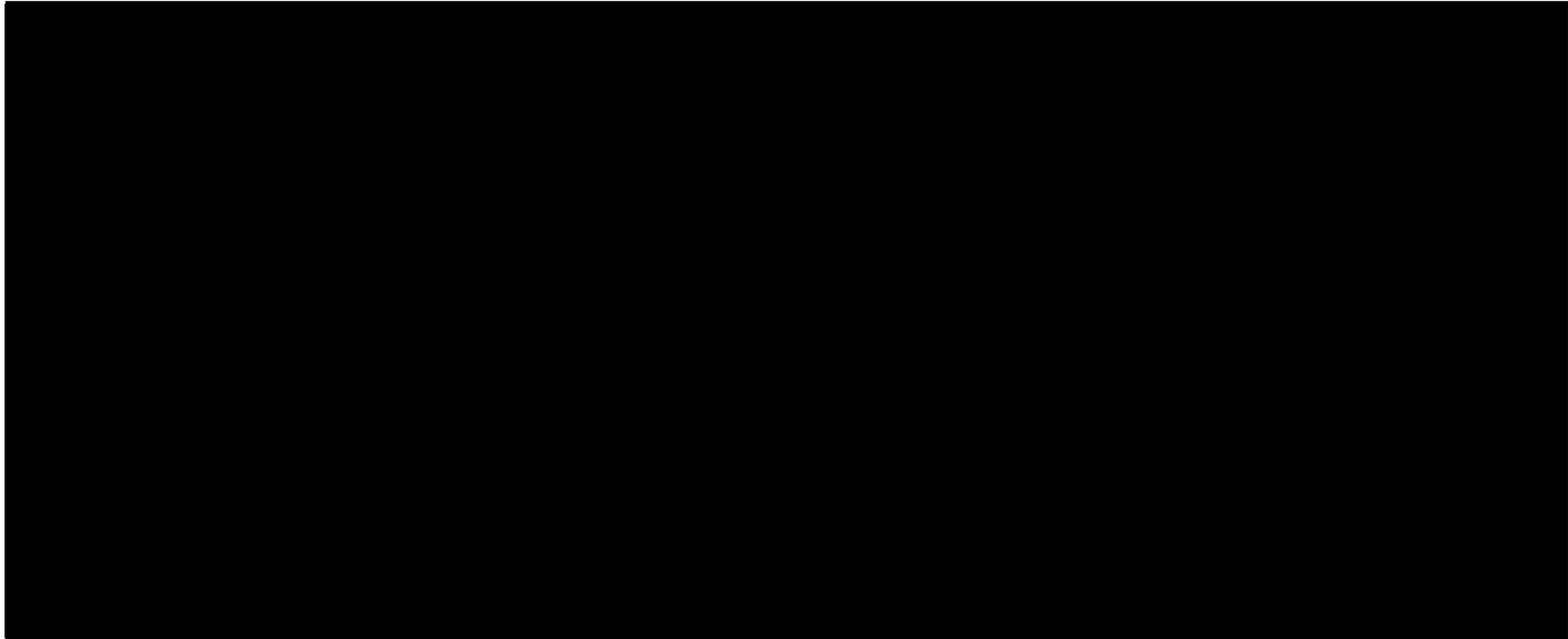
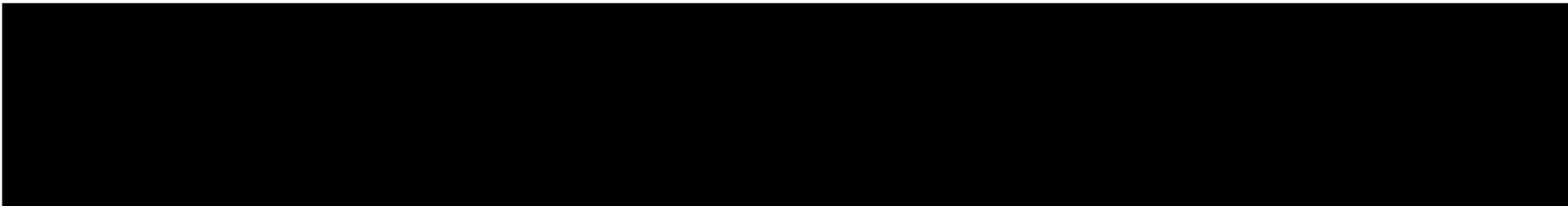
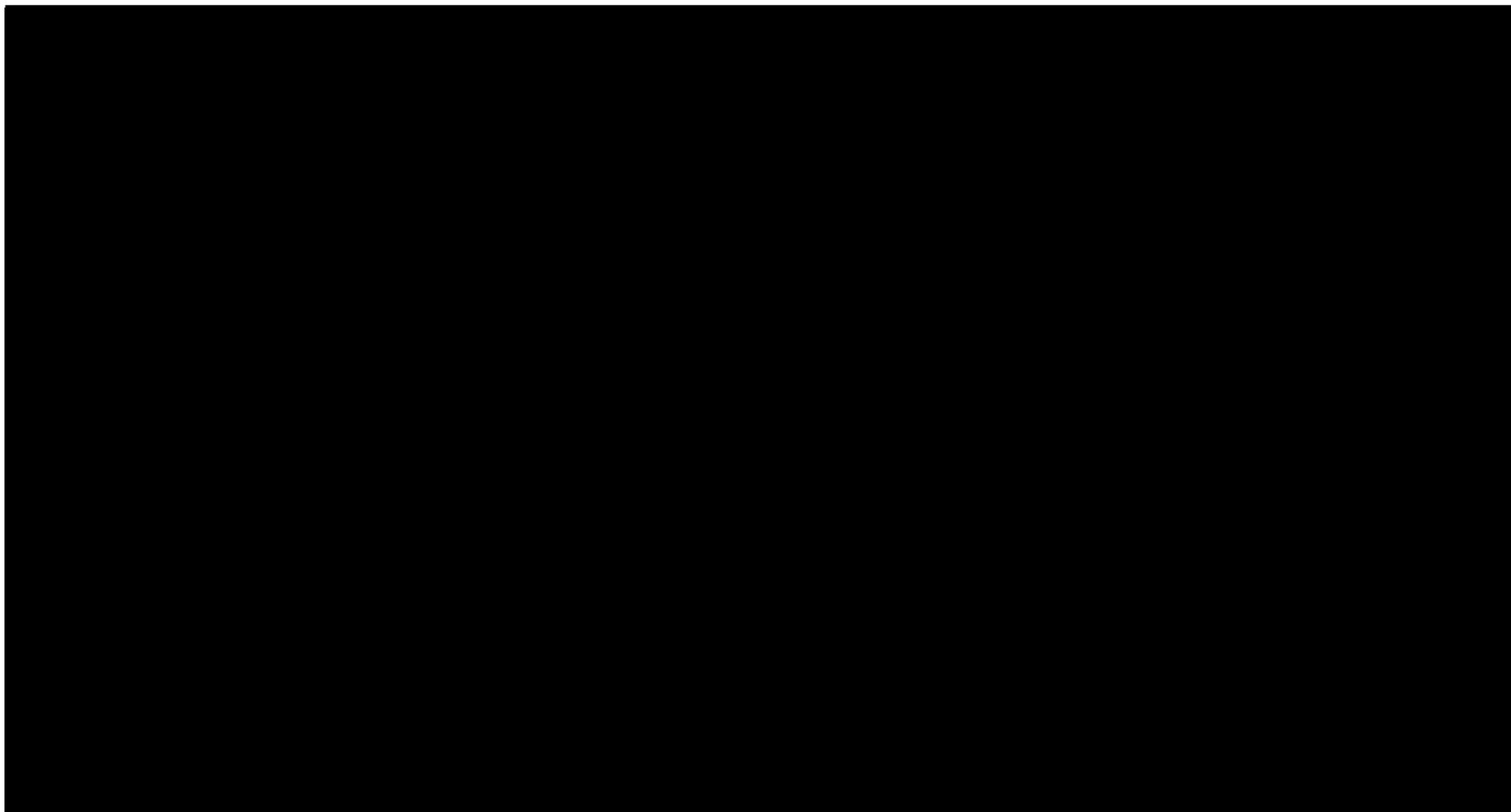


Tabela 81.
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania D+CyBorD vs CyBorD – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej





Wyniki przeprowadzonej analizy scenariuszy wskazują, że w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS największy wpływ na wyniki porównania ocenianych technologii medycznych mają następujące scenariusze:

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku pozostałych wariantów uwzględnionych w analizie scenariuszy wnioskować należy, że [REDACTED]

[REDACTED]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej przede wszystkim parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 82.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

[REDACTED]

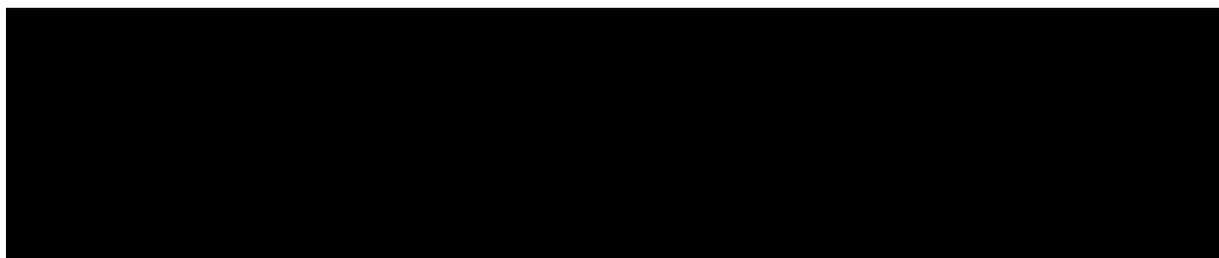
Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały [REDACTED], w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 83.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości



12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

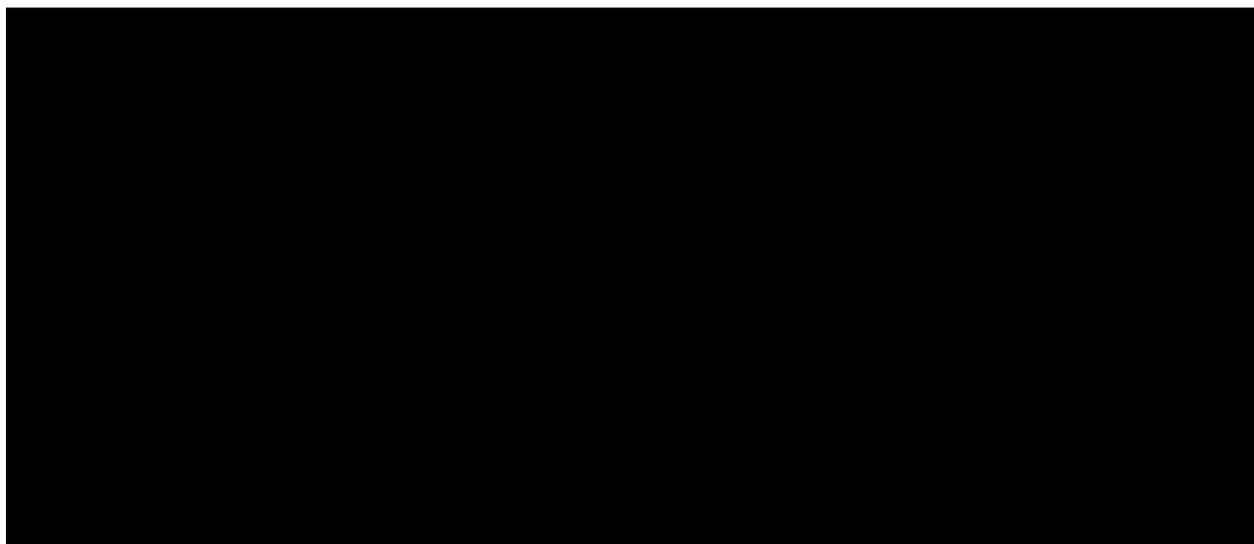
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższym wykresie widać, że

stosowanie schematu leczenia D+CyBorD 



Rysunek 7.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości





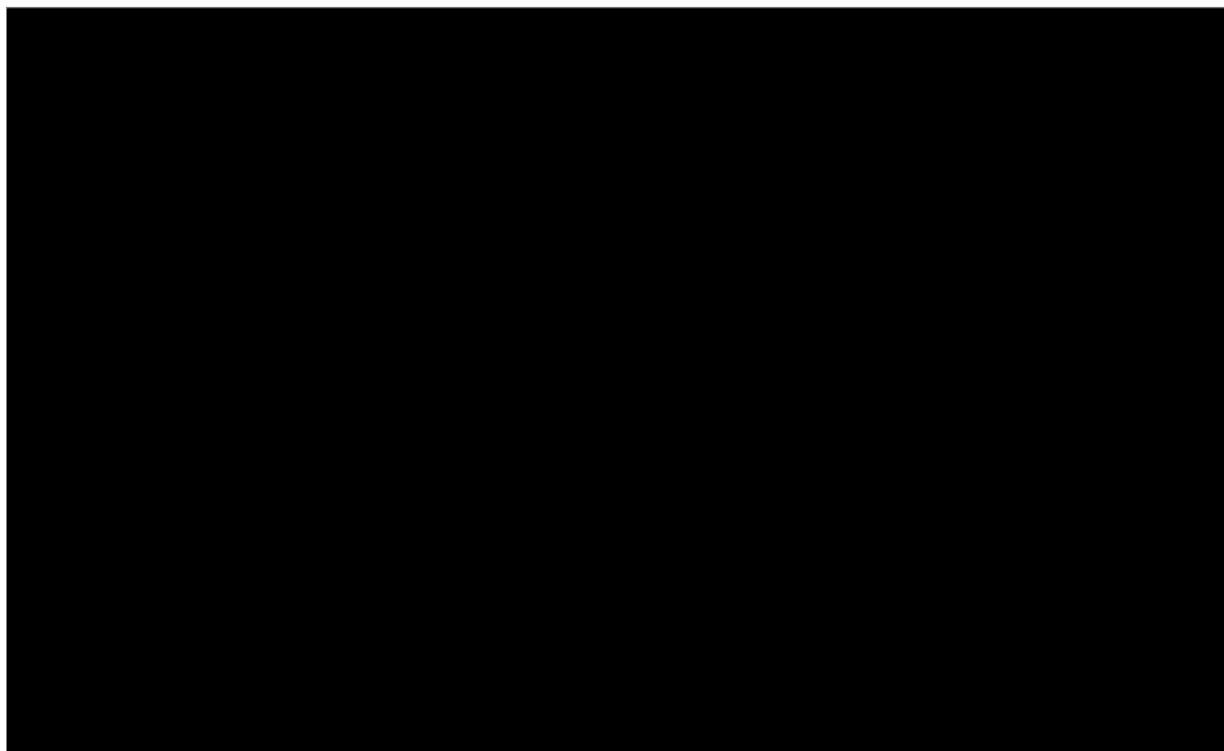








Rysunek 8.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora



13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych

parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84.
Wyniki walidacji wewnętrznej



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 85.

