

## **ANALIZA EKONOMICZNA**



# **DARATUMUMAB (DARZALEX®) SKOJARZONY Z LENALIDOMIDEM I DEKSAMETAZONEM W TERAPII NOWO ROZPOZNANEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO**

Wersja 1.0



## **HTA Consulting**

ul. Starowińska 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 16 grudnia 2022 r.

W dniu 14 lipca 2023 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.21.2023.2.KDe dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.**

ul. Iłżecka 24  
02-135 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted text block]



■ [REDACTED]	75
■ [REDACTED]	78
<b>6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI</b>	<b>82</b>
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	82
6.2. Wyniki	83
■ [REDACTED]	89
<b>7. WALIDACJA</b>	<b>90</b>
7.1. Walidacja wewnętrzna	90
7.2. Walidacja konwergencji	90
7.3. Walidacja zewnętrzna	92
<b>8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI</b>	<b>93</b>
<b>9. OGRANICZENIA</b>	<b>96</b>
<b>10. DYSKUSJA</b>	<b>97</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>99</b>
<b>12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW</b>	<b>105</b>
<b>13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI</b>	<b>108</b>
<b>ANEKS A.</b>	<b>111</b>
A.1. Strategie wyszukiwania	111
A.2. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + pacjent	116
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	118
A.4. Badanie ankietowe	118

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AIC</b>	Kryterium informacyjne Akaike ( <i>Akaike Information Criterion</i> )
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASCT</b>	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Autologous Stem Cell Transplantation</i> )
<b>BIC</b>	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza ( <i>Bayesian Information Criterion</i> )
<b>BOR</b>	Bortezomib
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i> )
<b>CER</b>	Współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Cost-Utility Ratio</i> )
<b>CVd</b>	Cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon
<b>CYCLO</b>	Cyklofosfamid
<b>DARA</b>	Daratumumab
<b>DEX</b>	Deksametazon
<b>DRd</b>	Daratumumab, lenalidomid, deksametazon
<b>DVd</b>	Daratumumab, bortezomib, deksametazon
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )

<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>IKS</b>	Iksazomib
<b>IRd</b>	Iksazomib, lenalidomid, deksametazon
<b>KAR</b>	Karfilzomib
<b>Kd</b>	Karfilzomib, deksametazon
<b>KM</b>	Kaplan-Meier
<b>KRd</b>	Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
<b>LEN</b>	Lenalidomid
<b>MM</b>	Szpiczak plazmocytowy ( <i>Multiple Myeloma</i> )
<b>MPT</b>	Melfalan, prednizon, talidomid
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OS</b>	Całkowite przeżycie ( <i>Overall Survival</i> )
<b>Pd</b>	Pomalidomid, deksametazon
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression Free Survival</i> )
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>POM</b>	Pomalidomid

<b>PVd</b>	Pomalidomid, bortezomib, deksametazon
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>Rd</b>	Lenalidomid, deksametazon
<b>RSS</b>	Umowa podziału ryzyka ( <i>Risk Sharing Scheme</i> )
<b>TAL</b>	Talidomid
<b>TTD</b>	Czas do przerwania leczenia ( <i>Time-to-treatment discontinuation</i> )
<b>VCd</b>	Bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
<b>Vd</b>	Bortezomib, deksametazon
<b>VRd</b>	Lenalidomid, bortezomib, deksametazon
<b>VTd</b>	Bortezomib, talidomid, deksametazon

# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności daratumumabu (Darzalex®) w schemacie DRd w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

## ■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo interwencji (DRd) oraz komparatorów: schematów Rd i VRd. Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym o stanie sprawności ECOG 0-2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone z wykorzystaniem techniki czasu podzielonego (ang. *partitioned survival*). Model umożliwia śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 30-letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z dożywotnim horyzontem), przy uwzględnieniu cyklu tygodniowego.

Dane dotyczące skuteczności DRd, Rd w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby zostały zaczerpnięte z randomizowanego badania klinicznego MAIA. Nie odnaleziono badań, na podstawie których byłoby możliwe bezpośrednie porównanie DRd względem VRd. W związku z tym efektywność VRd w zakresie PFS oraz OS określono w oparciu o porównanie pośrednie względem DRd przez wspólną grupę referencyjną – schemat Rd. Charakterystykę pacjentów przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów z badania MAIA. Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania MAIA. Uwzględniono także spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty interwencji i komparatora, koszty podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty związane z opieką terminalną. Koszty jednostkowe DARA określono na podstawie danych od Zamawiającego. Pozostałe koszty określono na podstawie zarządzeń NFZ, statystyk NFZ, obwieszczenia Ministra Zdrowia, danych NFZ z serwisu Ikar Pro i przetargów szpitalnych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER) oraz ceny progowe. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%.



Próg opłacalności przyjęto na poziomie 175 926 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

# 1. Wprowadzenie

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności daratumumabu (Darzalex®) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach schematu DRd (Darzalex®, Revlimid®, dexamethasone) u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym (MM) o stanie sprawności wg ECOG 0–2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT).

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

### **POPULACJA**

Dorośli ( $\geq 18$  lat) pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym o stanie sprawności wg ECOG 0-2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

### **INTERWENCJA**

Daratumumab, lenalidomid i deksametazon (DRd).

### **KOMPARATORY**

- Lenalidomid i deksametazon (Rd),
- Bortezomib, lenalidomid i deksametazon (VRd).

### **PUNKTY KOŃCOWE**

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

## 1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1], w ramach której zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów. Metodykę analizy ekonomicznej ustalono na podstawie wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej [2], w ramach której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych dla ocenianej interwencji oraz komparatorów.

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie randomizowane MAIA, w którym porównano schemat DRd względem Rd. W porównaniu bezpośrednim prezentowanym w badaniu randomizowanym MAIA wykazano, że stosowanie schematu DRd w porównaniu z dwulekowym schematem Rd wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*).

Nie odnaleziono badań, na podstawie których byłoby możliwe bezpośrednie porównanie DRd względem VRd. Odnaleziono natomiast badanie randomizowane umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego (badanie SWOG S0777 dla porównania VRd vs Rd i MAIA dla porównania DRd vs Rd). W ramach porównania pośredniego wykazano, że schemat DRd w porównaniu do schematu VRd przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane MAIA, w którym wykazano wyższość schematu DRd względem Rd. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4] nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [5].

## 2. Metodyka

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na długość i jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie  $L$  oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś  $K$  dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

## 2.2. Struktura modelu

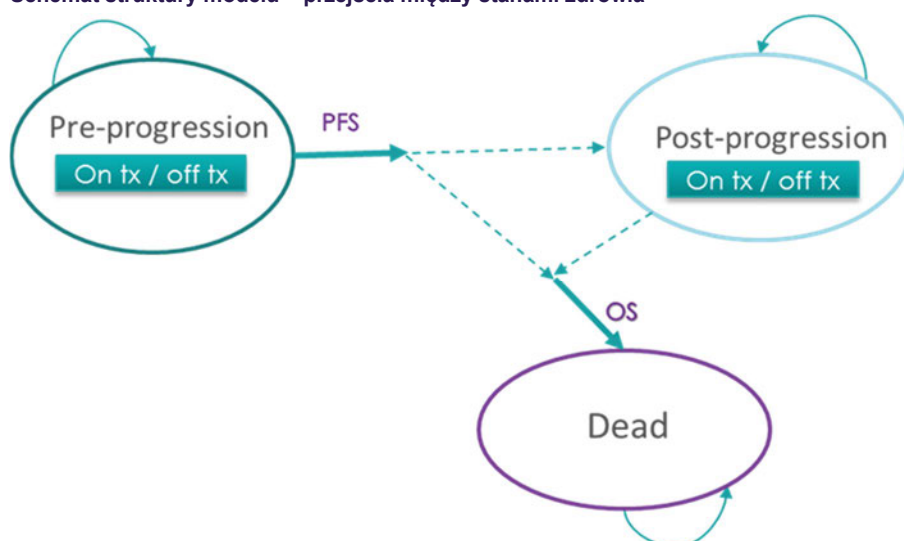
Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na dostarczonej przez Zamawiającego modelu ekonomicznym, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych wejściowych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Model opracowano przy zastosowaniu techniki czasu podzielonego (ang. *partitioned survival*). Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe PFS i OS określone dla ocenianych leków. Struktura modelu bazuje na stanach zdrowia odzwierciedlających naturalny przebieg MM.