[Redacted text block]

[Redacted table content]

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym. Z tego powodu postanowiono rozszerzyć kryteria kwalifikacji do przeglądu uwzględniając również badania wykonane w populacji chorych na szpiczaka mnogiego, w których interwencją był schemat leczenia D+BorD a komparatorem BorD. Tym samym odnaleziono 4 publikacje: *Carlson 2018*, *Zhang 2018*, *NICE TA573*, *Zeng 2020*, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania schematu leczenia D+BorD w porównaniu ze schematem BorD w populacji chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego.

Rozbieżności między niniejszą analizą a odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego dotyczyły przede wszystkim wielkości stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych. W przypadku modeli wykorzystanych do określenia wyników opisanych w ramach publikacji *Carlson 2018*, *Zhang 2018* oraz *Zeng 2020* stopy dyskonta wyniosły 3%. Odmiennosc poziomu stóp dyskonta wynika z różnic w zapisach wytycznych Agencji Technologii Medycznych w różnych krajach. Ponadto do rozbieżności należy zaliczyć odmienną konstrukcję modelu (uwzględnione stany zdrowia). Do oszacowania wyników przedstawionych w publikacjach *Carlson 2018*, *Zhang 2018* oraz *Zeng 2020* wykorzystano modele, w których uwzględniono 3 stany zdrowia: brak progresji choroby, progresję choroby oraz zgon. Nie należy oczekiwać spójności pod względem stanów uwzględnionych w modelu w odniesieniu do publikacji odnalezionych w przeglądzie systematycznym. Spowodowane jest to faktem, iż w przypadku analizowanej w ramach wniosku refundacyjnego populacji, tj. dorosłych chorych z amyloidozą AL oceniano odpowiedź hematologiczną chorych na leczenie i w zależności od uzyskanej odpowiedzi chorych przypisywano do konkretnego stanu.

Należy wziąć pod uwagę fakt, iż w ramach przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą rozszerzone zostały kryteria włączenia innych analiz ekonomicznych.

Ponadto w odnalezionych publikacjach oceniano opłacalność kosztową stosowania schematu leczenia D+BorD w porównaniu ze schematem BorD a nie jak w niniejszej analizie schematu leczenia D+CyBorD ze schematem CyBorD.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Dokonano porównania modelowanej krzywej przeżycia dla chorych stosujących CyBorD z danymi pochodzącymi z opublikowanych i/lub rzeczywistych badań opisujących wyniki przeżycia chorych z nową rozpoznaną amyloidozą AL, leczonych bortezomibem. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 86.
Długookresowe wyniki przeżycia całkowitego chorych w ramieniu CyBorD na podstawie literatury

Punkt czasowy	OS w ramieniu CyBorD (oszacowanie na podstawie modelu)	OS w ramieniu CyBorD (dane z publikacji)	Źródło
1 rok		80%	<i>Manwani 2019, Kastritis 2016</i>
2 rok		Od 47% do 62%	<i>Muchtar 2017, Palladini 2015</i>
3 rok		Od 42% do 55%	<i>Muchtar 2017, Palladini 2015</i>
4 rok		Od 38% do 43%	<i>Muchtar 2017, Kastritis 2015</i>

14. Ograniczenia i założenia

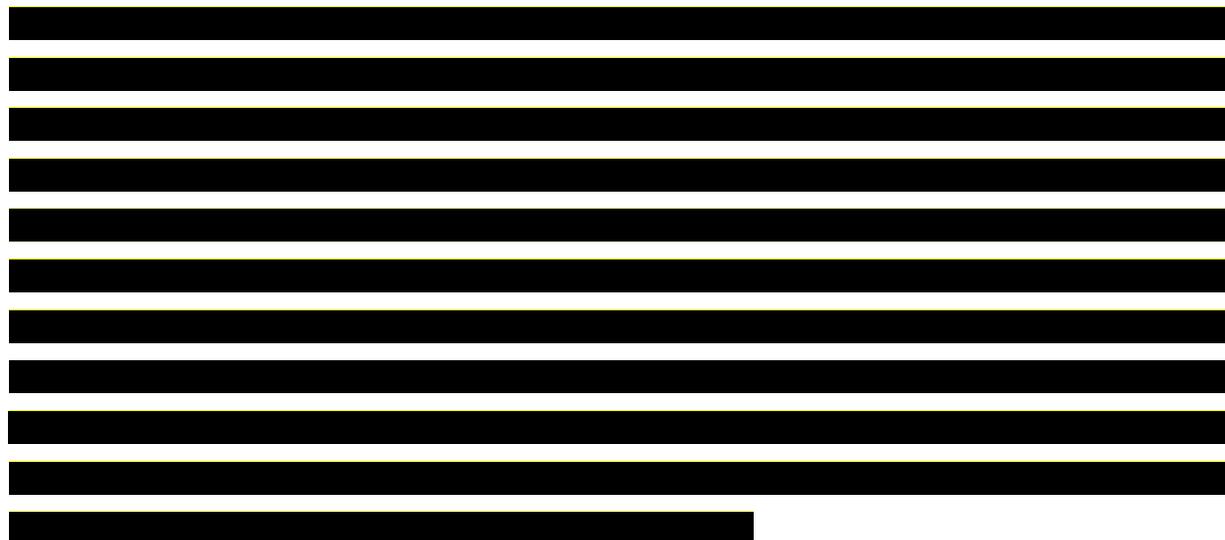
W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, powierzchnia ciała) dla chorych na podstawie badania *ANDROMEDA* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Chorych w zależności od uzyskanej odpowiedzi hematologicznej na leczenie podzielono na 3 grupy: chorych z całkowitą odpowiedzią (CR), chorych z bardzo dobrą częściową odpowiedzią (VGPR) oraz chorych z częściową lub brakiem odpowiedzi hematologicznej na leczenie (PR/NR). Uzyskana odpowiedź determinowała do jakiego stanu w modelu trafiali poszczególni chorzy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Do kategorii kosztowych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy zaliczono: koszty leków podawanych w pierwszej linii leczenia, koszty przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych, koszty przepisania i podania leków, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leków podawanych w drugiej linii leczenia, koszty schyłkowej niewydolności narządów, koszty zużycia zasobów opieki zdrowotnej oraz koszty leczenia paliatywnego.

Przyjęto długość jednego cyklu wynoszącą 4 tygodnie, tj. 28 dni.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Dla parametrów / scenariuszy, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

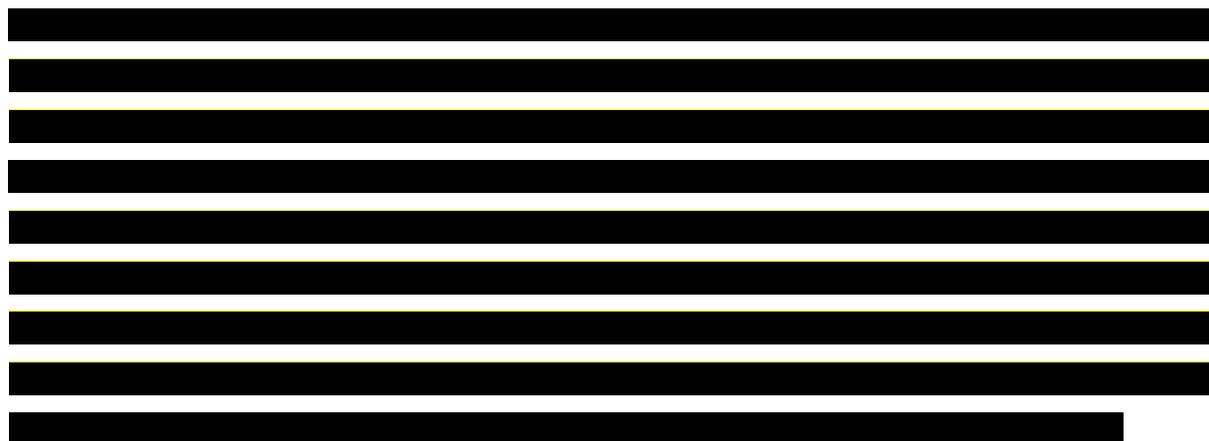
Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania schematu leczenia D+CyBorD względem schematu CyBorD w leczeniu dorosłych chorych z amyloidozą AL. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano drzewo decyzyjne połączone z modelem Markowa dostarczonym przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, Komunikatu DGL, Statystyk JGP, Informatora o umowach NFZ 2022, Bazy leków – medycyny praktycznej*, danych z *Apteki – Dbam o zdrowie* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.



Finansowanie daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem u chorych w pierwszej linii leczenia przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z amyloidozą AL. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do zmniejszenia zapadalności na cięższe stadia analizowanej jednostki chorobowej oraz przedwczesnej umieralności z powodu niewydolności zajętych chorobowo narządów, najczęściej serca, tworzenia warunków sprzyjających utrzymaniu i poprawie zdrowia w środowisku zamieszkania, zwiększenia koordynacji opieki nad pacjentami starszymi i niepełnosprawnymi z amyloidozą AL w Polsce, co należy do grupy priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r.*).

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W ramach przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym. Z tego powodu postanowiono rozszerzyć kryteria kwalifikacji do przeglądu uwzględniając również badania wykonane w populacji chorych na szpiczaka mnogiego, w których interwencją był schemat leczenia D+BorD a komparatorem BorD. Tym samym odnaleziono 4 publikacje: *Carlson 2018*, *Zhang 2018*, *NICE TA573*, *Zeng 2020*, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania schematu leczenia D+BorD w porównaniu ze schematem BorD w populacji chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego.

W publikacji *Carlson 2018* oceniano w dożywotnym horyzoncie czasowym efektywność kosztową stosowania schematu leczenia D+BorD w porównaniu ze schematem BorD odpowiednio jako 2 oraz 3 linii leczenia chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka mnogiego. Uwzględniono następujące stany zdrowia: brak progresji choroby, progresja choroby oraz zgon. Przyjęto stopy dyskonta dla kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 3%. W przypadku 2 linii leczenia całkowity koszt w ramieniu interwencji wyniósł 447 182,00 USD⁵ (1 786 626,24 PLN), odpowiednio w ramieniu komparatora 189 357,00 USD (756 538,02 PLN). Inkrementalny koszt całkowity wyniósł 257 825,00 USD (1 030 088,22 PLN). Liczba lat życia skorygowanych o jakość w przypadku schematu D+BorD wyniosła 5,29, w przypadku komparatora 2,74. Tym samym inkrementalne QALY wyniosło 2,55. Współczynnik ICUR przyjął wartość 101 107,84 USD (403 956,17 PLN) za jedną jednostkę QALY. Z kolei całkowity koszt w ramieniu interwencji dla 3 linii leczenia wyniósł 423 119,00 USD (1 690 487,34 PLN), odpowiednio w ramieniu komparatora 175 315,00 USD (700 436,02 PLN). Inkrementalny koszt całkowity wyniósł 247 804,00 USD (990 051,32 PLN). Natomiast liczba lat życia skorygowanych o jakość w przypadku schematu D+BorD stosowanego jako 3 linia leczenia wyniosła 4,38, w przypadku komparatora 2,16. Tym samym inkrementalne QALY wyniosło

⁵ 1 USD = 3,9953 PLN, na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego dotyczących kursu wymiany walut, <https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a014z220121>

2,22. Współczynnik ICUR przyjął wartość 111 623,42 USD (445 969,06 PLN) za jedną jednostkę QALY. Przy progu opłacalności wynoszącym 100 000,00 USD/QALY stosowanie schematu leczenia D+BorD w porównaniu ze schematem leczenia BorD u chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka mnogiego nie jest opłacalne pod względem kosztowym.

W ramach publikacji *Zhang 2018* analizowano dla 10-letniego horyzontu czasowego opłacalność kosztową stosowania schematu leczenia D+BorD w porównaniu ze schematem BorD w grupie chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego. Uwzględniono następujące stany zdrowia: brak progresji choroby, progresja choroby oraz zgon. Przyjęto stopy dyskonta dla kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 3%. Całkowity koszt w ramieniu interwencji wyniósł 462 340,00 USD (1 847 187,00 PLN), odpowiednio w ramieniu komparatora 357 217,00 USD (1 427 189,08 PLN). Inkrementalny koszt całkowity wyniósł 105 123,00 USD (419 997,92 PLN). Liczba lat życia skorygowanych o jakość w przypadku schematu D+BorD wyniosła 1,655, w przypadku komparatora 1,285. Tym samym inkrementalne QALY wyniosło 0,370. Współczynnik ICUR przyjął wartość 284 180,00 USD (1 135 384,35 PLN) za jedną jednostkę QALY. Przy progu opłacalności wynoszącym 50 000,00 USD/QALY stosowanie schematu leczenia D+BorD w porównaniu ze schematem leczenia BorD u chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego nie jest efektywne pod względem kosztowym.

W raporcie *NICE TA573* opisano wyniki opłacalności stosowania schematu leczenia D+BorD w porównaniu ze schematem BorD u dorosłych chorych na szpiczaka mnogiego, którzy stosowali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Wartości całkowitych kosztów różniących poszczególne ramiona leczenia oraz liczba lat życia skorygowanych jakością w ramieniu interwencji i komparatora były ocenzone. W raporcie przedstawiono natomiast wynik ICUR. Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności wyniosła 42 190,00 GBP⁶ (228 711,99 PLN) za jedną jednostkę QALY. Przy progu opłacalności wynoszącym 30 000,00 GBP/QALY stosowanie schematu leczenia D+BorD w porównaniu ze schematem leczenia BorD w grupie dorosłych chorych na szpiczaka mnogiego, którzy stosowali co najmniej jedną wcześniejszą terapię nie jest efektywne kosztowo.

⁶ 1 GBP = 5,4210 PLN, na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego dotyczących kursu wymiany walut, <https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a014z220121>

W publikacji *Zeng 2020* oceniano w dożywotnym horyzoncie czasowym efektywność kosztową stosowania schematu leczenia D+BorD w porównaniu ze schematem BorD u chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego. Uwzględniono następujące stany zdrowia: brak progresji choroby, progresja choroby oraz zgon. Przyjęto stopy dyskonta dla kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 3%. Koszt całkowity w ramieniu interwencji wyniósł 399 506,00 USD (1 596 146,32 PLN), odpowiednio w ramieniu komparatora 131 091,00 USD (523 747,87 PLN). Inkrementalny koszt całkowity wyniósł 268 415,00 USD (1 072 398,45 PLN). Liczba lat życia skorygowanych o jakość w przypadku schematu D+BorD wyniosła 2,206, w przypadku komparatora 0,947. Tym samym inkrementalne QALY wyniosło 1,259. Współczynnik ICUR przyjął wartość 213 164,00 USD (851 654,13 PLN) za jedną jednostkę QALY. Przy progu opłacalności wynoszącym 50 000,00 USD/QALY stosowanie schematu leczenia D+BorD w porównaniu ze schematem leczenia BorD w grupie chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego nie jest opłacalne pod względem kosztowym.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

W przypadku porównania D+CyBorD vs CyBorD na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności ma:

- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *Case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 87.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR VAS OR "visual analogue scale" OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D OR "SF36" OR "SF-36" OR "Short Form-36"	668 289
#2	"Immunoglobulin Light chain Amyloidosis" OR "Immunoglobulin Light-chain Amyloidoses" OR "AL Amyloidosis" OR "AL Amyloidoses" OR "Primary Systemic Amyloidosis" OR "Primary Systemic Amyloidoses" OR "Primary Amyloidosis" OR "Primary Amyloidoses" OR "Systemic Amyloidoses" OR "Systemic Amyloidosis" OR "amyloid light chain amyloidosis" OR "primary AL amyloidosis" OR "primary AL amyloidosis"	6 994
#3	#1 AND #2	118

Data ostatniego wyszukiwania: 24.11.2022

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

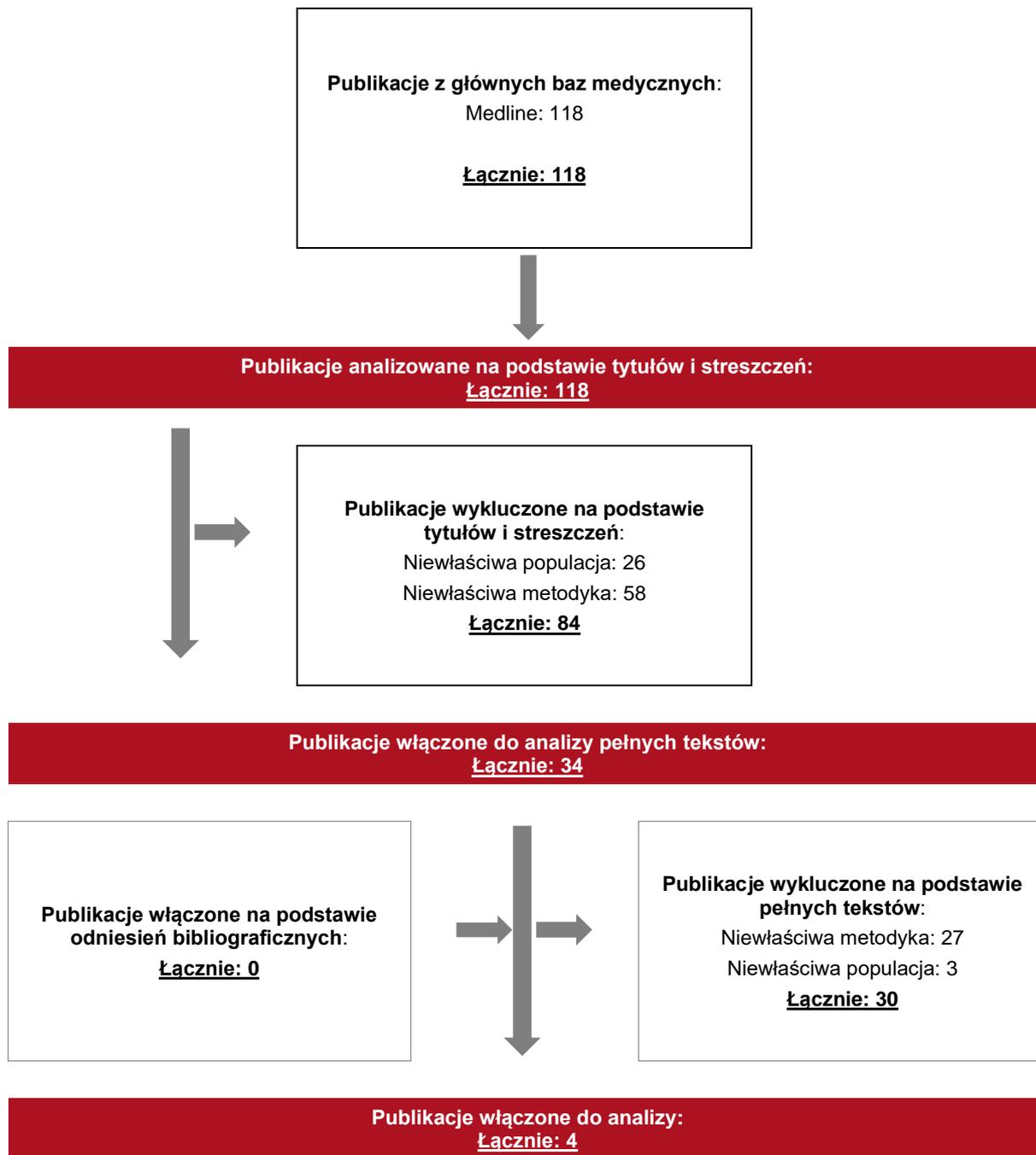
17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 9.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 118 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 34 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Seldin 2004*, *White 2017*, *Chakraborty 2019*, *Sanchorawala 2022*.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 88.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan w modelu	Jakość życia / zmiana jakości życia	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Seldin 2004</i>	SF-36 (PCS)	CR po 12 miesiącach	43,3	b.d.
		CR po 24 miesiącach	47,1	
		VGPR, PR lub NR po 12 miesiącach	40,5	
		VGPR, PR lub NR po 24 miesiącach	40,6	
	SF-36 (MCS)	CR po 12 miesiącach	52,9	
		CR po 24 miesiącach	50,6	
		VGPR, PR lub NR po 12 miesiącach	47,7	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan w modelu	Jakość życia / zmiana jakości życia	Liczba pacjentów w badaniu
		VGPR, PR lub NR po 24 miesiącach	52,1	
<i>White 2017</i>	SF-36 (PCS)	CR/remisja	44,3	141
		PR	37,9	126
		NR	32,8	23
	SF-36 (MCS)	CR/remisja	50,2	141
		PR	46,5	126
		NR	44,2	23
<i>Chakraborty 2019</i>	FACT-G Total score	CR – pierwsza linia leczenia	83,0 ± 20,0*	22
		VGPR+PR – pierwsza linia leczenia	65,0 ± 13,0*	16
		NR – pierwsza linia leczenia	62,0 ± 26,0*	4
<i>Sanchorawala 2022</i>	EQ-VAS	Chorzy leczeni schematem CyBorD – początek leczenia	66,8 ± 20,2*	193
		Chorzy leczeni schematem CyBorD – 24. tydzień leczenia**	Istotna poprawa/pogorszenie*** u 38%/58% chorych	33
		Chorzy leczeni schematem D+CyBorD – początek leczenia	63,5 ± 22,4*	195
		Chorzy leczeni schematem D+CyBorD – 24. tydzień leczenia****	Istotna poprawa/pogorszenie*** u 53%/55% chorych	125
	SF-36 (MCS)	Chorzy leczeni schematem CyBorD – początek leczenia	46,2 ± 11,1*	193
		Chorzy leczeni schematem CyBorD – 24. tydzień leczenia**	Średnia zmiana: -2,1, istotna poprawa/pogorszenie*** u 42%/50% chorych	33
		Chorzy leczeni schematem D+CyBorD – początek leczenia	47,0 ± 11,1*	195

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan w modelu	Jakość życia / zmiana jakości życia	Liczba pacjentów w badaniu
	SF-36 (PCS)	Chorzy leczeni schematem D+CyBorD – 24. tydzień leczenia****	Średnia zmiana: -0,4, istotna poprawa/pogorszenie*** u 46%/52% chorych	125
		Chorzy leczeni schematem CyBorD – początek leczenia	41,8 ± 11,1*	193
		Chorzy leczeni schematem CyBorD – 24. tydzień leczenia**	Istotna poprawa/pogorszenie*** u 28%/34% chorych	34
		Chorzy leczeni schematem D+CyBorD – początek leczenia	40,2 ± 11,6*	195
		Chorzy leczeni schematem D+CyBorD – 24. tydzień leczenia****	Istotna poprawa/pogorszenie*** u 42%/30% chorych	127
	EORTC QLQ-C30 (GHS)	Chorzy leczeni schematem CyBorD – początek leczenia	59,2 ± 23,3*	193
		Chorzy leczeni schematem CyBorD – 24. tydzień leczenia**	Średnia zmiana: -5,0, istotna poprawa/pogorszenie*** u 28%/55% chorych	33
		Chorzy leczeni schematem D+CyBorD – początek leczenia	62,2 ± 22,4*	195
		Chorzy leczeni schematem D+CyBorD – 24. tydzień leczenia****	Średnia zmiana: -0,8, istotna poprawa/pogorszenie*** u 45%/51% chorych	125

*Odchylenie standardowe

**22,2% chorych odpowiadających na leczenie

***Poprawa lub pogorszenie zdefiniowane jako różnica co najmniej 7 punktów w skali EQ-VAS lub co najmniej 10 punktów w skali SF-36 (MCS), SF-36 (PCS), EORTC QLQ-C30 (GHS) względem wartości wyjściowej

****41,5% chorych odpowiadających na leczenie

Wyniki dotyczące jakości życia przedstawione w powyższej tabeli przyjmują wartości od 0 do 100. Nie było możliwości uwzględnienia ich w ramach niniejszej analizy, gdyż model

ekonomiczny dopuszcza możliwość wykorzystania użyteczności przyjmujących wartości od 0 do 1.

W związku z powyższym, wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie wyników z badania *ANDROMEDA* [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. W analizie wrażliwości wykorzystano alternatywne wartości użyteczności z badania *ANDROMEDA* [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 69.).

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich;
- ⊕ **interwencja:** D+CyBorD;
- ⊕ **komparatory:** CyBorD;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;

- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 89.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 642 648	112 206
#2	"daratumumab" OR "Darzalex" OR "humax-CD38" OR "humax-CD 38" OR "dalinvi" OR "humax CD38" OR "jnj 54767414" OR "jnj54767414"	1 336	534
#3	#1 AND #2	82	45

Data ostatniego wyszukiwania: 24.11.2022

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 90.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Darzalex	6

Data ostatniego wyszukiwania: 24.11.2022

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego

problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

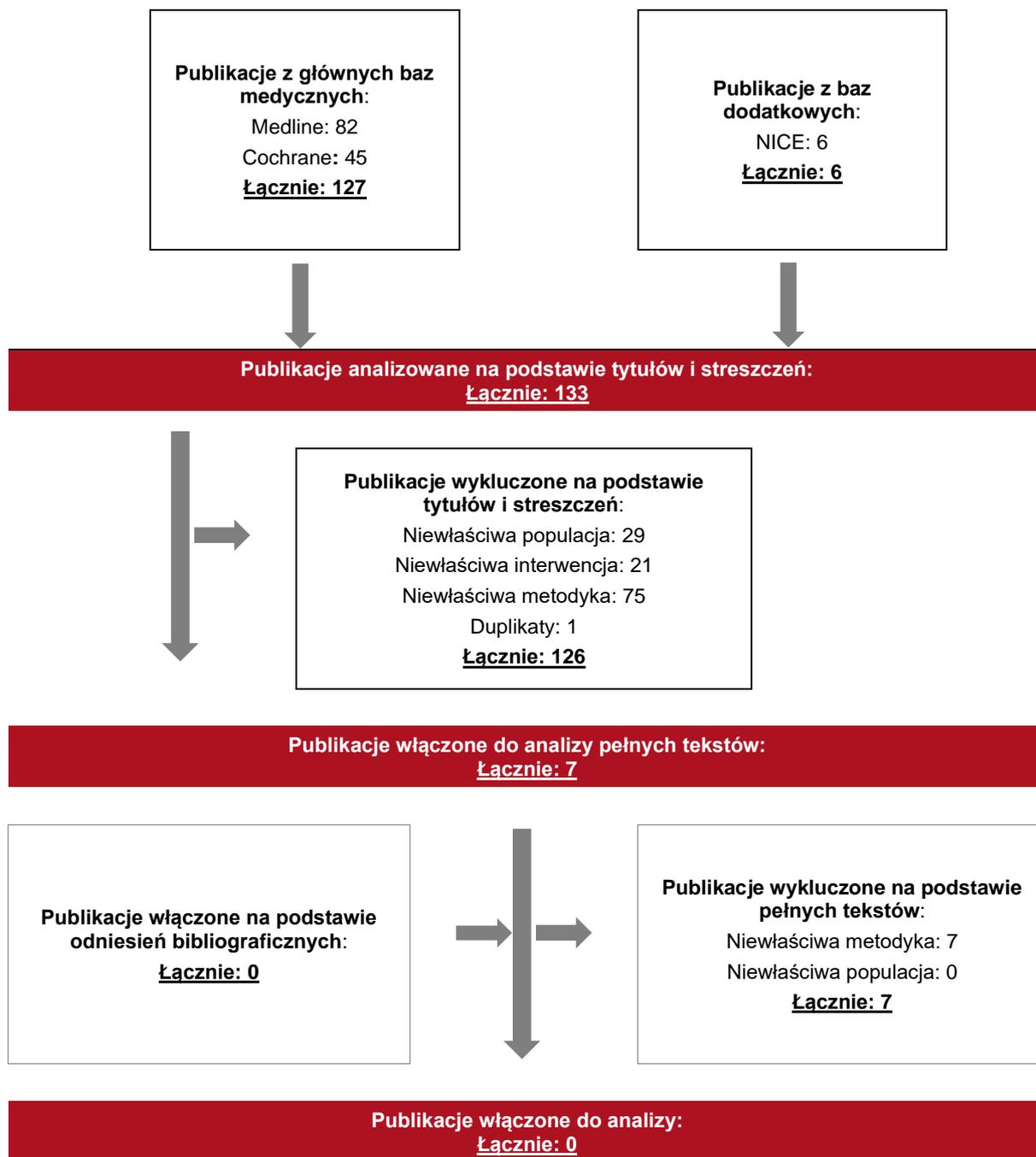
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 10.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 133 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 82 publikacje;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 45 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 6 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania schematu leczenia D+CyBorD w porównaniu ze schematem CyBorD w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ze względu na brak odnalezienia innych analiz ekonomicznych dla populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym postanowiono rozszerzyć kryteria włączenia innych analiz ekonomicznych do przeglądu systematycznego. W przypadku kryterium populacyjnego zdecydowano się oprócz populacji chorych z amyloidozą AL uwzględnić również chorych na szpiczaka mnogiego. W kontekście kryterium dotyczącego interwencji postanowiono oprócz schematu leczenia D+CyBorD uwzględnić również schemat D+BorD. Natomiast jeśli chodzi o kryterium dotyczące komparatora zdecydowano się oprócz schematu leczenia CyBorD uwzględnić również schemat BorD.