Wyodrębniono 3 stany zdrowia: przed progresją (*Pre-progression*), po progresji (*Post-progression*) i zgon (*Dead*). W celu zapewnienia odpowiedniego modelowania kosztów związanych z leczeniem niezbędne było ciągłe śledzenie statusu leczenia w stanie „przed progresją” i „po progresji”:

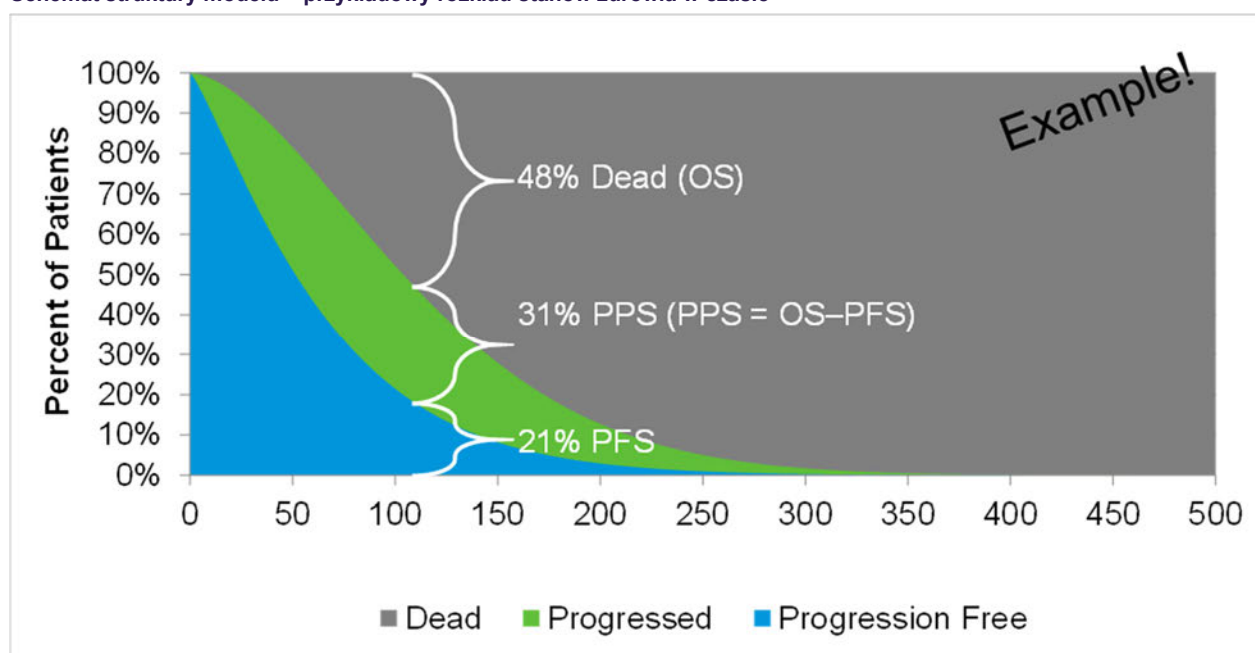
- przed progresją:
  - w trakcie leczenia (*on tx*);
  - bez leczenia (*off tx*);
- po progresji:
  - w trakcie kolejnego leczenia (*on tx*);
  - bez leczenia / podczas opieki paliatywnej (*off tx*);
- zgon.

**Rysunek 1.**  
Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia



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

**Rysunek 2.**  
Schemat struktury modelu – przykładowy rozkład stanów zdrowia w czasie



W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów przyporządkowane zostaje do stanu „przed progresją” i rozpoczyna leczenie. W kolejnych cyklach analizy w stanie „przed progresją” pozostaje odsetek kohorty wejściowej równy odsetkowi osób, u których nie wystąpiła progresja choroby zgodnie z krzywą PFS. Do stanu „po progresji” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS, natomiast pozostała część kohorty zostaje przypisana do stanu „zgon”. Czas trwania leczenia pacjentów w stanie ‘przed progresją’ określono na podstawie krzywej czasu do przerwania leczenia (TTTD, ang *time-to-treatment discontinuation*). W stanie „po progresji” część pacjentów może otrzymać drugą linię leczenia. Status leczenia po progresji określono poprzez uwzględnienie odsetka pacjentów



wchodzących do stanu „po progresji” w każdym cyklu (na podstawie różnicy w liczbie pacjentów w stanie „przed progresją” w kolejnych cyklach oraz ryzyka zgonu w stanie „przed progresją”). Czas trwania leczenia drugiego rzutu dla poszczególnych terapii określono na podstawie median czasu trwania leczenia raportowanych w badaniach. Gdy pacjenci doświadczą progresji po drugiej linii leczenia, część z nich może otrzymać trzecią linię leczenia. Koszty związane z leczeniem pierwszej i drugiej linii leczenia modelowane są odpowiednio na podstawie czasu trwania leczenia w pierwszej i drugiej linii. Natomiast koszty trzeciej linii leczenia naliczane są w postaci średniego kosztu na cykl, przy uwzględnieniu średniego czasu trwania tej linii.

W przypadku zastosowania techniki *partitioned survival* skuteczność leczenia w odniesieniu do PFS nie wpływa bezpośrednio na OS. Skuteczność kolejnych linii leczenia jest zawarta w danych dotyczących OS, podczas gdy ich koszt szacowany jest oddzielnie w oparciu o liczbę progresujących pacjentów, koszty jednostkowe i czas trwania terapii w kolejnej linii.

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.8) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.5). Koszty oraz efekty kliniczne związane z zastosowaniem analizowanych terapii wyznaczono przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztu danego stanu oraz przypisanej mu użyteczności.

## 2.3. Populacja docelowa

Dorośli ( $\geq 18$  lat) pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym o stanie sprawności wg ECOG 0-2, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

## 2.4. Porównywane interwencje

W analizie przeprowadzono następujące porównania:

- schematu DRd ze schematem Rd,
- schematu DRd ze schematem VRd.

Wnioskowana interwencja obejmuje schemat DRd, w ramach których podanie daratumumabu (DARA) będzie miało formę wstrzyknięcia podskórnego (opakowanie 1800 mg).

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1]. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.


## 2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są koszty deksametazonu stosowanego w ramach leczenia schematami DRd, Rd oraz VRd, a także w ramach niektórych schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia. Uwzględnione koszty pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów NFZ ponoszonych na leczenie analizowanej jednostki chorobowej i w związku z tym wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki należy uznać jako wyniki dodatkowe. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2).

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnym. Dożywotni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej (choroba przewlekła) i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [3].

W ramach analizy wrażliwości, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] przetestowano krótszy horyzont czasowy. Jako scenariusz alternatywny przyjęto horyzont równy  (mediana przeżycia w ramieniu DRd w modelu).

## 2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [2]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- czas przeżycia całkowitego (OS),
- czas przeżycia bez progresji choroby (PFS),
- czas do przerwania leczenia (TTTD),
- jakość życia,
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące przeżycia zostały skorygowane o dane dotyczące przeżycia w populacji ogólnej (określonego na podstawie tablic trwania życia). Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.3.

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badania MAIA oraz przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.5 i A.1.2.

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii, w tym:
  - koszty monitorowania przed progresją,
  - koszty monitorowania po progresji,
- koszty kolejnych linii leczenia (koszty leków, koszty podania i monitorowania leczenia),
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*).

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów. W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

## 2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu *partitioned survival* polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie, pomimo względnie krótkiej długości cyklu wynoszącej 1 tydzień, uwzględniono korektę połowy cyklu. Podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [3].

## 2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 175 926 zł. [6]

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 1 000 000 zł.

## 2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

## Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (175 926 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (BSA), median czasu trwania leczenia i spadków użyteczności dla zdarzeń niepożądanych, przyjęto rozkład normalny; zmienna ta skupiona jest symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych;
- dla odsetków, proporcji, użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla kosztów monitorowania po progresji bez leczenia przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty.

## **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- użyteczności stanów zdrowia,
- efektywności DRd, Rd i VRd,
- czasu trwania leczenia DRd i Rd,
- kosztu lenalidomidu (LEN).

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

## 3. Dane źródłowe

### 3.1. Charakterystyka populacji

W analizie określono charakterystyki początkowe populacji obejmujące:

- średni wiek pacjentów i odsetek mężczyzn – parametry determinujące prawdopodobieństwo zgonu,
- powierzchnię ciała – parametr determinujący wielkość dawki niektórych leków uwzględnionych w analizie.

Powyższe parametry zaczerpnięto z badania MAIA [7, 8].

Tabela 1.  
Charakterystyki początkowe

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek mężczyzn	52%	MAIA
Średni wiek	74,1 lat	
Powierzchnia ciała (SE)	██████████	

### 3.2. Śmiertelność ogólna

W analizie przyjęto, że w każdym cyklu śmiertelność pacjentów z populacji docelowej będzie nie niższa niż śmiertelność w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy. W celu określenia tygodniowego cyklu prawdopodobieństwa zgonu pacjentów skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2021 roku [9].

Tabela 2.  
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2021)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,42%	0,35%	50	0,75%	0,28%
1	0,03%	0,02%	51	0,82%	0,31%
2	0,02%	0,02%	52	0,90%	0,34%
3	0,02%	0,01%	53	0,99%	0,37%
4	0,02%	0,01%	54	1,08%	0,41%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
5	0,01%	0,01%	55	1,19%	0,46%
6	0,01%	0,01%	56	1,30%	0,51%
7	0,01%	0,01%	57	1,42%	0,56%
8	0,01%	0,01%	58	1,55%	0,63%
9	0,01%	0,01%	59	1,70%	0,70%
10	0,01%	0,01%	60	1,87%	0,78%
11	0,01%	0,01%	61	2,05%	0,87%
12	0,01%	0,01%	62	2,25%	0,97%
13	0,02%	0,01%	63	2,47%	1,07%
14	0,02%	0,01%	64	2,70%	1,19%
15	0,03%	0,02%	65	2,94%	1,31%
16	0,03%	0,02%	66	3,20%	1,43%
17	0,04%	0,02%	67	3,46%	1,57%
18	0,05%	0,03%	68	3,72%	1,73%
19	0,06%	0,03%	69	4,00%	1,89%
20	0,07%	0,03%	70	4,28%	2,07%
21	0,08%	0,03%	71	4,58%	2,27%
22	0,09%	0,03%	72	4,91%	2,50%
23	0,09%	0,03%	73	5,28%	2,74%
24	0,10%	0,03%	74	5,68%	3,02%
25	0,11%	0,03%	75	6,12%	3,32%
26	0,11%	0,03%	76	6,61%	3,66%
27	0,12%	0,03%	77	7,14%	4,04%
28	0,13%	0,04%	78	7,71%	4,47%
29	0,13%	0,04%	79	8,34%	4,95%
30	0,14%	0,04%	80	9,03%	5,51%
31	0,15%	0,05%	81	9,82%	6,15%
32	0,16%	0,05%	82	10,71%	6,91%
33	0,18%	0,06%	83	11,71%	7,79%
34	0,19%	0,06%	84	12,82%	8,79%
35	0,21%	0,06%	85	14,03%	9,91%
36	0,22%	0,07%	86	15,30%	11,14%
37	0,24%	0,08%	87	16,61%	12,46%
38	0,26%	0,08%	88	17,95%	13,84%
39	0,28%	0,09%	89	19,31%	15,29%
40	0,30%	0,10%	90	20,69%	16,80%
41	0,33%	0,11%	91	22,10%	18,38%



Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
42	0,36%	0,12%	92	23,54%	20,02%
43	0,39%	0,14%	93	25,00%	21,73%
44	0,43%	0,15%	94	26,49%	23,48%
45	0,47%	0,17%	95	28,00%	25,28%
46	0,51%	0,19%	96	29,51%	27,10%
47	0,56%	0,21%	97	31,03%	28,93%
48	0,62%	0,23%	98	32,54%	30,76%
49	0,68%	0,26%	99	34,03%	32,57%
			100	35,50%	34,35%

Dane kliniczne, na podstawie których modelowana jest śmiertelność pacjentów z populacji docelowej, przedstawiono w kolejnym rozdziale.

### 3.3. Efektywność interwencji

W przypadku porównania schematów DRd i Rd skuteczność w zakresie PFS oraz OS, a także czas trwania terapii określono na podstawie wyników badania MAIA [7, 8]. Krzywe dla VRd określono uwzględniając HR (hazard względny, *hazard ratio*) dla porównania VRd vs Rd w zakresie PFS i OS. Oszacowany w ramach analizy klinicznej współczynnik HR dla OS i PFS odniesiono do krzywej uwzględnionej dla Rd.

Proces dopasowywania krzywych PFS, OS i TTTD przeprowadzony został przez autorów oryginalnego modelu. Przeprowadzone obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodnie z rekomendacjami NICE w zakresie ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia (*NICE Decision Support Unit*). Podczas modelowania krzywych testowano rozkłady parametryczne: Weibulla, wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, Gomperta i uogólniony gamma. Wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC, *Bayesian Information Criterion*), wizualną ocenę rozważanych rozkładów oraz ocenę poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym. Autorzy oryginalnego modelu zweryfikowali założenie proporcjonalności hazardu dla krzywych PFS i OS, oceniając wykresy logarytmicznego skumulowanego hazardu. Zarówno dla OS i PFS wykresy logarytmicznego skumulowanego hazardu dla DRd i Rd przecinają się, co oznacza że założenie o proporcjonalnych hazardach nie jest spełnione. W związku z tym do krzywych Kaplana-Meiera (KM) dla PFS i OS dopasowano oddzielnie niezależne modele.

Szczegółowy opis poszczególnych kroków dla PFS, OS oraz TTTD opisano w kolejnych rozdziałach.

### 3.3.1. Przeżycie całkowite

#### 3.3.1.1. DRD VS RD

W tabeli poniżej zestawiono wartości AIC i BIC dla dopasowanych krzywych parametrycznych do krzywej Kaplana-Meiera dla OS dla DRd i Rd.

Tabela 3.  
OS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla Rd i DRd

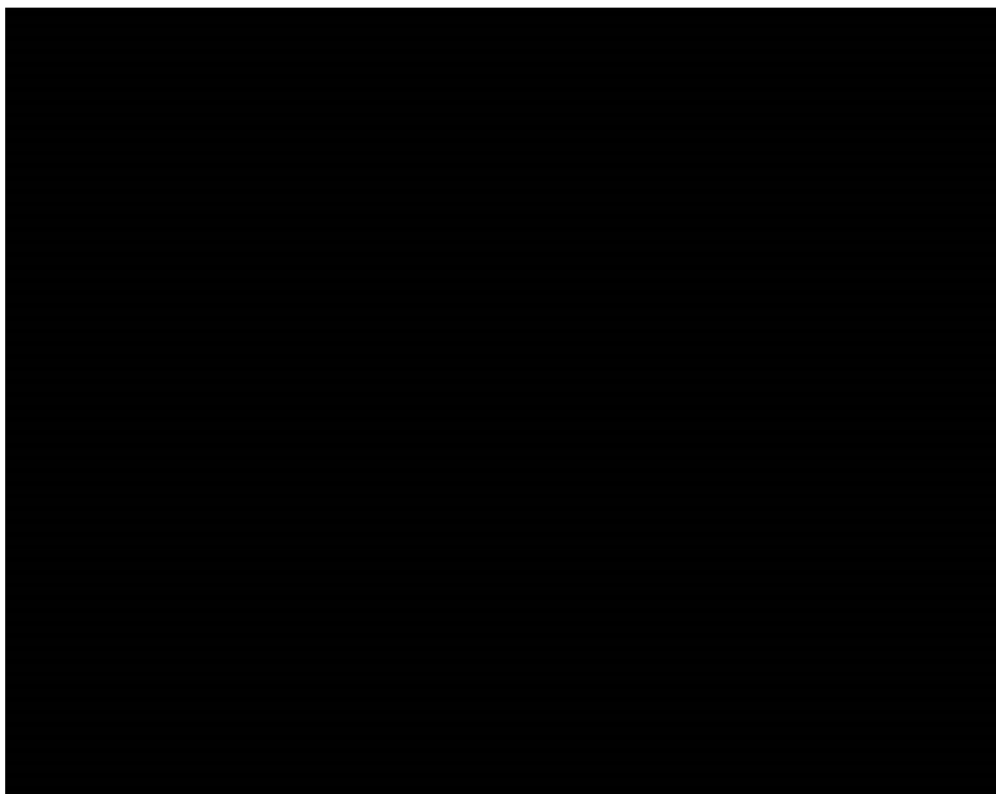
Rozkład	DRd		Rd	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładnicza	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████
Log-logistyczna	████	████	████	████
Log-normalna	████	████	████	████
Uogólniona gamma	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████

Na poniższych wykresach zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.

Wykres 1.  
Krzywa KM oraz dopasowane krzywe OS dla DRd



**Wykres 2.**  
**Krzywa KM oraz dopasowane krzywe OS dla Rd**

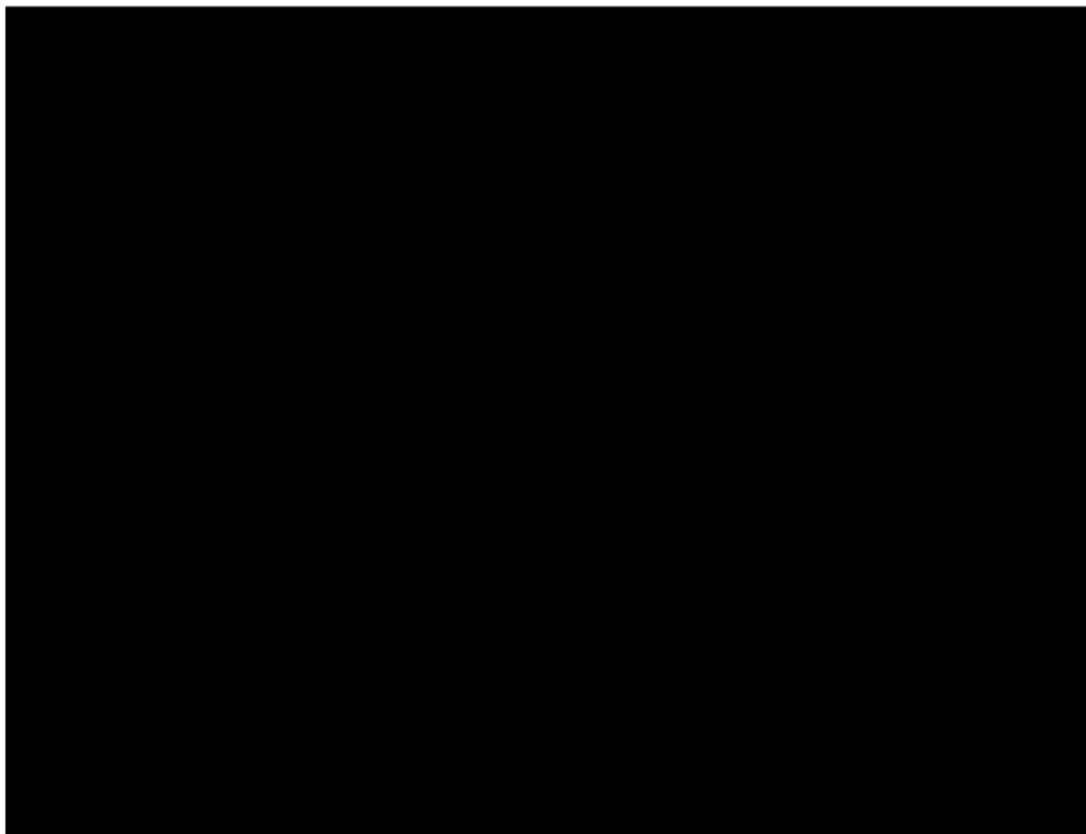


W oparciu o kryteria AIC i BIC najlepsze dopasowanie uzyskano przy wykorzystaniu krzywej wykładniczej w przypadku schematu DRd oraz Gomperta w przypadku schematu Rd. W konsekwencji krzywe te zostały uwzględnione w analizie podstawowej dla ocenianych schematów. W ramach analizy wrażliwości dla schematu DRd uwzględniono krzywe Weibulla (drugie najlepsze dopasowanie według kryterium BIC oraz trzecie według kryterium AIC, scenariusz OS-1) oraz uogólnioną gamma (drugie najlepsze dopasowanie według kryterium AIC oraz trzecie według kryterium BIC, scenariusz OS-3), dla schematu Rd również uwzględniono krzywe Weibulla (drugie najlepsze dopasowanie według kryteriów AIC/BIC, scenariusz OS-2) i uogólnioną gamma (trzecie najlepsze dopasowanie według kryteriów AIC/BIC, scenariusz OS-4).