W związku z powyższym ponownie wykonano przegląd systematyczny dla rozszerzonych kryteriów włączenia innych analiz ekonomicznych, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.2.5. Kryteria włączenia (rozszerzone) i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały zmodyfikowane ze względu na brak odnalezienia innych analiz ekonomicznych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego według kryteriów opisanych w rozdziale 17.2.1.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich bądź chorzy na szpiczaka mnogiego;
- ⊗ **interwencja:** D+CyBorD bądź D+BorD;
- ⊗ **komparatory:** CyBorD bądź BorD;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.6. Strategia wyszukiwania – rozszerzone kryteria włączenia

W przypadku przeglądu systematycznego wykonanego w oparciu o zmodyfikowane kryteria włączenia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania przedstawioną w rozdziale 17.2.2.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących chorych z amyloidozą AL lub chorych na szpiczaka mnogiego oraz opłacalności stosowania schematu leczenia D+CyBorD lub D+BorD względem schematu leczenia CyBorD lub BorD.

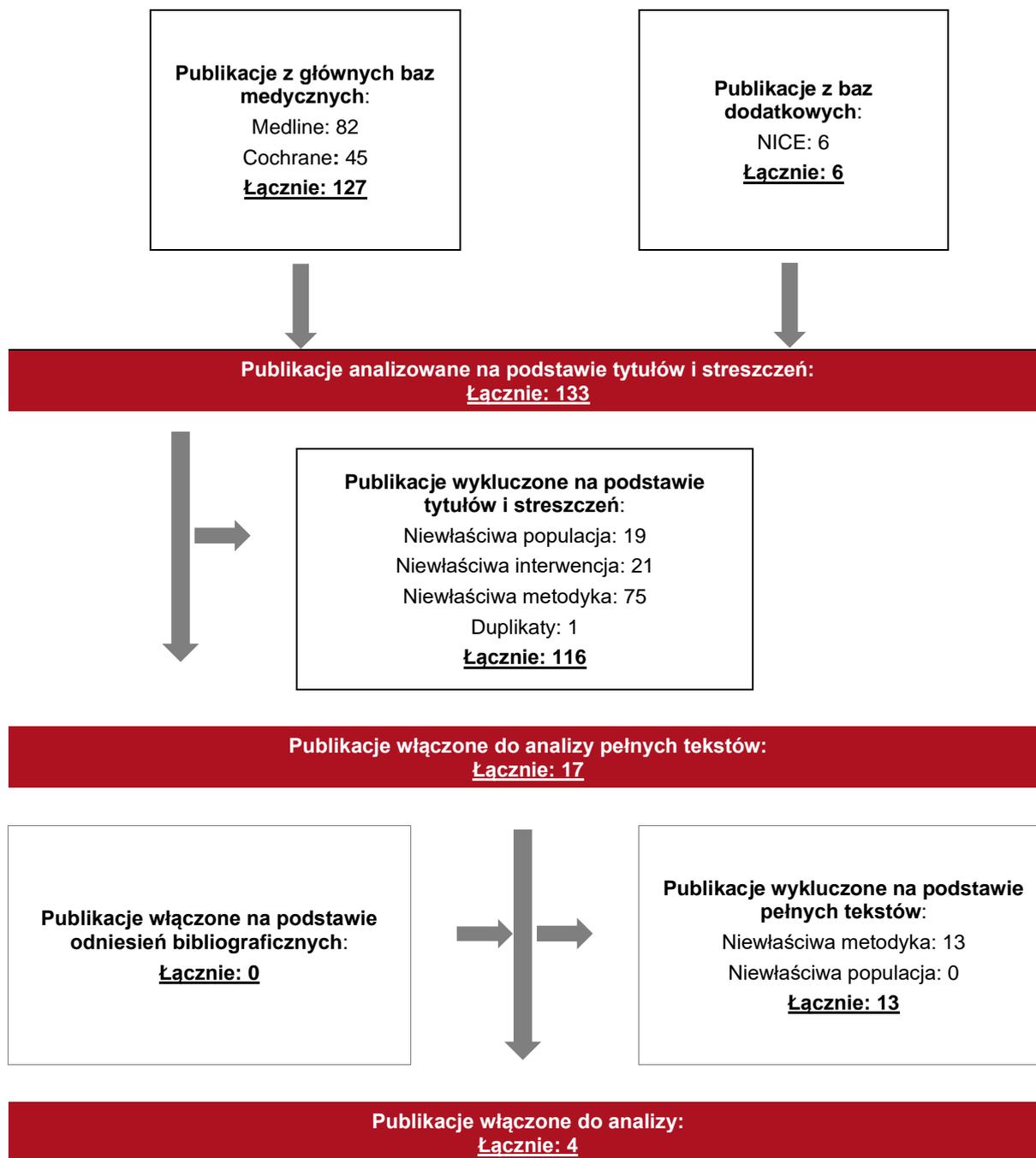
17.2.7. Selekcja badań – rozszerzone kryteria włączenia

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.5.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 11.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.2.8. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy – rozszerzone kryteria włączenia

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 133 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 82 publikacje;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 45 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 6 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje: *Carlson 2018*, *Zhang 2018*, *NICE TA573*, *Zeng 2020*, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych.

17.2.9. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania schematu leczenia D+BorD w porównaniu ze schematem BorD w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do obecnie istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Darzalex® można zakwalifikować do obecnie istniejącej grupy limitowej 1187.0, *Daratumumab*. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji*, tj.: wystąpienie tej samej nazwy międzynarodowej.

Objęcie refundacją daratumumabu powinno zatem nastąpić w drodze włączenia do istniejącej grupy limitowej 1187.0, ze względu na taką samą nazwę międzynarodową, gdyż będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji*.

17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 91.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11. – rozdział 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	n/d
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 17.2.
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d

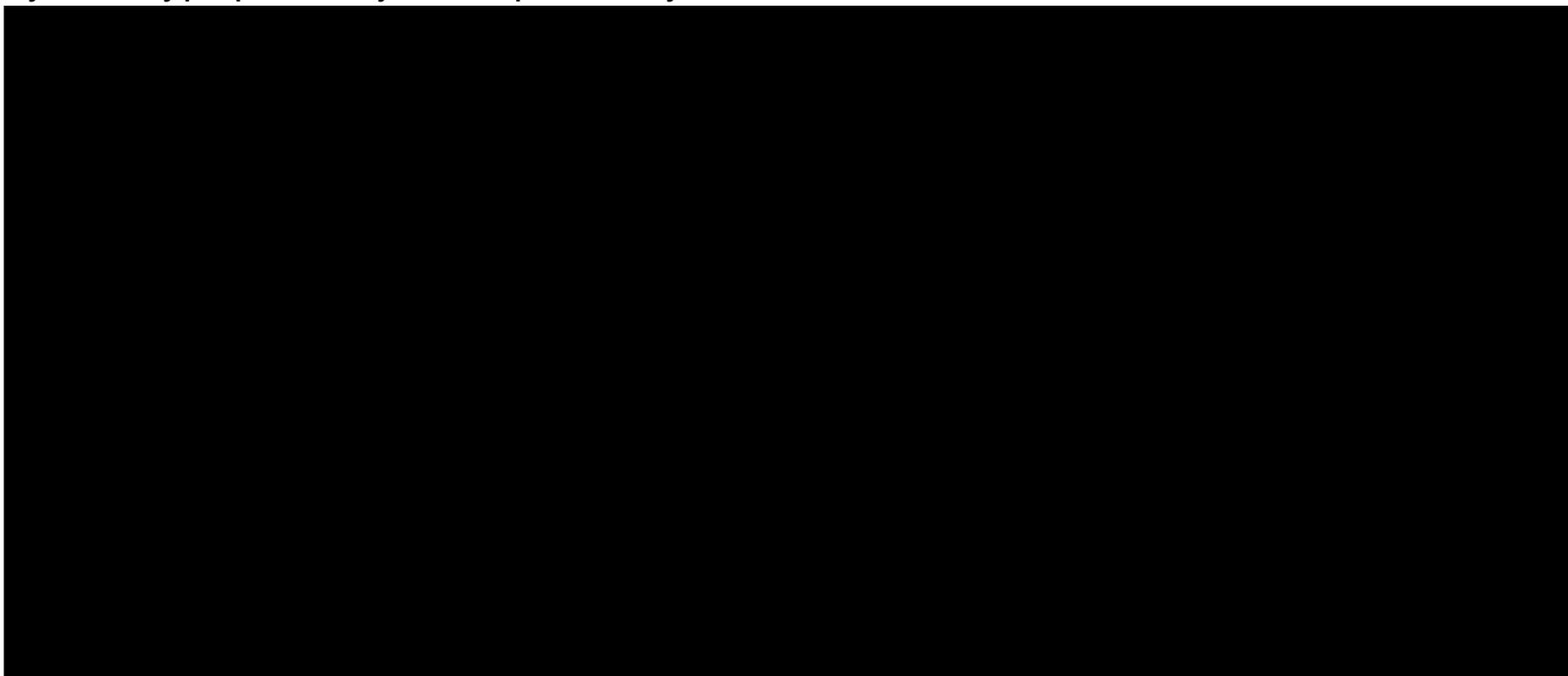
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	n/d
8.2.	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych	n/d
8.3.	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK

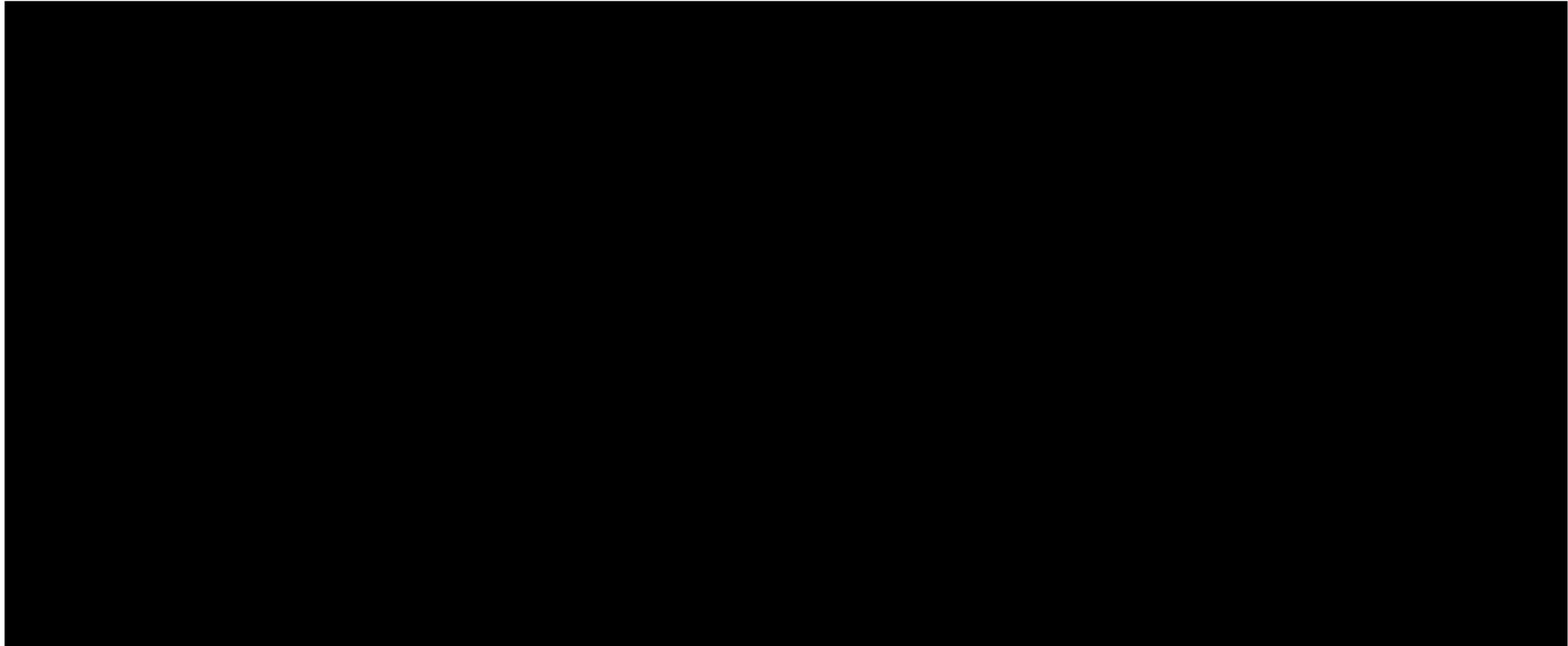
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

17.5. Stanowisko ekspertów klinicystów

W tabeli poniżej zebrano odpowiedzi ekspertów klinicystów na pytania zadane w ramach ankiety.

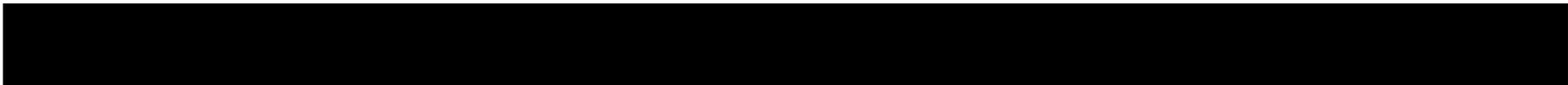
Tabela 92.
Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicystów

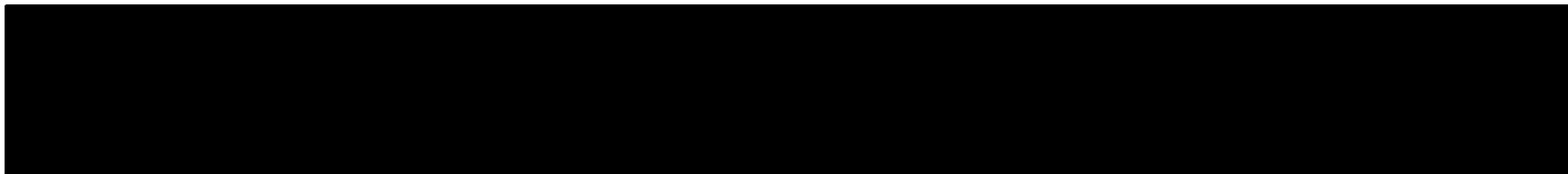




Uzyskane odpowiedzi posłużyły do wystosowania stanowiska ekspertów klinicystów. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 93.
Szczegóły dotyczące stanowiska ekspertów klinicystów





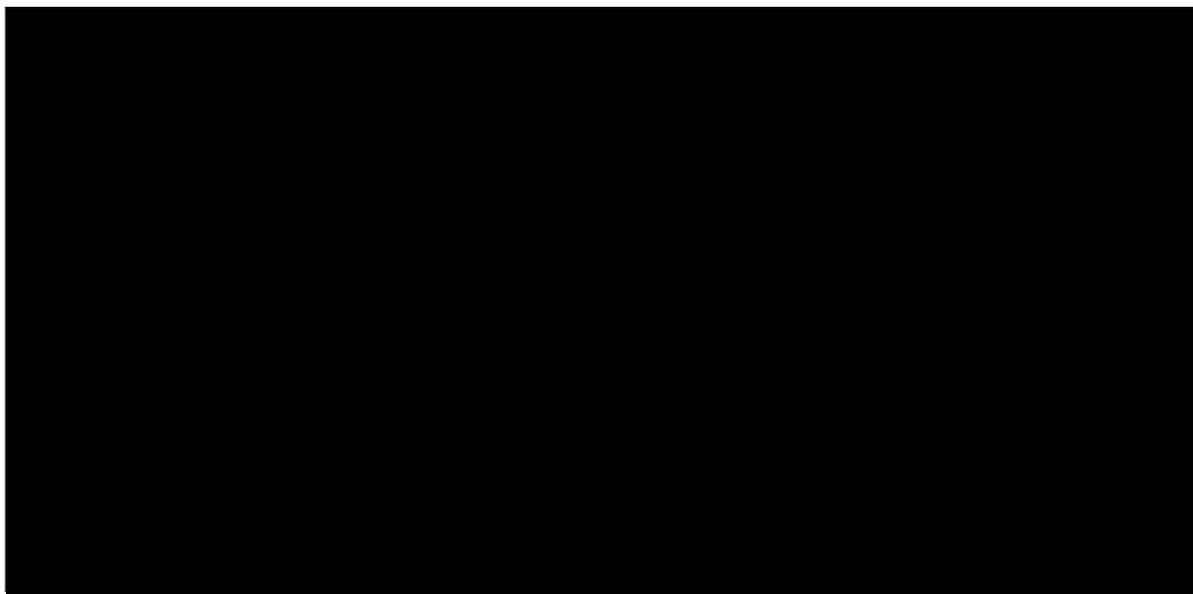
17.6. Krzywe KM dla wariantów alternatywnych

W poniższych podrozdziałach przedstawiono krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla OS w grupie chorych z CR, VGPR oraz PR/NR wraz z uzasadnieniem wyboru danego rozkładu dla poszczególnych wariantów alternatywnych.