Wiarygodność kliniczną dopasowanych krzywych OS dla Rd zestawiono z krzywą z badania FIRST [10]. Badanie to było randomizowanym, otwartym, 3-ramiennym badaniem III fazy, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa schematu Rd podawanego do progresji choroby lub przez 18 czterotygodniowych cykli w porównaniu do schematu MPT (melfalan, prednizon, talidomid) u pacjentów z wcześniej nieleczonym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Populacja w badaniu FIRST jest zbliżona do populacji w badaniu MAIA – pacjenci z wcześniej nieleczonym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Schemat dawkowania Rd w badaniu FIRST jest taki sam jak w badaniu MAIA. Na poniższym wykresie zestawiono krzywe dla schematu Rd z porównywanych badań.

**Wykres 3.**

**Zestawienie krzywych parametrycznych na podstawie badania MAIA i krzywej KM w oparciu o badanie FIRST – OS w ramieniu Rd**



Przeżycie całkowite pacjentów stosujących schemat Rd w badaniu FIRST jest niższe niż w badaniu MAIA. Na podstawie przedstawionego zestawienia można wnioskować, że krzywa Gompertza jest zbliżona do danych z badania FIRST (mediana OS w daniu FIRST wyniosła 59 miesięcy, natomiast mediana OS w niniejszej analizie dla krzywej Gompertza wynosi 64 miesiące).

W celu uniknięcia przeszacowania przeżycia ryzyko zgonu wynikające z ekstrapolowanych krzywych przeżycia całkowitego w każdym cyklu w razie potrzeby skorygowano o ryzyko zgonu wynikające z danych dla śmiertelności naturalnej (w przypadku gdy ryzyko zgonu wynikające z krzywej było niższe niż ryzyko zgonu w populacji ogólnej, rozdz. 3.2).

W poniższej tabeli zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywych OS oraz testowane scenariusze w ramach analizy wrażliwości dla schematów DRd i Rd.

**Tabela 4.**  
**Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla OS dla DRd i Rd – podsumowanie założeń**

Scenariusz	DRd	Rd
Analiza podstawowa	Wykładnicza	Gompertza
Scenariusz OS-1	Weibulla	Gompertza
Scenariusz OS-2	Wykładnicza	Weibulla
Scenariusz OS-3	Uogólniony gamma	Gompertza

Scenariusz	DRd	Rd
Scenariusz OS-4	Wykładnicza	Uogólniony gamma

### 3.3.1.2. DRD VS VRD

Porównania DRd vs VRd przeprowadzono w oparciu o wyniki badania SWOG S0777 [11, 12], z którego zaczerpnięto wartość HR dla porównania VRd vs Rd. W ramach analizy klinicznej podjęto próbę identyfikacji podgrupy badania SWOG S0777, która odpowiadałaby populacji z badania MAIA tj. osobom niekwalifikującym się do ASCT i jednocześnie umożliwiałyby przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego DRd z VRd. Przeprowadzona analiza charakterystyki potencjalnych podgrup wykazała, że żadna z nich nie odpowiada w pełni populacji pacjentów niekwalifikujących się do ASCT. W konsekwencji, stwierdzono, że populacją, na której można oprzeć wnioskowanie dla porównania DRd vs VRd stanowi populacja ITT z badania SWOG S0777 obejmująca wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania. Jest to populacja, na której opierała się ocena i rejestracja schematu VRd przeprowadzona przez EMA w populacji pacjentów z nowo rozpoznanym MM niekwalifikujących się do ASCT.

W świetle powyższych spostrzeżeń, w analizie podstawowej uwzględniono HR dla porównania VRd vs Rd w zakresie OS, wyznaczony dla wszystkich pacjentów zrandomizowanych (populacja ITT) w badaniu SWOG S0777. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki dotyczące populacji pacjentów kwalifikujących się do badania SWOG S0777 (populację mITT) dla okresu obserwacji wynoszącego 55 miesięcy. W porównaniu pośrednim metodą Büchera, przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem DRd i VRd w odniesieniu do przeżycia całkowitego pacjentów, z związku z tym dodatkowo przetestowano scenariusz, w którym przyjęto że przeżycie w przypadku schematu VRd jest takie samo, jak dla DRd (Scenariusz OS-5).

**Tabela 5**  
Wyniki porównania dla VRd vs Rd w zakresie OS

Scenariusz	HR [95%CI]
Analiza podstawowa	0,72 [0,56; 0,94]
HR_VRd	0,71

## 3.3.2. Przeżycie wolne od progresji

### 3.3.2.1. DRD VS RD

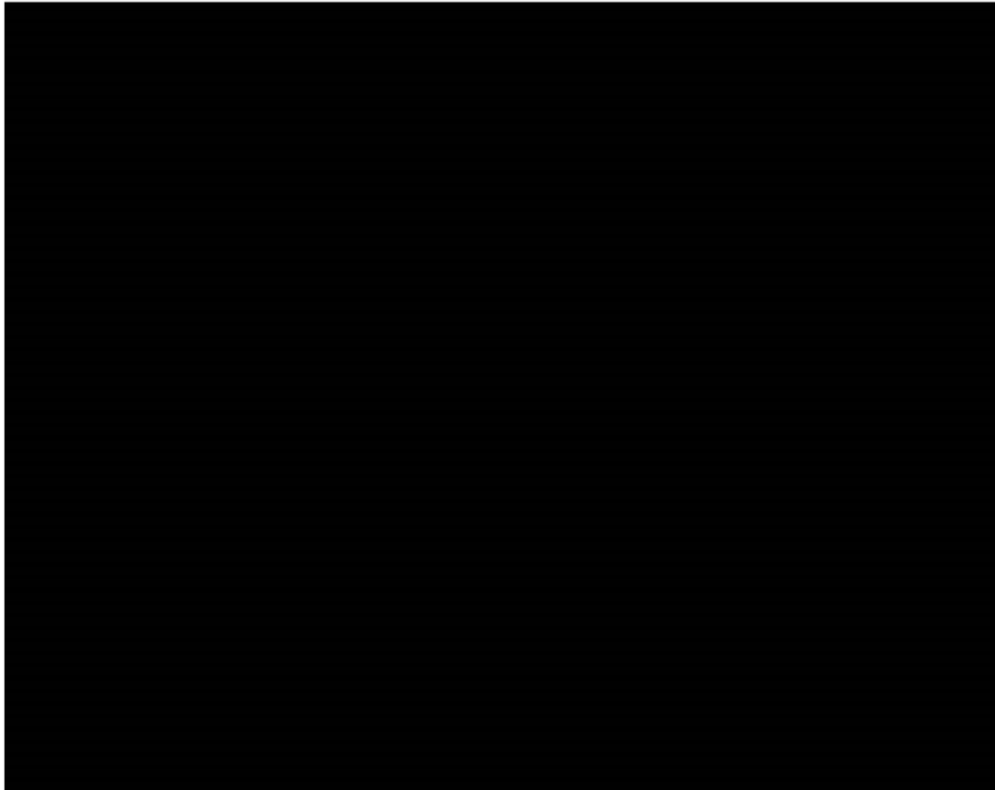
W tabeli poniżej zestawiono wartości AIC i BIC dla dopasowanych krzywych parametrycznych do krzywej Kaplana-Meiera dla PFS dla DRd i Rd.

**Tabela 6.**  
**PFS – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla DRd i Rd**

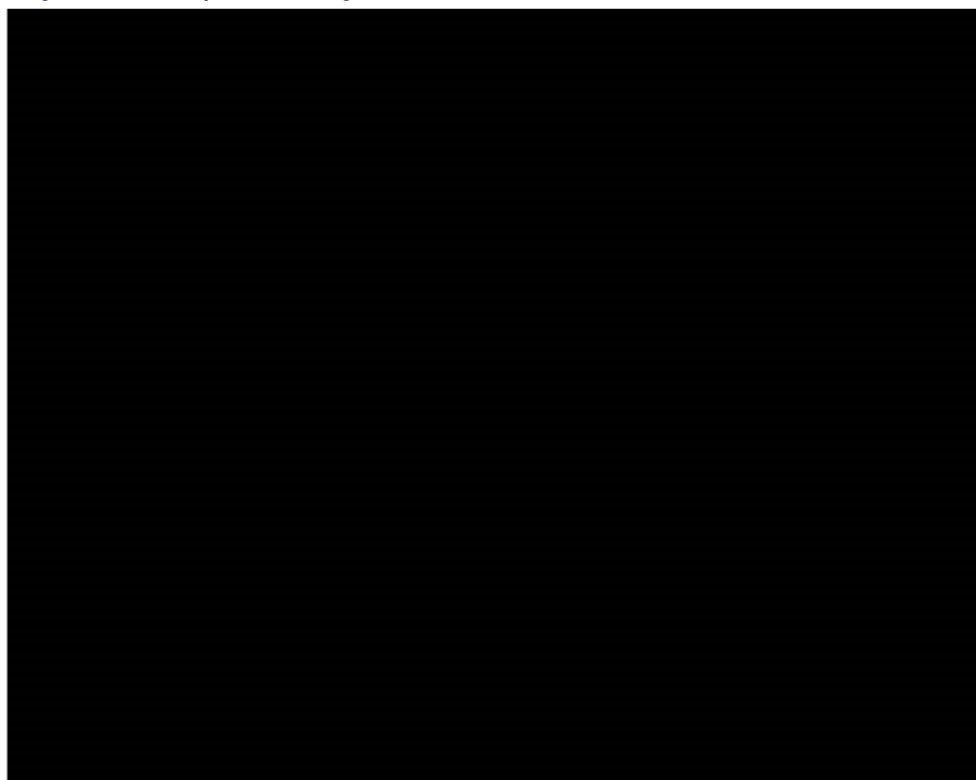
Rozkład	DRd		Rd	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładnicza	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████
Log-logistyczna	████	████	████	████
Log-normalna	████	████	████	████
Uogólniona gamma	████	████	████	████
Gomperta	████	████	████	████

Na poniższych wykresach zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.

**Wykres 4.**  
**Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PFS dla DRd**



**Wykres 5.**  
**Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PFS dla Rd**



W oparciu o wizualną ocenę i współczynniki AIC i BIC wszystkie rozkłady są zbliżone. W oparciu o kryteria AIC i BIC najlepsze dopasowanie dla schematu DRd uzyskano przy wykorzystaniu krzywej wykładniczej, natomiast w przypadku Rd wykładniczego według kryterium BIC oraz log-logistycznego pod względem AIC. Krzywe log-logistyczna i log-normalna charakteryzują się długim ogonem, co daje bardzo mało prawdopodobne do osiągnięcia wyniki kliniczne. W konsekwencji w analizie podstawowej w przypadku obu schematów uwzględniono krzywą wykładniczą (najlepsze dopasowanie według kryterium BIC). W przypadku schematu DRd w ramach wrażliwości uwzględniono rozkład Weibulla (drugi najlepiej dopasowany rozkład), natomiast w przypadku schematu Rd rozkład Weibulla (trzeci najlepiej dopasowany rozkład według BIC).

**Tabela 7.**  
**Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla PFS dla DRd i Rd – podsumowanie założeń**

Scenariusz	DRd	Rd
Analiza podstawowa	Wykładniczy	Wykładniczy
Scenariusz PFS-1	We bulla	Wykładniczy
Scenariusz PFS-2	Wykładniczy	Weibulla

### 3.3.2.2. DRD VS VRD

Porównanie DRd vs VRd w zakresie PFS przeprowadzono w sposób analogiczny jak w przypadku OS (por. rozdz. 3.3.1.2). W analizie podstawowej uwzględniono HR dla porównania VRd vs Rd w zakresie

PFS wyznaczony dla wszystkich pacjentów zrandomizowanych (populacja ITT) w badaniu SWOG S0777. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki dla populacji pacjentów kwalifikujących się do badania (populacja mITT) dla okresu obserwacji wynoszącego 55 miesięcy.

Tabela 8.  
Wyniki porównania dla VRd vs Rd w zakresie PFS

Scenariusz	HR [95%CI]
Analiza podstawowa	0,76 [0,62; 0,94]
HR_VRd	0,71

### 3.3.3. Prawdopodobieństwo zgonu w stanie „przed progresją”

W celu określenia odsetka pacjentów przechodzących w poszczególnych cyklach do stanu „po progresji” i, w dalszej kolejności, oszacowania kosztów kolejnych linii, konieczne było określenie prawdopodobieństwa zgonu w stanie „przed progresją”.

Model dostarczony przez Zamawiającego umożliwia uwzględnienie dwóch podejść odnośnie określenia odsetka pacjentów przechodzących do stanu „po progresji”:

- przy uwzględnieniu stałego tygodniowego odsetka zgonów wśród zdarzeń PFS z badania MMY3008, który szacuje się zgodnie z równaniem:

$$NewPPS_n = (PFS_{n-1} - PFS_n) - (PFS_{n-1} - PFS_n) * PropDeathPFS$$

- przy uwzględnieniu stałego tygodniowego prawdopodobieństwa zgonu w stanie „przed progresją” z badania MMY3008, który szacuje się zgodnie z równaniem:

$$NewPPS_n = (PFS_{n-1} - PFS_n) - PFS_{n-1} * ProbDeathPFS$$

gdzie  $NewPPS_n$  oznacza nowych pacjentów w stanie „po progresji” w cyklu  $n$ ,  $PFS_n$  oznacza pacjentów w stanie „przed progresją” w cyklu  $n$ , natomiast  $PropDeathPFS$  oznacza odsetek zgonów wśród zdarzeń PFS.

Tabela 9.  
Prawdopodobieństwo zgonu „przed progresją”

Schemat	Staly odsetek zgonów wśród zdarzeń PFS	Źródło	Stale prawdopodobieństwo zgonu (tygodniowe)	Źródło
DRd	██████	MAIA	██████	MAIA
Rd, VRd	██████		██████	

W analizie podstawowej wykorzystano stały odsetek zgonu w stanie „przed progresją”. Stałe prawdopodobieństwo zgonu (niepowiązane z PFS) wydaje się w większym stopniu odzwierciedlać śmiertelność ogólną, a więc również zgony niezwiązane z MM.



Alternatywnie w analizie wrażliwości wykorzystano odsetek zgonów wśród zdarzeń PFS (scenariusz Mort-1).

### 3.3.4. Czas trwania leczenia

#### 3.3.4.1. DRD VS RD

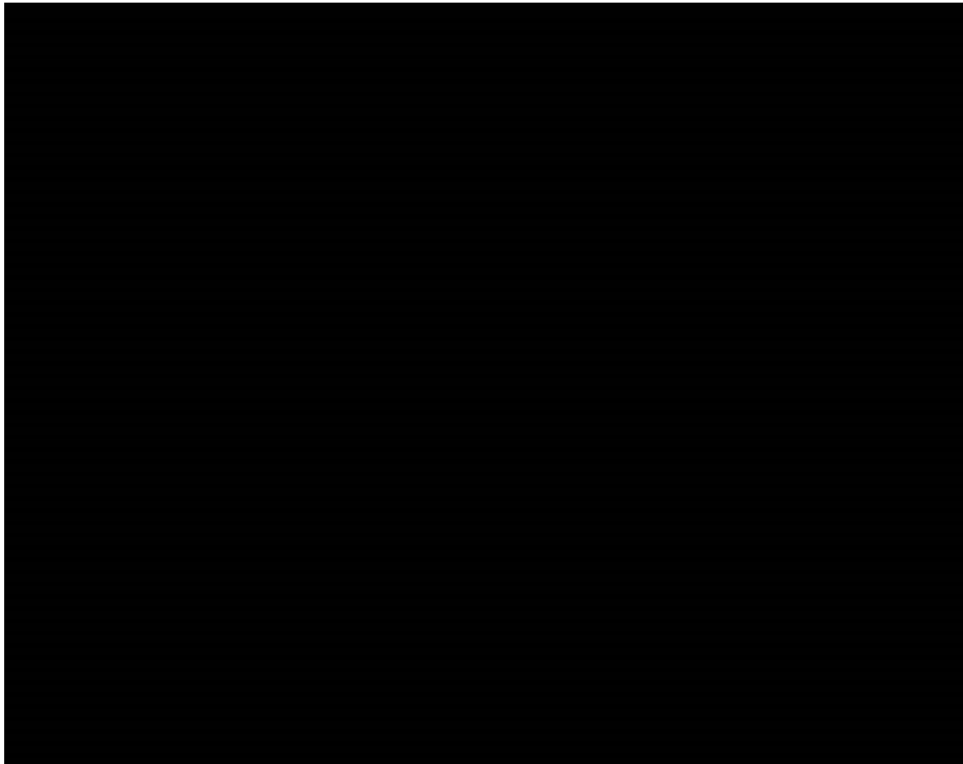
W tabeli poniżej zestawiono wartości AIC i BIC dla dopasowanych krzywych parametrycznych do krzywej Kaplana-Meiera dla TTTD dla DRd i Rd.

Tabela 10.  
TTTD – ocena dopasowania funkcji parametrycznych dla Rd i DRd

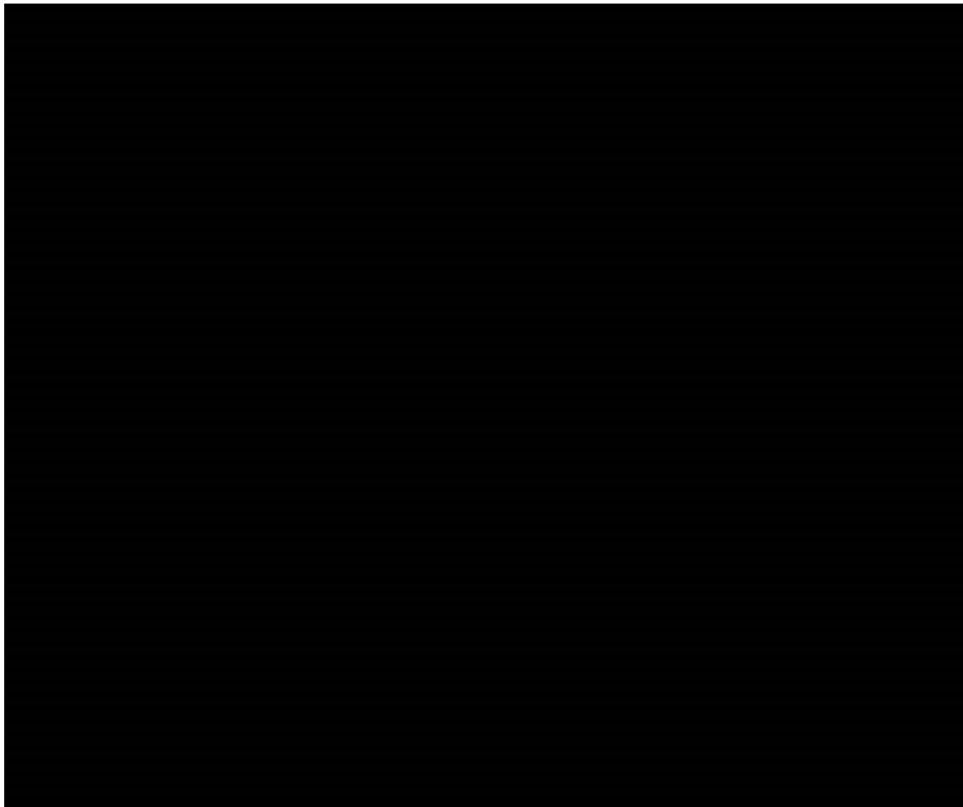
Rozkład	DRd		Rd	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładnicza	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████
Log-logistyczna	████	████	████	████
Log-normalna	████	████	████	████
Uogólniona gamma	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████

Na poniższych wykresach zestawiono dopasowane krzywe parametryczne.