17.6.1. Kastritis 2020

Rysunek 12.

Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z CR



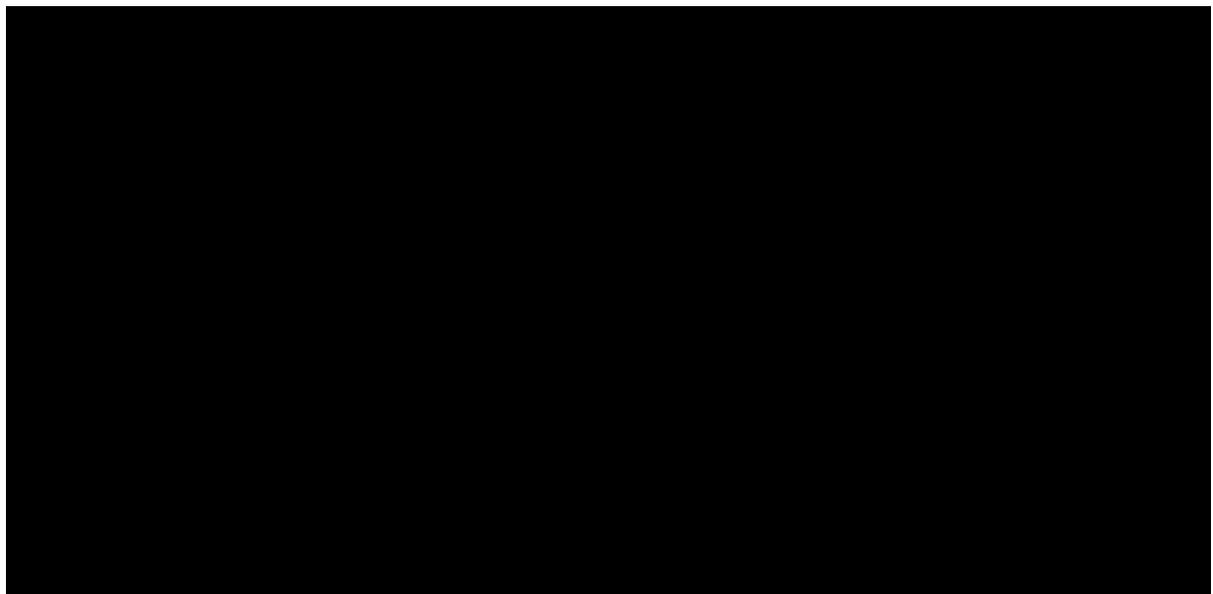
Wartości kryteriów informacyjnych uzyskane dla poszczególnych rozkładów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 94.

Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z CR



Rysunek 13.
Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z VGPR

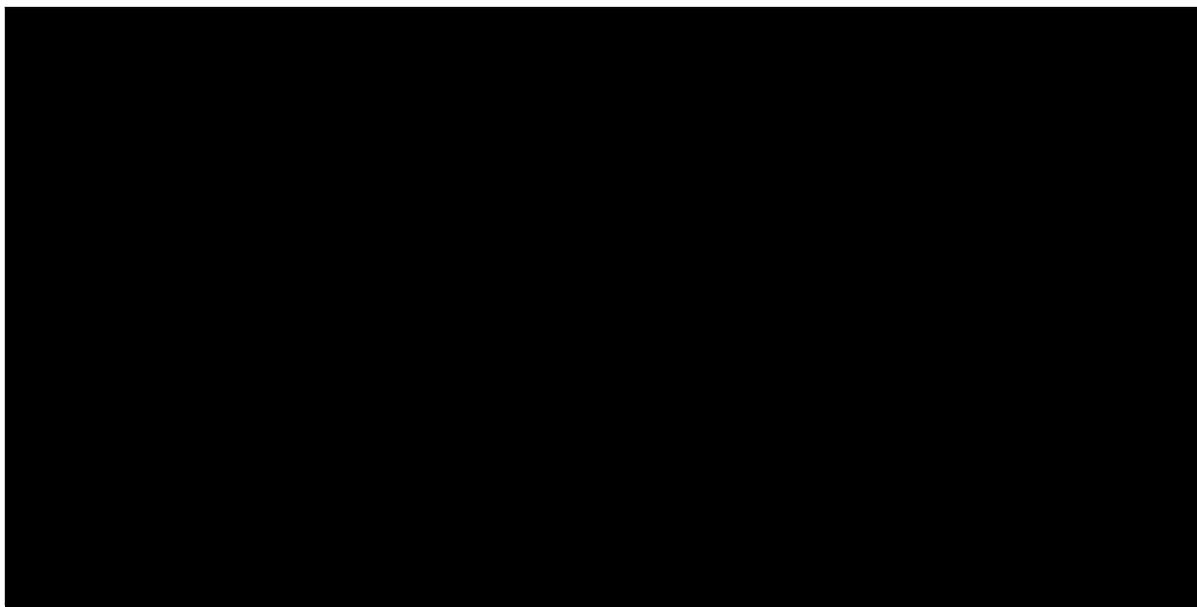


Poniższa tabela przedstawia wartości kryteriów informacyjnych uzyskane dla poszczególnych rozkładów.

Tabela 95.
Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z VGPR



Rysunek 14.
Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR

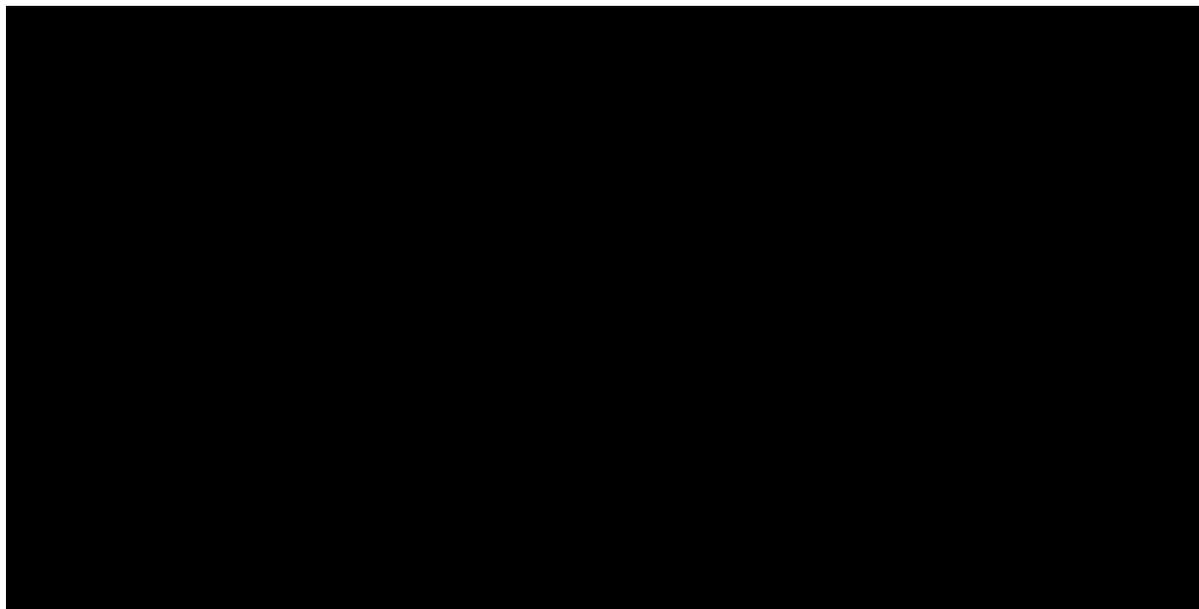


Wartości kryteriów informacyjnych uzyskane dla poszczególnych rozkładów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 96.
Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z PR

Rysunek 15.

Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z NR



Poniższa tabela przedstawia wartości kryteriów informacyjnych uzyskane dla poszczególnych rozkładów.

Tabela 97.

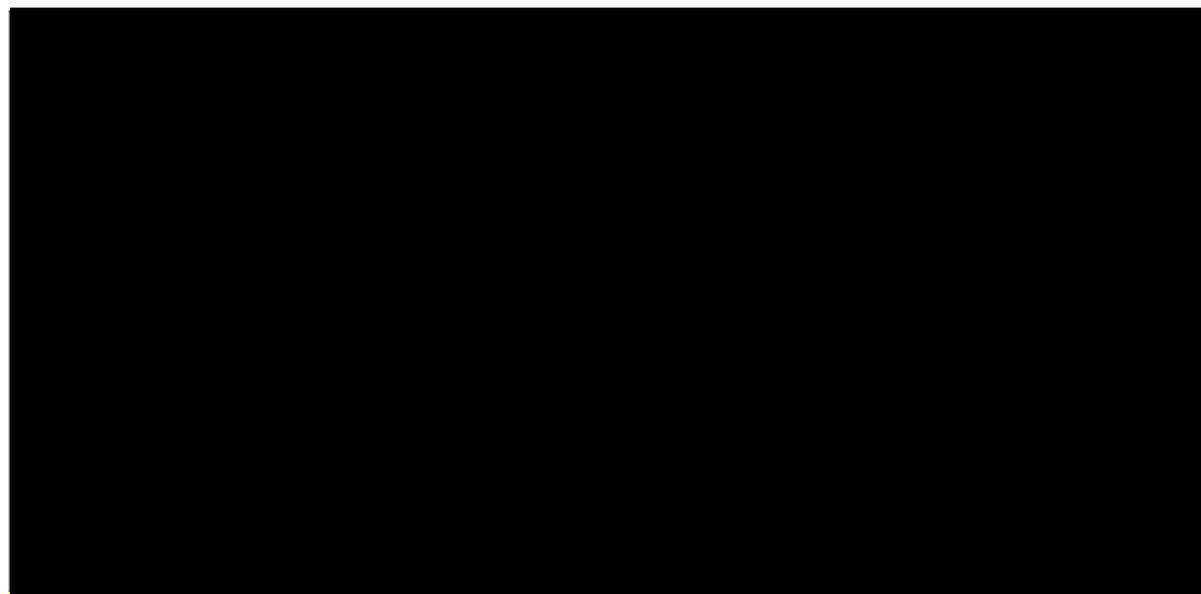
Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z NR

Odsetek chorych z częściową oraz brakiem odpowiedzi hematologicznej na leczenie z badania *ANDROMEDA* wykorzystano w celu połączenia krzywej przeżycia całkowitego chorych z PR z krzywą przeżycia całkowitego chorych z NR. 

7 [redacted] wyboru krzywej do modelowania przeżycia całkowitego chorych z PR/NR dokonano na podstawie analizy wizualnej krzywych oraz wartości kryteriów informacyjnych [redacted]

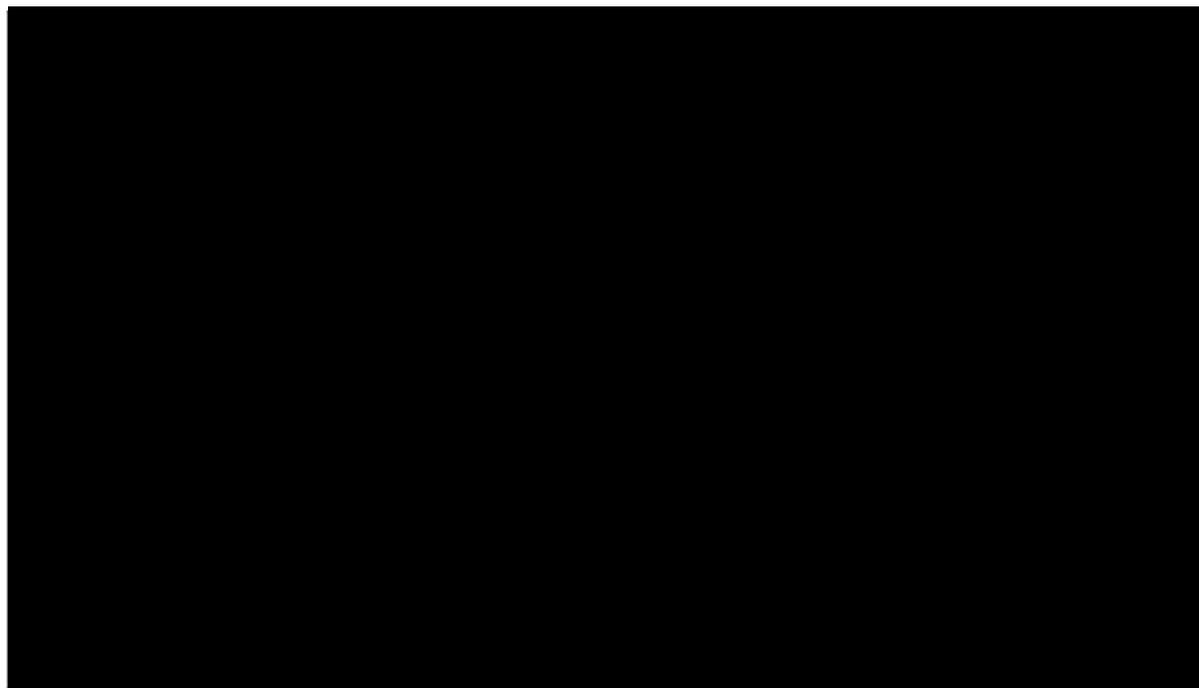
Na poniższym rysunku zaprezentowano krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR oraz NR.