**Wykres 6.**  
**Krzywa KM oraz dopasowane krzywe TTTD dla DRd**



**Wykres 7.**  
**Krzywa KM oraz dopasowane krzywe TTTD dla Rd**



W oparciu o kryterium AIC najlepsze dopasowanie dla schematu DRd uzyskano przy wykorzystaniu krzywej uogólnionej gamma, natomiast w przypadku kryterium BIC rozkładu wykładniczego. Dla schematu Rd najlepsze dopasowanie według kryteriów AIC i BIC uzyskano dla rozkładu wykładniczego.

Analitycy modelu oryginalnego zbadali związek między krzywymi TTTD a PFS dla schematu DRd w badaniu MAIA. W tym celu przeprowadzona została analiza proporcjonalnych hazardów Coxa w 12-miesięcznych przedziałach. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki tej analizy.

Tabela 11.  
Model Coxa analizujący zależność między krzywymi PFS i TTD dla DRd

Okres obserwacji (MAIA)	HR [95% CI]	P-value
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W warunkach rzeczywistej praktyki należy się spodziewać niższego poziomu stosowania się do zaleceń terapeutycznych jako, że pacjenci nie są monitorowani w takim stopniu jak pacjenci w badaniu klinicznym. W związku z powyższym, w analizie podstawowej dla schematu DRd uwzględniono krzywą Gompertza, która prezentuje wiarygodny przebieg krzywej TTTD, biorąc pod uwagę obserwowaną zależność między krzywymi TTTD i PFS. Ponadto krzywa ta przebiega między krzywą wykładniczą (najlepsze dopasowanie według BIC) oraz uogólnioną gamma (najlepsze dopasowanie według AIC). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono rozkład wykładniczy (drugi najlepiej dopasowany rozkład według kryterium AIC).

W przypadku schematu Rd w analizie podstawowej uwzględniono krzywą wykładniczą, która była najlepiej dopasowana według kryteriów AIC i BIC. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono rozkład Weibulla (drugi najlepiej dopasowany rozkład według kryterium BIC).

W poniższej tabeli zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywych TTTD oraz testowane scenariusze w ramach analizy wrażliwości dla schematów DRd i Rd.

**Tabela 12.**  
Typy krzywych parametrycznych przyjętych dla TTTD dla DRd i Rd – podsumowanie założeń

Scenariusz	DRd	Rd
Analiza podstawowa	Gompertza	Wykładniczy
Scenariusz TTTD-1	Wykładniczy	Wykładniczy
Scenariusz TTTD-2	Gompertza	Weibulla

### 3.3.4.2. VRD

Czas trwania leczenia dla schematu VRd określono w oparciu o medianę czasu trwania leczenia raportowaną w badaniu SWOG S0777 [11]. Badanie SWOG S0777 obejmowało pacjentów kwalifikujących się i niekwalifikujących się do ASCT, w związku z tym VRd podawano jako schemat leczenia indukcyjnego, tzn. maksymalnie przez 24 tygodnie. W praktyce klinicznej w populacji niekwalifikującej się do ASCT, podanie VRd nie ograniczałoby się do 24 tygodni (tzn. przez 24 tygodnie podawany jest BOR, następnie terapia jest kontynuowana z zastosowaniem Rd). W celu oszacowania mediany czasu trwania leczenia VRd w populacji niekwalifikującej się do ASCT, okres 24 tygodni leczenia indukcyjnego dodano do mediany czasu trwania leczenia podtrzymującego z zastosowaniem Rd (17,4 miesiąca w oparciu o dane zaprezentowane w posterze zaprezentowanym na konferencji ASH 2018 (*60th American Society of Hematology*) [13], na podstawie obu ramion VRd i Rd). Krzywą czasu trwania leczenia oszacowano przy założeniu, że jest zgodna z krzywą wykładniczą, którą wyznaczono w oparciu o mediany raportowane w badaniach klinicznych.

$$\text{Tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania leczenia} = \frac{-\ln(0.5)}{\text{mediana czasu trwania leczenia (tygodnie)}}$$

**Tabela 13.**  
Czas trwania I linii leczenia schematem VRd

Schemat	Mediana czasu trwania leczenia (miesiące)	Tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania leczenia (oszacowane)
VRd	23,40	0,0068

## 3.4. Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ występujących u przynajmniej 5% pacjentów leczonych w ranieniach DRd lub Rd w badaniu MAIA. Jeśli dane zdarzenie spełniało kryteria włączenia dla przynajmniej jednego ramienia, zostało ono włączone do niniejszej analizy.

Częstość występowania działań niepożądanych występujących wśród pacjentów leczonych DRd i Rd określono w oparciu o wyniki badania klinicznego MAIA. Działania niepożądane dla VRd wyznaczono w oparciu o wyniki badania SWOG S0777. W modelu uwzględniono skumulowane prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane uwzględnione w niniejszej analizie.

**Tabela 14.**  
Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu

Zdarzenie niepożądane	DRd	Rd	VRd
Niedokrwistość	17,0%	21,6%	12,2%
Astenia	5,2%	4,9%	--
Zaćma	11,0%	10,7%	-
Biegunka	9,1%	6,0%	9,2%
Zmęczenie	9,1%	4,7%	14,5%
Hiperglikemia	7,7%	3,8%	7,3%
Hipokaliemia	13,5%	10,4%	11,5%
Leukopenia	11,5%	6,3%	8,8%
Limfopenia	16,5%	11,2%	18,7%
Neutropenia	54,1%	37,0%	9,9%
Zapalenie płuc	19,5%	10,7%	-
Trombocytopenia	9,1%	9,3%	17,2%
Nadciśnienie	8,8%	4,4%	-
Zatorowość płucna	7,1%	5,2%	--
Ostre uszkodzenie nerek	5,2%	3,6%	2,7%
Przewlekłe zapalenie nerek	5,5%	3,0%	-

Koszty i spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych naliczany jest w modelu jednorazowo, w pierwszym cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia: DRd, Rd i VRd.

### 3.5. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia:

- przed progresją,
- po progresji.

Wybór wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wyróżnionych w modelu oparto na danych z badania MAIA oraz przeglądzie systematycznym badań pierwotnych i wtórnych (opis

przeszukania przedstawiono w aneksie A.1.2). W kolejnych podrozdziałach przedstawiono opis źródeł danych poddanych analizie w niniejszym opracowaniu.

Dodatkowo uwzględniono spadki użyteczności związane z AE.

### 3.5.1. Stany zdrowia

#### 3.5.1.1. DANE Z BADANIA MAIA

W badaniu MAIA analizowano jakość życia pacjentów z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. Dane dotyczące użyteczności w badaniu MAIA zbierano przed progresją oraz podczas wizyt oceniających pod koniec leczenia. Wartości użyteczności przeliczono zgodnie z normami polskimi, przedstawionymi w publikacji Golicki 2019 [14].

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące wartości użyteczności z badania MAIA.

Tabela 15.  
Oszacowane średnie wartości użyteczności – badanie MAIA

Stan zdrowia	Wartość	Błąd standardowy
Przed progresją		
Po progresji		

#### 3.5.1.2. DANE ZIDENTYFIKOWANE W RAMACH PRZEGLĄDU LITERATURY

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród chorych z nowo rozpoznany MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT, przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (opis przeszukania przedstawiono w aneksie rozdz. A.1.2). Nie włączono żadnej publikacji w ramach przeprowadzonego przeglądu.

Z uwagi na brak odnalezionych wartości użyteczności dla określonych stanów zdrowia w populacji docelowej analizy w ramach przeglądu systematycznego, dodatkowo przeprowadzono przeszukanie analiz ekonomicznych dotyczących populacji z MM w bazie NICE (opis przeszukania przedstawiono w rozdz. A.1.2). Finalnie odnaleziono jedną analizę, która została przeprowadzona dla pacjentów z nowo rozpoznany MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT: Usmani 2016 [15]. W poniższych tabelach przedstawiono jej charakterystykę oraz dane dotyczące użyteczności.