Rysunek 16.
Krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR/NR



[redacted]

Rysunek 17.
Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z CR

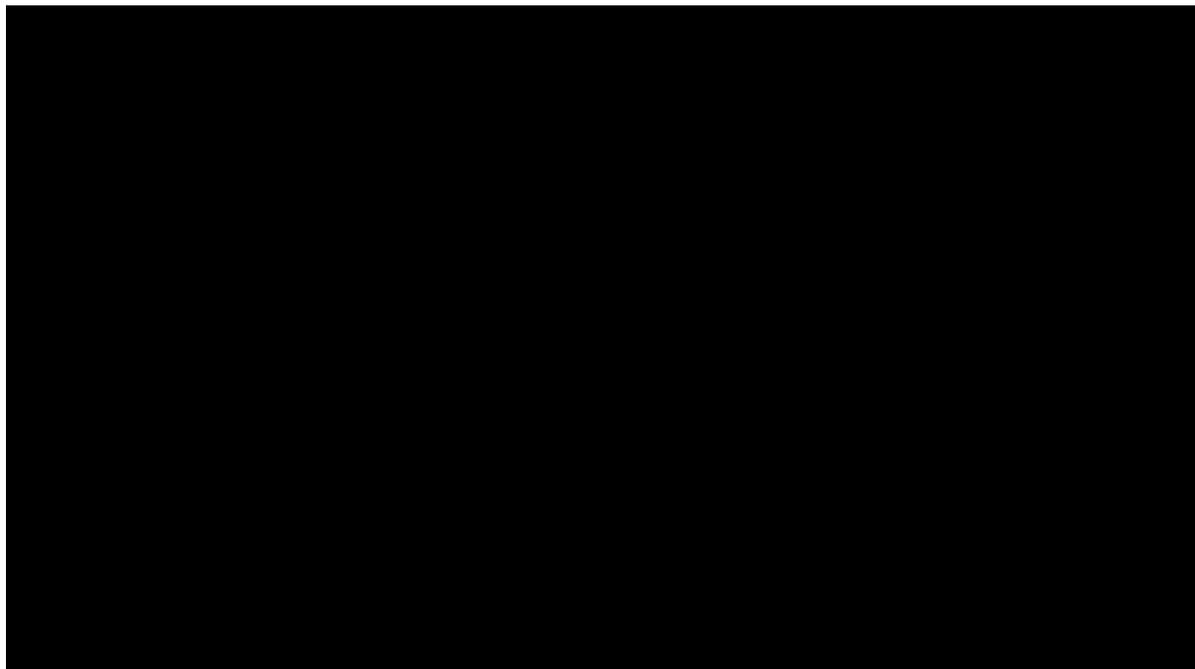


Wartości kryteriów informacyjnych uzyskane dla poszczególnych rozkładów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 98.
Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z CR

Rysunek 18.

Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z VGPR



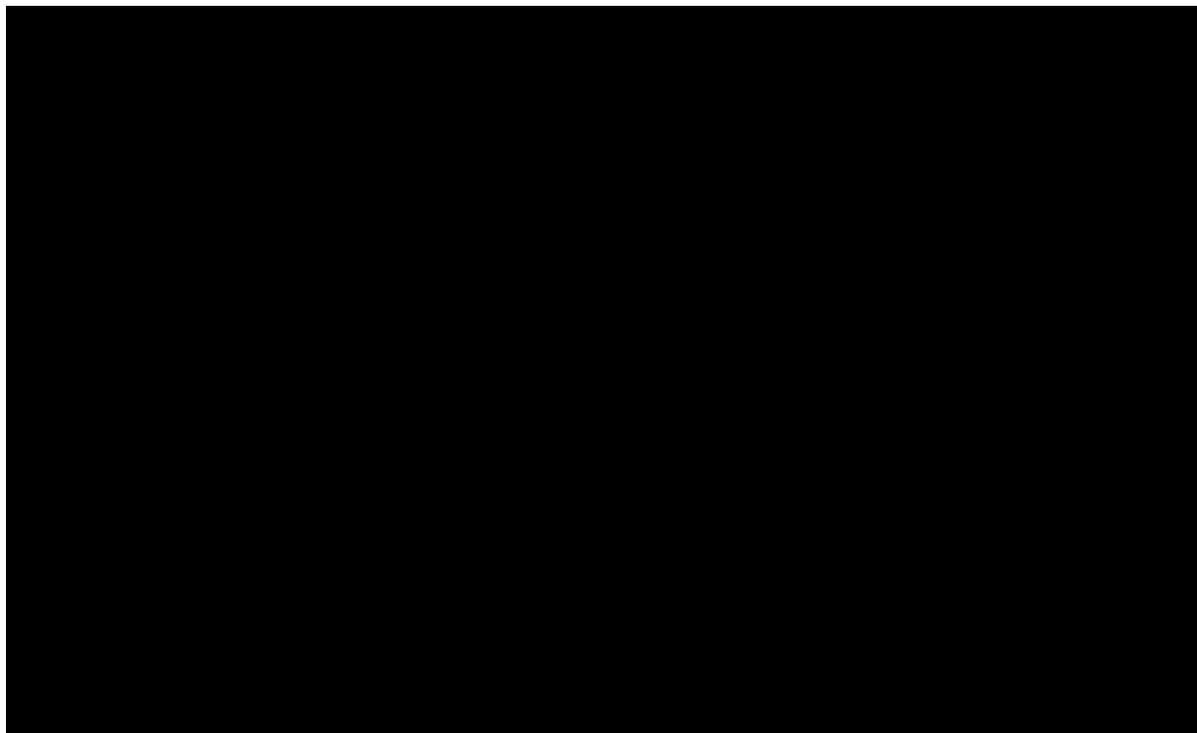
Poniższa tabela przedstawia wartości kryteriów informacyjnych uzyskane dla poszczególnych rozkładów.

Tabela 99.

Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z VGPR

Rysunek 19.

Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR



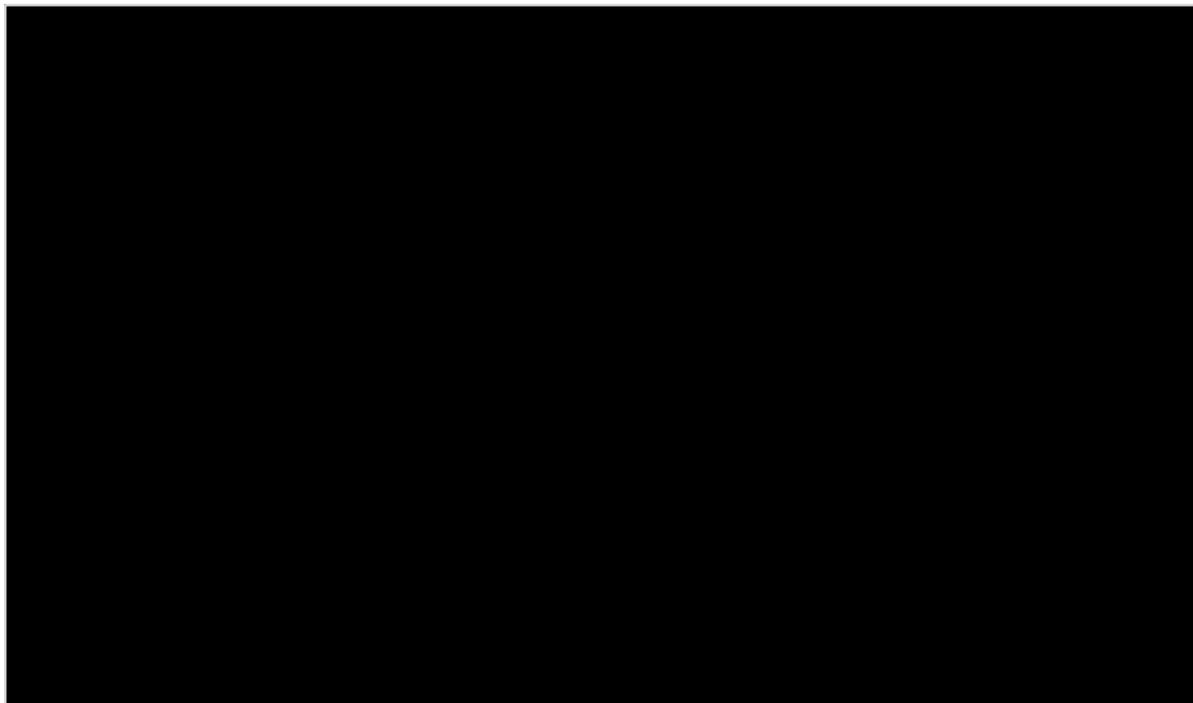
Wartości kryteriów informacyjnych uzyskane dla poszczególnych rozkładów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 100.

Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z PR

Rysunek 20.

Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z NR



Poniższa tabela przedstawia wartości kryteriów informacyjnych uzyskane dla poszczególnych rozkładów.

Tabela 101.

Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z NR

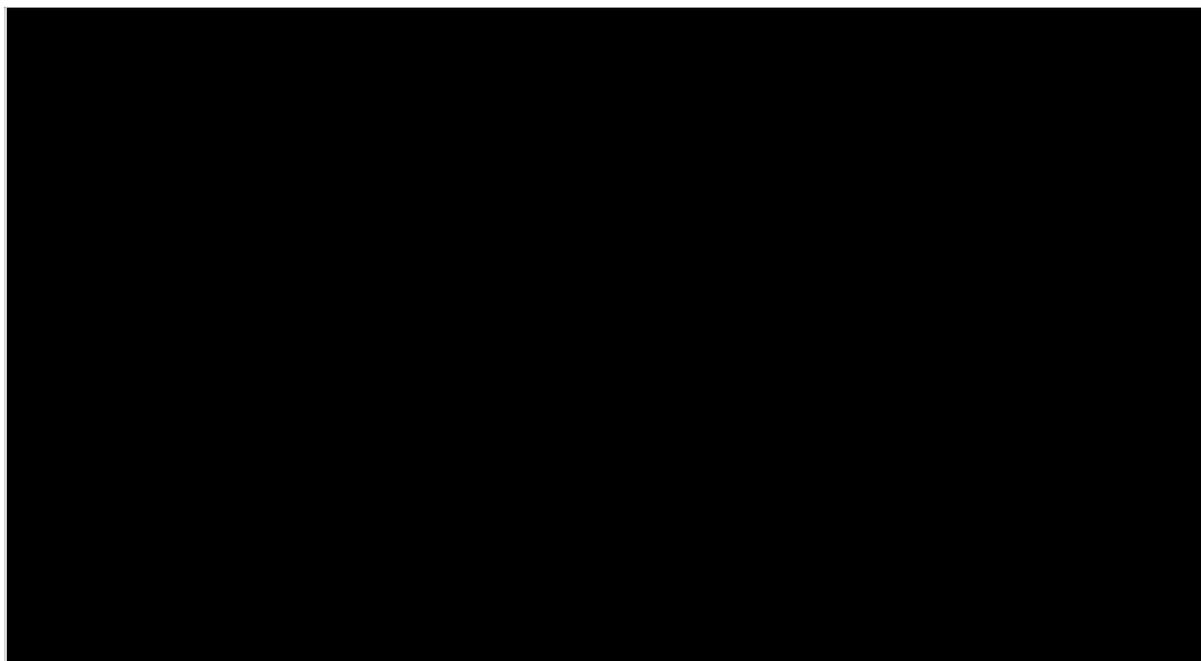
Odsetek chorych z częściową oraz brakiem odpowiedzi hematologicznej na leczenie z badania *ANDROMEDA* wykorzystano w celu połączenia krzywej przeżycia całkowitego chorych z PR z krzywą przeżycia całkowitego chorych z NR. [redacted]

[redacted] wyboru

krzywej do modelowania przeżycia całkowitego chorych z PR/NR dokonano na podstawie analizy wizualnej krzywych oraz wartości kryteriów informacyjnych

Na poniższym rysunku zaprezentowano krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR oraz NR.

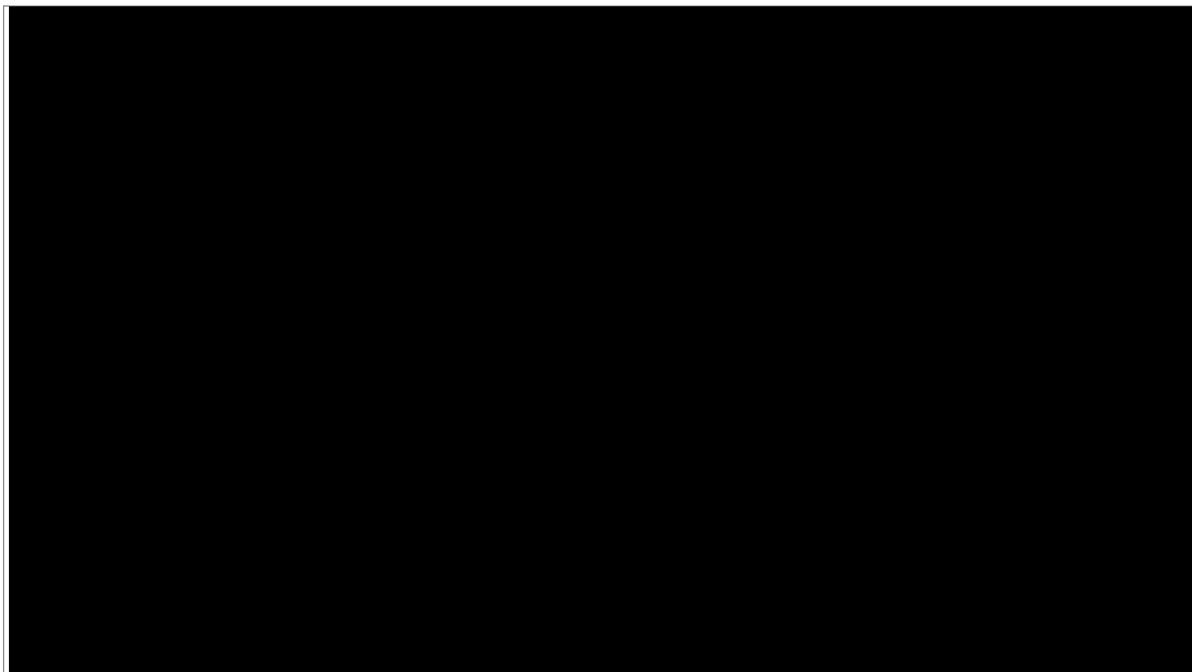
Rysunek 21.
Krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR/NR



[Redacted text]

[Redacted text]