**Tabela 16.**  
Charakterystyka analizy ekonomicznej raportującej użyteczności stanów zdrowia opublikowanych na stronie NICE i włączonej do analizy

Analiza	Metody pomiaru	Opis analizy	Źródło danych dla użyteczności
Usmani 2016	EQ-5D	Analiza ekonomiczna dla schematu Rd w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z MM, niekwalifikujących się do ASCT	Badanie FIRST (badanie RCT dla schematu Rd w 1. linii MM u pacjentów nie kwalifikujących się do ASCT)

**Tabela 17.**  
Wartości użyteczności prezentowane w analizie Usmani 2016 – baza NICE

Stan zdrowia	Wartość
Przed progresją – ramię Rd	0,67
Po progresji	0,59

### 3.5.1.3. PODSUMOWANIE

W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wartości użyteczności dla stanów zdrowia „przed progresją” i „po progresji” przyjęto na podstawie badania MAIA. Należy zaznaczyć, że uwzględnione użyteczności stanów zdrowia wyznaczono przy uwzględnieniu polskich norm (co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT) i odzwierciedlają one populację docelową dla analizowanych interwencji, więc są to najbardziej wiarygodne dane.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym wartości użyteczności określono w oparciu o dane z analizy Usmani 2016 [15]. W analizie tej użyteczności oszacowano na podstawie badania FIRST. Badanie to było randomizowanym, otwartym, 3-ramiennym badaniem III fazy, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa schematu Rd podawanego do progresji choroby lub przez 18 czterotygodniowych cykli w porównaniu do schematu MPT u pacjentów z wcześniej nieleczonym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT. W analizach ekonomicznych dla schematów Rd oraz VRd w leczeniu dorosłych z nieleczonym uprzednio MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT ocenianych przez AOTMiT, w analizie wrażliwości również uwzględniono dane z publikacji Usmani 2016 [16, 17]. W niniejszej analizie nie uwzględniono danych o użytecznościach przyjętych w scenariuszach podstawowych analiz ekonomicznych dla Rd i VRd ocenianych przez AOTMiT, gdyż dane te zostały zaczernione.

Podsumowanie wartości użyteczności przyjętych w analizie zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**  
Użyteczności stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie

Stan	Analiza podstawowa (SE)	Scen. U-1
Przed progresją	██████████	0,67
Po progresji	██████████	0,59

### 3.5.2. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

W systematycznym przeszukaniu pod kątem użyteczności stanów zdrowia nie odnaleziono danych dotyczących spadków użyteczności dla działań niepożądanych włączonych do analizy. Wykorzystano więc dane przedstawione w modelu ekonomicznym dostarczonym od Zamawiającego. W oryginalnym modelu spadki użyteczności stanów zdrowia oraz czas ich trwania zaczerpnięto z analizy TA783 dla monoterapii DARA [18]. W analizie TA783 spadki użyteczności określono na podstawie publikacji Bacelar 2014 [19], Brown 2013 [20] i Lloyd 2006 [21].

Poniżej przedstawiono dane dotyczące wartości użyteczności wykorzystanych w modelu.

Tabela 19  
Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania AE (dni)	Źródło
Niedokrwistość	-0,3100	180,00	Założenie
Astenia	-0,1150	14,60	Lloyd 2006 [21]
Zaćma	-0,0700	28,00	Założenie
Biegunka	-0,1030	12,00	Lloyd 2006 [21]
Zmęczenie	-0,1150	14,60	Lloyd 2006 [21]
Hiperglikemia	0,0000	14,70	Założenie
Hipokaliemia	-0,0650	11,40	Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014) [19]
Leukopenia	-0,0650	14,70	Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014) [19]
Limfopenia	-0,0650	15,50	Częściowy przegląd TA171 (Bacelar 2014) [19]
Neutropenia	-0,1450	7,00	Brown 2013 [20] / Częściowy przegląd TA171 [19]
Zapalenie płuc	-0,1900	7,00	Brown 2013 [20] / Częściowy przegląd TA171 [19]
Trombocytopenia	-0,3100	7,00	Brown 2013 [20] / Częściowy przegląd TA171 [19]
Nadciśnienie	-0,0650	11,40	Założenie
Zatorowość płucna	-0,3100	7,00	Założenie
Ostre uszkodzenie nerek	-0,1100	29,80	Jakubowiak 2016 [22] (przyjęto wartości takie same jak dla niewydolności nerek)
Przewlekłe zapalenie nerek	-0,1100	29,80	Jakubowiak 2016 [22] (przyjęto wartości takie same jak dla niewydolności nerek)

## 3.6. Kolejne linie leczenia po progresji choroby

### 3.6.1. Rozpowszechnienie leków

Dane dotyczące terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia określono w oparciu o przeprowadzone badanie ankietowe, w którym polscy eksperci z zakresu leczenia szpiczaka



mnożęgo wskazali, jakie terapie są stosowane w 2. i 3. linii leczenia w populacji docelowej. Wyniki przeprowadzonego badania ankietowego przedstawiono w aneksie (rozdz. A.4). W przypadku wskazania przez ekspertów schematów niedostępnych w ramach refundacji w Polsce (np. schematy DVd lub VRd w 2. linii leczenia) usunięto odpowiednie odsetki, a pozostałe przeskalowano tak, aby sumowały się do 100%. Ze względu na mnogość możliwych do zastosowania schematów w ramach kolejnych linii uwzględniono schematy stosowane w ramach programu lekowego oraz najczęściej wskazywane schematy z katalogu chemioterapii (Vd, VTd i VCd). Udziały pozostałych chemioterapii rozdzielono równomiernie pomiędzy schematy Vd, VTd i VCd. Następnie przeliczono na średnie rozpowszechnienie schematów w populacji docelowej w zależności od stosowanej terapii w pierwszej linii.

W dostosowywanym modelu należy wskazać odsetek pacjentów, stosujących aktywne leczenie w 2. i 3. linii oraz rozpowszechnienie stosowanych schematów (udziały powinny się sumować do 100%). W związku z tym w analizie wyszczególniono odsetek pacjentów, którzy będą stosować aktywne leczenie w kolejnych liniach (tj. 100% minus odsetek pacjentów, którzy otrzymają najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*), a rozpowszechnienie dla pozostałych schematów przeskalowano do 100%.

**Tabela 20.**  
Odsetek pacjentów, którzy otrzymają leczenie w kolejnych liniach

Linia leczenia	DRd	Rd	VRd
Druga	██████	██████	██████
Trzecia	██████	██████	██████

**Tabela 21.**  
Rozpowszechnienie schematów stosowanych w 2. linii leczenia

Schemat	DRd	Rd	VRd
DVd	██████	██████	██████
Kd	██████	██████	██████
KRd	██████	██████	██████
CVd	██████	██████	██████
IRd	██████	██████	██████
Pd	██████	██████	██████
Rd	██████	██████	██████
Vd	██████	██████	██████
VTd	██████	██████	██████
PVd	██████	██████	██████

PVd – pomalidomid, bortezomib, deksametazon; Kd – karfilzomib, deksametazon, KRd – karfilzomib, lenalidomid deksametazon DVd – daratumumab, bortezomib, deksametazon; Pd – pomalidomid, deksametazon, IRd – iksazomib, lenalidomid deksametazon, Rd – lenalidomid deksametazon, CVd - cyklofosamid, bortezomib, deksametazon, VTd - bortezomib, talidomid, deksametazon, Vd - bortezomib, deksametazon

**Tabela 22.**  
Rozpowszechnienie schematów stosowanych w 3. linii leczenia

Schemat	DRd	Rd	VRd
DVd	████	████	████
Kd	████	████	████
KRd	████	████	████
CVd	████	████	████
IRd	████	████	████
Pd	████	████	████
Rd	████	████	████
Vd	████	████	████
VTd	████	████	████
PVd	████	████	████

### 3.6.2. Czas trwania terapii

#### 3.6.2.1. 2. LINIA LECZENIA

Czas trwania leczenia dla poszczególnych schematów stosowanych w 2. linii leczenia określono na podstawie mediany czasu trwania leczenia dla poszczególnych schematów. Krzywą czasu trwania leczenia oszacowano przy założeniu, że jest zgodna z krzywą wykładniczą, którą wyznaczono w oparciu o mediany raportowane w badaniach klinicznych.

Podobnie jak w pierwszej linii, przerwanie leczenia drugiego rzutu nie oznacza, że pacjenci w tym samym momencie przechodzą na trzecią linię leczenia. Pacjenci mogą otrzymać trzecią linię leczenia po wystąpieniu progresji choroby. Moment wystąpienia progresji choroby, oszacowano w oparciu o medianę PFS, która dotyczy terapii drugiego rzutu. Medianę PFS dla schematu Rd określono na podstawie badania ASPIRE (Stewart 2015) [23], dla Vd w oparciu o badanie CASTOR [24]. Dla schematów Kd, KRd, IRd, VTd, VCd czas do wystąpienia progresji określono przy zastosowaniu hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) względem czasu do progresji choroby dla schematów Rd i Vd. Wartości HR dla poszczególnych schematów stosowanych w 2. linii leczenia określono na podstawie dwóch metaanaliz sieciowych (ang. *network meta-analysis*) przeprowadzonych przez autorów globalnego modelu w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie MM, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia. Autorzy globalnego modelu przeprowadzili dwie metaanalizy sieciowe, jedną względem schematu Rd, a drugą względem Vd. Wyznaczone wartości HR dla poszczególnych schematów zastosowano do median PFS dla Rd lub Vd. Należy zaznaczyć, że populacje uwzględniono w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej nie odpowiadają w pełni populacji w badaniu MAIA, ponieważ obejmują również pacjentów, którzy otrzymają ASCT i są zdrowsi. Medianę PFS dla schematu PVd (nie uwzględnionego w metaanalizach sieciowych) określono na podstawie współczynnika HR określonego dla porównania PVd vs Vd, który raportowano

w randomizowanym badaniu Richardson 2019 [25]. W badaniu Richardson populację stanowili pacjenci z nawrotowym lub opornym MM, którzy otrzymali wcześniej lenalidomid.