Rysunek 22.
Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z CR

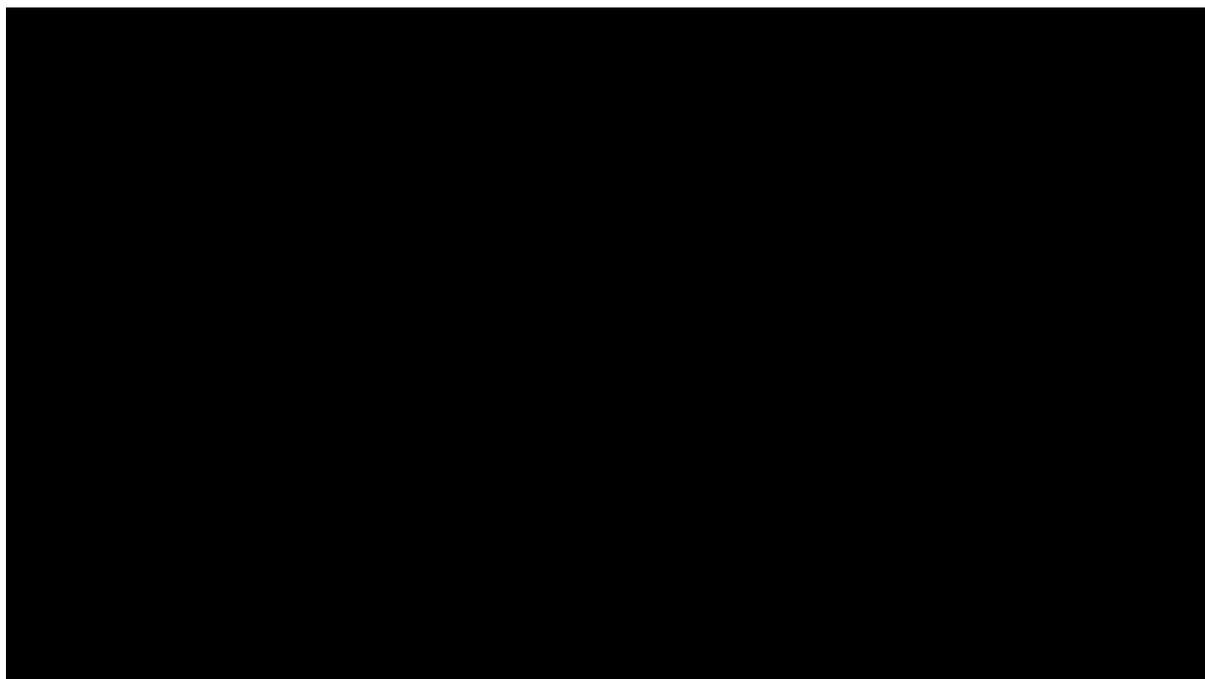


Wartości kryteriów informacyjnych uzyskane dla poszczególnych rozkładów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 102.
Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z CR

Rysunek 23.

Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z VGPR

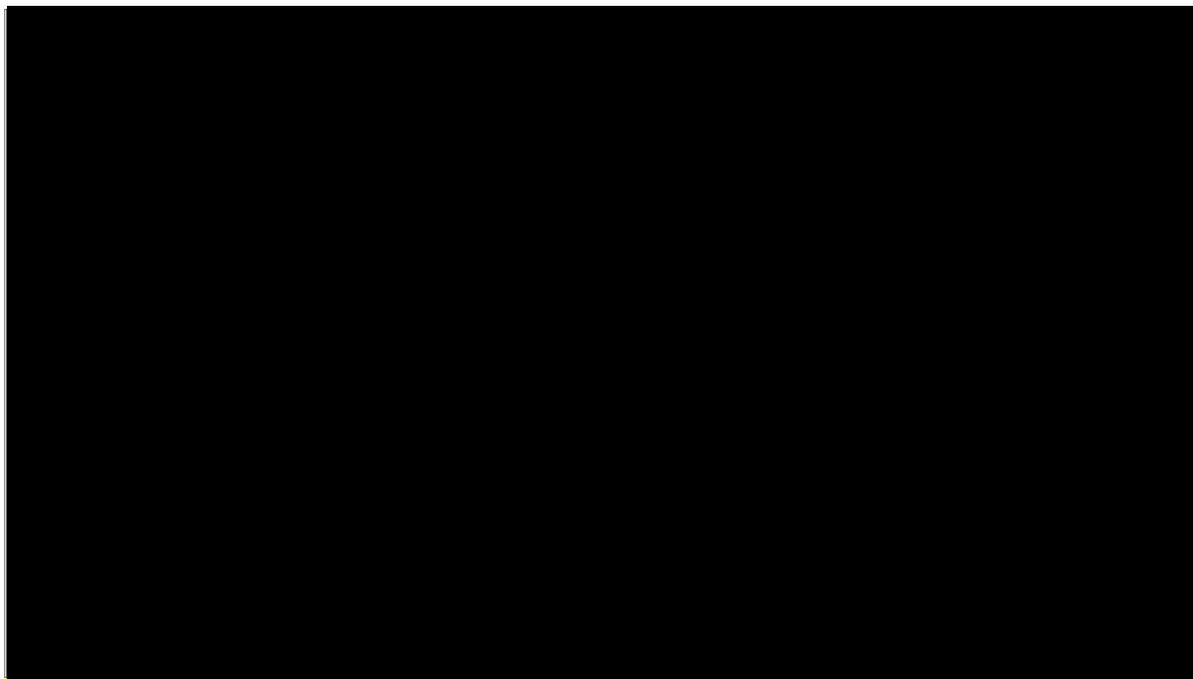


Poniższa tabela przedstawia wartości kryteriów informacyjnych uzyskane dla poszczególnych rozkładów.

Tabela 103.

Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z VGPR

Rysunek 24.
Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR

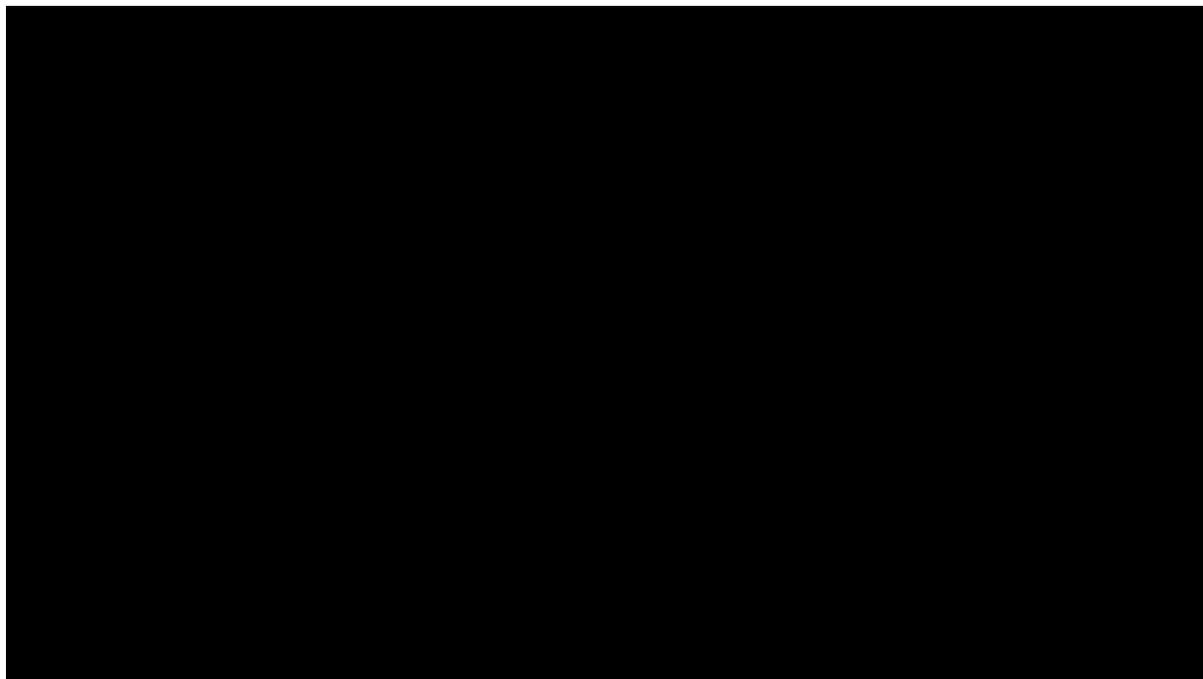


Wartości kryteriów informacyjnych uzyskane dla poszczególnych rozkładów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 104.
Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z PR

Rysunek 25.

Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z NR



Poniższa tabela przedstawia wartości kryteriów informacyjnych uzyskane dla poszczególnych rozkładów.

Tabela 105.

Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z NR

Odsetek chorych z częściową oraz brakiem odpowiedzi hematologicznej na leczenie z badania *ANDROMEDA* wykorzystano w celu połączenia krzywej przeżycia całkowitego chorych z PR z krzywą przeżycia całkowitego chorych z NR. 

 wyboru krzywej do modelowania przeżycia całkowitego chorych z PR/NR dokonano na podstawie

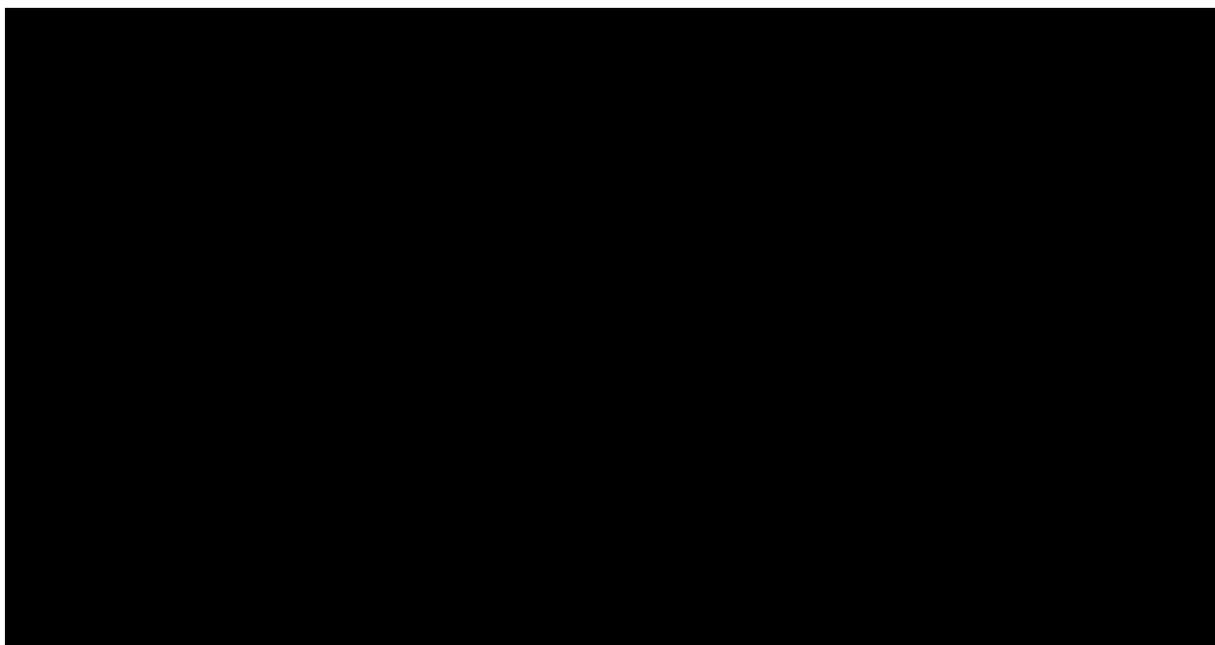
analizy wizualnej krzywych oraz wartości kryteriów informacyjnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na poniższym rysunku zaprezentowano krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR oraz NR.

Rysunek 26.
Krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR/NR



[Redacted text block]

18. Spis tabel

Tabela 1.	[Redacted]
Tabela 2.	[Redacted]
Tabela 3.	[Redacted]
Tabela 4.	[Redacted]
Tabela 5.	[Redacted]
Tabela 6.	[Redacted]
Tabela 7.	[Redacted]
Tabela 8.	[Redacted]
Tabela 9.	[Redacted]
Tabela 10.	[Redacted]
Tabela 11.	[Redacted]
Tabela 12.	[Redacted]
Tabela 13.	[Redacted]
Tabela 14.	Wartości użyteczności w zależności od uzyskanej przez chorego odpowiedzi hematologicznej.....37

Tabela 15. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych	38
Tabela 16. Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	38
Tabela 17. Podsumowanie obniżek użyteczności wynikających z wystąpienia zdarzeń niepożądanych (PLN)	39
Tabela 18. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z CR	41
Tabela 19. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z VGPR	42
Tabela 20. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z PR	43
Tabela 21. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z NR	44
Tabela 22. Szczegóły dotyczące względnej intensywności dawki poszczególnych substancji stosowanych w schematach leczenia D+CyBorD oraz CyBorD.....	49
Tabela 23. Dawkowanie substancji stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia	50
Tabela 24. Dawkowanie substancji stosowanych w ramach drugiej linii leczenia	50
Tabela 25.  	
Tabela 26. Ceny leku uwzględnione w analizie – daratumumab (PLN).....	53
Tabela 27. Ceny leku uwzględnione w analizie – cyklofosfamid (PLN)	54
Tabela 28. Ceny leku uwzględnione w analizie – deksametazon (PLN)	54
Tabela 29. Wycena substancji stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia (PLN)	55
Tabela 30. Podsumowanie kosztów stosowania dodatkowych leków w ramach pierwszej linii leczenia (PLN)	56

Tabela 31. Koszt leczenia poszczególnymi substancjami (PLN).....	57
Tabela 32. Średni ważony koszt schematów chemioterapii kondycjonujących (PLN)	57
Tabela 33. Koszt przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych (PLN).....	58
Tabela 34. Podsumowanie kosztów związanych z przeprowadzeniem procedury ASCT (PLN).....	58
Tabela 35. Podsumowanie kosztów podania leków (PLN).....	59
Tabela 36. Świadczenia wykonywane w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia wraz z wyceną (PLN).....	59
Tabela 37. Częstość oraz odsetek chorych stosujących poszczególne świadczenia w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w zależności od stanu, w którym znajduje się chory	61
Tabela 38. Zestawienie źródeł częstości oraz odsetka chorych stosujących poszczególne świadczenia w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	62
Tabela 39. Koszt poszczególnych świadczeń wykonywanych w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w zależności od stanu, w którym znajduje się chory (PLN)	63
Tabela 40. Podsumowanie kosztów poszczególnych świadczeń wykonywanych w ramach diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia chorych (PLN).....	64
Tabela 41. Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem leukopenii (PLN).....	65
Tabela 42. Podsumowanie kosztu stosowania filgrastimu (PLN)	65
Tabela 43. Koszt całkowity leczenia leukopenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)	65
Tabela 44. Koszt hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem neutropenii (PLN)	66

Tabela 45. Podsumowanie kosztu stosowania filgrastimu (PLN)	66
Tabela 46. Koszt całkowity leczenia neutropenii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)	67
Tabela 47. Koszt leczenia zapalenia płuc (PLN).....	67
Tabela 48. Koszt leczenia biegunki 3.-4. Stopnia (PLN)	67
Tabela 49. Koszt preparatu wapnia oraz leku przeciwhistaminowego do stosowania doustnego (PLN)	68
Tabela 50. Koszt całkowity leczenia obrzęku w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)	68
Tabela 51. Koszt chlorku potasu (PLN)	69
Tabela 52. Koszt całkowity leczenia hipokaliemii w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (PLN)	69
Tabela 53. Koszt leczenia omdlenia (PLN).....	69
Tabela 54. Koszt leczenia niewydolności serca (PLN).....	70
Tabela 55. Podsumowanie kosztów wystąpienia zdarzeń niepożądanych (PLN).....	70
Tabela 56. Ceny leku uwzględnione w analizie – prednizon (PLN).....	71
Tabela 57. Podsumowanie kosztów drugiej linii leczenia (PLN).....	71
Tabela 58. Koszt dostępu naczyniowego w leczeniu nerkozastępczym – hemodializa (PLN).....	73
Tabela 59. Roczny koszt hemodializoterapii (PLN).....	73
Tabela 60. Roczny koszt leczenia powikłań hemodializoterapii (PLN).....	73
Tabela 61. Podsumowanie kosztów hemodializy (PLN).....	74

Tabela 62. Koszt dostępu naczyniowego w leczeniu nerkozastępczym – dializa otrzewnowa (PLN)	74
Tabela 63. Roczny koszt dializoterapii otrzewnowej (PLN)	75
Tabela 64. Roczny koszt leczenia powikłań dializoterapii otrzewnowej (PLN)	75
Tabela 65. Podsumowanie kosztów dializy otrzewnowej (PLN)	75
Tabela 66. Częstość oraz odsetek chorych stosujących poszczególne świadczenia wchodzące w skład zużycia zasobów opieki zdrowotnej	77
Tabela 67. Podsumowanie kosztów zużycia zasobów opieki zdrowotnej (PLN)	77
Tabela 68. Szczegóły dotyczące wyceny kosztu leczenia paliatywnego	78
Tabela 69. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	80
Tabela 70. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	85
Tabela 71. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora	86
Tabela 72. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	88
Tabela 73. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem	90
Tabela 74. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania D+CyBorD vs CyBorD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	92
Tabela 75. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania D+CyBorD vs CyBorD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	94

Tabela 76. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania D+CyBorD vs CyBorD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	97
Tabela 77. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania D+CyBorD vs CyBorD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	99
Tabela 78. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania D+CyBorD vs CyBorD – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	104
Tabela 79. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania D+CyBorD vs CyBorD – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	105
Tabela 80. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania D+CyBorD vs CyBorD – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	106
Tabela 81. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania D+CyBorD vs CyBorD – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	107
Tabela 82. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	109
Tabela 83. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	110
Tabela 84. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	114
Tabela 85. [REDACTED]	
Tabela 86. Długookresowe wyniki przeżycia całkowitego chorych w ramieniu CyBorD na podstawie literatury.....	117
Tabela 87. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	125

Tabela 88. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	127
Tabela 89. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	131
Tabela 90. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	131
Tabela 91. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	139
Tabela 92. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicystów.....	142
Tabela 93. Szczegóły dotyczące stanowiska ekspertów klinicystów	143
Tabela 94. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z CR	145
Tabela 95. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z VGPR ..	146
Tabela 96. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z PR	147
Tabela 97. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z NR	148
Tabela 98. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z CR	150
Tabela 99. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z VGPR ..	151
Tabela 100. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z PR	152

-
- Tabela 101. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z NR153
- Tabela 102. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z CR155
- Tabela 103. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z VGPR ..156
- Tabela 104. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z PR157
- Tabela 105. Wartości kryteriów informacyjnych dla poszczególnych rozkładów wykorzystanych do modelowania przeżycia całkowitego chorych z NR158
-

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	28
Rysunek 2. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z CR.....	41
Rysunek 3. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z VGPR	42
Rysunek 4. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR	43
Rysunek 5. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z NR.....	44
Rysunek 6. Krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR/NR	45
Rysunek 7. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.....	111
Rysunek 8. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora	112
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	126
Rysunek 10. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	133
Rysunek 11. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	137
Rysunek 12. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z CR.....	145

Rysunek 13. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z VGPR.....	146
Rysunek 14. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR.....	147
Rysunek 15. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z NR.....	148
Rysunek 16. Krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR/NR.....	149
Rysunek 17. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z CR.....	150
Rysunek 18. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z VGPR.....	151
Rysunek 19. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR.....	152
Rysunek 20. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z NR.....	153
Rysunek 21. Krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR/NR.....	154
Rysunek 22. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z CR.....	155
Rysunek 23. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z VGPR.....	156
Rysunek 24. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR.....	157
Rysunek 25. Krzywa KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z NR.....	158

Rysunek 26. Krzywe KM oraz krzywe dopasowane do danych KM dla przeżycia całkowitego chorych z PR/NR.....159

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna, <i>Darzalex® (daratumumab) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)</i> , MAHTA, Warszawa 2022
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, <i>Darzalex® (daratumumab) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)</i> , MAHTA, Warszawa 2022
ANDROMEDA [EMA EPAR 2021]	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report Darzalex, International non-proprietary name: daratumumab, Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0043, 20 May 2021, EMA/433036/2021
ANDROMEDA [Kastritis 2021]	Kastritis E., Palladini G., Minnema M.C. i in., <i>ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis</i> , N Engl J Med. 2021; 385(1):46-58
Ankieta przeprowadzona wśród ekspertów klinicystów	Ankieta przeprowadzona wśród ekspertów klinicystów dotycząca populacji docelowej oraz wyboru komparatorów dla leku daratumumab stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)
Apteka – Dbam o zdrowie	Strona internetowa będąca apteką online – https://www.doz.pl/apteka/p53456-Quixx_test_ciazowy_plytkowy_1_sztuka
Baza leków – medycyna praktyczna	Strona internetowa medycyny praktycznej – baza leków, https://www.mp.pl/pacjent/leki/
Beusterien 2010	Beusterien K.M., Davies J., Leach M. i in., <i>Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study</i> , Health and Quality of Life Outcomes. 2010; 8:50
Brown 2001	Brown R.E., Hutton J., Burrell A., <i>Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK</i> , Pharmacoeconomics. 2001; 19(11):1091-1102
Carlson 2018	Carlson J.J., Guzauskas G.F., Chapman R.H. i in., <i>Cost-effectiveness of Drugs to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the United States</i> , J Manag Care Spec Pharm. 2018; 24(1):29-38
Chakraborty 2019	Chakraborty R., Rybicki L., Tomer J. i in., <i>Patient-reported outcomes in systemic AL amyloidosis with functional assessment of cancer therapy-general (FACT-G) and patient-reported outcomes measurement information system-global health (PROMIS-GH) in a real-world population</i> , Leuk Lymphoma. 2019; 60(14):3544-3551
ChPL Accofil®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Accofil®
ChPL Alkeran®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alkeran®
ChPL Bendamustine Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bendamustine Accord®
ChPL Darzalex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex®
ChPL Fludara Oral®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fludara Oral®

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ChPL Myleran®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myleran®
Comenzo 2012	Comenzo R.L., Reece D., Palladini G. i in., <i>Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis</i> , Leukemia. 2012; 26(11):2317-2325
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz modelu
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PloS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
D'Souza 2016	D'Souza A., Huang J., Hari P., <i>New Light Chain Amyloid Response Criteria Help Risk Stratification of Patients by Day 100 after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation</i> , Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22(4):768-770
Emin 2016	Emin A., Rogers C.A., Banner N.R., <i>Quality of life of advanced chronic heart failure: medical care, mechanical circulatory support and transplantation</i> , Eur J Cardiothorac Surg. 2016; 50(2):269-273
Gajewski 2018	Gajewski P. (red.), <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2018</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Genadieva-Stavrik 2016	Genadieva-Stavrik S., Boumendil A., Dreger P. i in., <i>Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation</i> . Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2016; 27(12):2251-2257
Gertz 2007	Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. i in., <i>Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response</i> , Haematologica. 2007; 92(10):1415-1418
Informator o umowach NFZ 2022	NFZ, <i>Informator o umowach</i> , https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search
Kastritis 2015	Kastritis E., Roussou M., Gavriatopoulou M. i in., <i>Long-term outcomes of primary systemic light chain (AL) amyloidosis in patients treated upfront with bortezomib or lenalidomide and the importance of risk adapted strategies</i> , Am J Hematol. 2015; 90(4):E60-65
Kastritis 2016	Kastritis E., Leleu X., Arnulf B. i in., <i>A randomized phase III trial of Melphalan and Dexamethasone (Mdex) versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for untreated patients with AL Amyloidosis</i> , Blood. 2016; 128(22):646
Kastritis 2020	Kastritis E., Fotiou D., Theodorakakou F. i in., <i>Timing and impact of a deep response in the outcome of patients with systemic light chain (AL) amyloidosis</i> , Amyloid. 2020; 28(1):1-9

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Komunikat DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2022 r.
Kyle 1997	Kyle R.A., Gertz M.A., Greipp P.R. i in., <i>A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine</i> , N Engl J Med. 1997; 336:1202-07
Manwani 2019	Manwani R., Cohen O., Sharpley F. i in., <i>A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib</i> , Blood. 2019; 134(25):2271-2280
Muchtart 2017	Muchtart E., Gertz M.A., Kumar S.K. i in., <i>Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death</i> , Blood. 2017; 129(15):2111-2119
Nafees 2008	Nafees B., Stafford M., Gavriel S. i in., <i>Health state utilities for non-small cell lung cancer</i> , Health and Quality of Life Outcomes. 2008; 6:84
Nguyen 2018	Nguyen V.P., Landau H., Quillen K. i in., <i>Modified High-Dose Melphalan and Autologous Stem Cell Transplantation for Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis</i> , Biol Blood Marrow Transplant. 2018; 24(9):1823-1827
NICE MTG41	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Senza spinal cord stimulation system for delivering HF10 therapy to treat chronic neuropathic pain</i> , 2019, MTG41
NICE TA350	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis</i> , 2015, TA350
NICE TA408	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Pegaspargase for treating acute lymphoblastic leukaemia</i> , 2016, TA408
NICE TA573	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma</i> , 2019, TA573
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020
Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek	Gellert R. i in., <i>Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek</i> , Sekcja Nefrologiczna Izby Gospodarczej, Medycyna Polska, 2018, http://www.izbamedpol.pl/wp-content/uploads/2019/03/opieka_koordynowana_raport_2019.pdf
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Palladini 2004	Palladini G., Perfetti V., Obici L. i in., <i>Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation</i> , Blood. 2004; 103:2936-38
Palladini 2012	Palladini G., Dispenzieri A., Gertz M.A. i in., <i>New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes</i> , J Clin Oncol. 2012; 30(36):4541-4549

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Palladini 2015	Palladini G., Sachchithanantham S., Milani P. i in., <i>A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis</i> , Blood. 2015; 126(5):612-615
Potemski 2013	Potemski P., Krzakowski M. (red.), <i>Leczenie wspomagające</i> , Polska Unia Onkologii: <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</i>
PTOK 2020	Jamroziak K., Dmoszyńska A., 2.10. <i>Choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin</i> , Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja 2020, 6: 341-356
Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 3/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 31 stycznia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „filgrastim (Neupogen®) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u osób poddawanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów”
Robinson 2008	Robinson S.P., Sureda A., Canals C. i in., <i>Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome</i> . Haematologica. 2008; 94(2):230-238
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sanchorawala 2007	Sanchorawala V., Skinner M., Quillen K. i in., <i>Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation</i> , Blood. 2007; 110(10):3561-3563
Sanchorawala 2022	Sanchorawala V., Palladini G., Minnema M.C. i in., <i>Health-related quality of life in patients with light chain amyloidosis treated with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone ± daratumumab: Results from the ANDROMEDA study</i> , Am J Hematol. 2022; 97(6):719-730
Seldin 2004	Seldin D.C., Anderson J.J., Sanchorawala V. i in., <i>Improvement in quality of life of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation</i> , Blood. 2004; 104(6):1888-93
Stanowisko ekspertów klinicystów	Stanowisko Ekspertów Klinicystów dotyczące populacji docelowej oraz wyboru komparatorów dla leku daratumumab stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)
Statystyki JGP	Strona internetowa NFZ będąca katalogiem grup JGP: https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a
Stein 2018	Stein E.M., Yang M., Guerin A. i in., <i>Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States</i> , Health Qual Life Outcomes. 2018; 16(1):193

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Sullivan 2011	Sullivan P.W., Slejko J.F., Sculpher M.J. i in., <i>Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom</i> , Med Decis Making. 2011; 31(6):800-804
Świerkot 2005	Świerkot J., Nowak B., Szechiński J., <i>Toczeń rumieniowaty układowy a infekcja wirusem HIV</i> , Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 2005; 59: 433-440
Tablice trwania życia	Główny Urząd Statystyczny, <i>Trwanie życia w 2020 r.</i> , https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wechalekar 2007	Wechalekar A.D., Goodman H.J., Lachmann H.J. i in., <i>Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis</i> , Blood. 2007; 109(2):457-464
White 2017	White M.K., McCausland K.L., Sanchorawala V. i in., <i>Psychometric validation of the SF-36 Health Survey in light chain amyloidosis: results from community-based and clinic-based samples</i> , Patient Relat Outcome Meas. 2017; 8:157-167
Wnioskowany program lekowy	„Leczenie chorych na nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL)” (ICD-10 E85.81)
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.
Wylld 2012	Wylld M., Morton R.L., Hayen A. i in., <i>A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments</i> , PLoS Med. 2012; 9(9):e1001307
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 129/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 października 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 maja 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie leczenie szpitalne	<p>Zarządzenie nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne</p> <p>Zarządzenie nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne</p> <p>Zarządzenie nr 177/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 października 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne</p>
Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna	<p>Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna</p>
Zarządzenie programy lekowe	<p>Zarządzenie Nr 119/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe</p>
Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie	<p>Zarządzenie Nr 143/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 8 listopada 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie</p>
Zeng 2020	<p>Zeng X., Peng L., Peng Y. i in., <i>Economic Evaluation of Adding Daratumumab to a Regimen of Bortezomib + Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Based on the Latest Updated Analysis of CASTOR</i>, Clin Ther. 2020; 42(2):251-262</p>
Zhang 2018	<p>Zhang T.T., Wang S., Wan N. i in., <i>Cost-effectiveness of Daratumumab-based Triplet Therapies in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i>, Clin Ther. 2018; 40(7):1122-1139</p>