**Tabela 23.**  
Czas trwania i czas do progresji na 2. linii leczenia

Schemat	Mediana czasu trwania leczenia (raportowana w badaniach)		Mediana PFS (oszacowana przy użyciu HR)			
	Miesiące	Źródło	Miesiące	HR	vs	Źródło
PVd	8,8	Richardson 2019 [25]	■	■	Vd	Richardson 2019 [25]
Kd	9,2	ENDEAVOR; Dimopoulos 2016 [26]	■	■	Vd	HR, metaanaliza sieciowa
Rd	■	POLLUX [26]	■	■	Nie dotyczy	ASPIRE [23]
KRd	20,2	ASPIRE; Stewart 2015 [23]	■	■	Rd	HR, metaanaliza sieciowa
IRd	15,6	TOURMALINE; Moreau 2016 [27]	■	■	Rd	HR, metaanaliza sieciowa
VTd	5,2	Garderet 2012 [28]	■	■	Vd	HR, metaanaliza sieciowa
VCd	4,5	Kropff 2007 [29]	■	■	Vd	HR, metaanaliza sieciowa
Vd	■	CASTOR [24]	■	■	Nie dotyczy	CASTOR [24]
DVd	■	CASTOR [24]	■	■	Vd	HR, metaanaliza sieciowa

Podobnie jak w pierwszej linii, w drugiej linii leczenia w celu określenia odsetka pacjentów przechodzących w poszczególnych cyklach do stanu „po progresji”, konieczne było określenie prawdopodobieństwa zgonu w stanie „przed progresją”. W modelu uwzględniono stały tygodniowy odsetek zgonów wśród zdarzeń PFS jako średnią z badań CASTOR i POLLUX (badań RCT dla schematów DVd i DRd w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym MM).

**Tabela 24.**  
Tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu w trakcie otrzymywania 2. linii leczenia

Parametr	Wartość [%]
Tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu	■

### 3.6.2.2. 3. LINIA LECZENIA

Średni czas terapii w 3. linii leczenia określono w oparciu o medianę krzywej TTTD z badania Kumar 2012 [30], która wynosi 9 miesięcy. Badanie Kumar 2012 zostało zaprojektowane w celu oceny wyników leczenia pacjentów, u których wystąpiła oporność na bortezomib (BOR) i co najmniej jeden lek immunomodulujący. Badanie obejmowało ośrodki znajdujące się w Stanach Zjednoczonych, Europie i Azji.

W modelu założono, że po okresie 9 miesięcy leczenia w ramach 3. linii pacjent nie otrzymuje aktywnego leczenia, a jedynie jest monitorowany (naliczane są jedynie koszty monitorowania po progresji, bez leczenia, szczegóły w rozdz. 3.8.4.2).

Tabela 25.  
Czas trwania 3. linii leczenia

Parametr	Wartość [miesiąc]
Czas trwania leczenia	9,0

### 3.7. Dawkowanie

Dawkowanie schematu DRd określono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) [31]. Dawkowanie leków w schematach Rd i VRd, PVd, Kd, DVd, IRd, KRd, DVd określono na podstawie kryteriów programu lekowego B.54 [32]. Dawkowanie schematu Vd przyjęto według badania CASTOR [24]. Dawkowanie schematów VCd, VTd określono na podstawie Zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej [33].

Tabela 26.  
Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie

Schemat	Substancja	Cykl	Dawka	Podania / cykl	Długość cyklu [dni]	Źródło
DRd	DARA	1-2	1800 mg	4	28	ChPL DARA [31]
		3-6	1800 mg	2	28	
		7 i dalsze	1800 mg	1	28	
Rd (I linia)	LEN	Wszystkie	25 mg	21	28	Obwieszczenie MZ (program lekowy B.54) [32]
	DEX	Wszystkie	40 mg	4	28	
	DEX (doustnie)	Wszystkie	40 mg	4	28	
VRd	LEN	1-8	25 mg	14	21	Obwieszczenie MZ (program lekowy B.54) [32]
		po 8 cyklu	25 mg	21	28	
	BOR	1-8	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	21	
	DEX (doustnie)	1-82	20 mg	8	21	
PVd	POM	1-82	40 mg	4	28	Obwieszczenie MZ (program lekowy B.54) [32]
		po 8 cyklu	40 mg	4	28	
	BOR	1-8	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	21	
		≥9	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2	21	
Kd	KAR	1-8	20 mg	8	21	Obwieszczenie MZ
		≥9	20 mg	4	21	

Schemat	Substancja	Cykl	Dawka	Podania / cykl	Długość cyklu [dni]	Źródło	
		1 (dni: 8. i 15.)	70 mg/m <sup>2</sup>	2	21	(program lekowy B.54) [32]	
		≥2	70 mg/m <sup>2</sup>	3	28		
		DEX (doustnie)	1-8	40 mg	4		28
		≥9	40 mg	3	28		
IRd	IKS	Wszystkie	4 mg	3	28	Obwieszczenie MZ (program lekowy B.54) [32]	
	LEN	Wszystkie	25 mg	21	28		
	DEX (doustnie)	Wszystkie	40 mg	4	28		
KRd	KAR	1 (1. i 2. dzień)	20 mg/m <sup>2</sup>	2	7	Obwieszczenie MZ (program lekowy B.54) [32]	
		1 (dni: 8., 9., 15. i 16)	27 mg/m <sup>2</sup>	4	21		
		2-8	27 mg/m <sup>2</sup>	6	28		
	LEN	Wszystkie	25 mg	21	28		
	DEX (doustnie)	Wszystkie	40 mg	4	28		
Pd	POM	Wszystkie	4 mg	21	28	Obwieszczenie MZ (program lekowy B.54) [32]	
	DEX (doustnie) (wiek ≤ 75)	Wszystkie	40 mg	4	28		
	DEX (doustnie) (wiek > 75)		20 mg	4	28		
DVd	DARA	1-3	1800 mg	3	21	Obwieszczenie MZ (program lekowy B.54) [32]	
		4-8	1800 mg	1	21		
		9 i dalsze	1800 mg	1	28		
	BOR	1-8	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	21		
	DEX (doustnie)	1-8	20 mg	8	21		
Rd (kolejne linie)	LEN	wszystkie	25 mg	21	28	Obwieszczenie MZ (program lekowy B.54) [32]	
	DEX (doustnie)	1-4	40 mg	12	28		
		5 i dalsze	40 mg	4	28		
Vd	BOR	1-8	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	21	CASTOR [24]	
	DEX	1-8	20 mg	8	21		
VTd*	BOR	Wszystkie	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	21	Zalecenia PGSz [33]	
	TAL	Wszystkie	100 mg	21	21		
	DEX	Wszystkie	20 mg	8	21		
VCd*	BOR	Wszystkie	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	21	Zalecenia PGSz [33]	
	CYCLO	Wszystkie	300 mg/m <sup>2</sup>	2	21		
	DEX	Wszystkie	20 mg	8	21		
DVd	DARA	1-3	1800 mg	3	21	Obwieszczenie MZ	

Schemat	Substancja	Cykl	Dawka	Podania / cykl	Długość cyklu [dni]	Źródło
	DARA	4-8	1800 mg	1	21	(program lekowy B.54) [32]
	DARA	9+	1800 mg	1	28	
	BOR	1-8	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	21	
	DEX	1-8	20 mg	8	21	

\* W niniejszej analizie uwzględniono konserwatywnie najniższe zalecane dawki CYCLO, TAL i DEX.

## 3.8. Koszty

### 3.8.1. Daratumumab

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

### 3.8.2. Koszty komparatorów (Rd i VRd)

Na potrzeby analizy oszacowano koszty jednostkowe leków zawierających następujące substancje czynne:

- lenalidomid (LEN),
- bortezomib (BOR),
- deksametazon (DEX),

#### 3.8.2.1. SUBSTANCJE REFUNDOWANE W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

LEN finansowany jest w ramach programu lekowego B.54. W analizie uwzględniono koszty jednostkowe LEN wyznaczone na podstawie przetargów, danych sprzedażowych DGL NFZ [36] lub zaczerpnięte z Obwieszczenia MZ [32] (wybrano najniższe wartości).

Od 1. maja 2022 roku w PL B.54 refundowane są leki generyczne dla LEN, co spowodowało znaczny spadek ceny tej substancji. W poniższej tabeli zestawiono aktualne ceny z przetargów, DGL i Obwieszczenia.

Tabela 29.  
Cena LEN

Źródło	Nazwa placówki	Data przetargu	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[37]	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mieleckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	27.05.2022	5 mg	1	6300	398 517,30 zł	1,65 zł
			10 mg	1	5250		
			15 mg	1	3780		
			25 mg	1	5040		
[38]	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	26.05.2022	5 mg	21	170	882 576,00 zł	1,95 zł
			10 mg	21	550		
			15 mg	21	350		
			25 mg	21	400		
[39]	Instytut Hematologii i Transfuzjologii	1.07.2022	5 mg	21	80	197 768,95 zł	0,79 zł
			10 mg	21	215		
			15 mg	21	95		
			25 mg	21	320		
[40]	Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	25.07.2022	25 mg	21	50	17 010,00 zł	0,65 zł
[41]	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	22.07.2022	5 mg	21	330	214 377,74 zł	0,39 zł
			10 mg	21	330		
			15 mg	21	280		
			25 mg	21	680		

Źródło	Nazwa placówki	Data przetargu	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[42]	Szpital Specjalistyczny w Brzozowie	14.09.2022	5 mg	21	30	90 463,93 zł	0,26 zł
			10 mg	21	190		
			15 mg	21	150		
			25 mg	21	490		
[43]	Szpital Specjalistyczny im. Jędrzeja Śniadeckiego w Nowym Sączu	7.09.2022	5 mg	21	10	28 068,77 zł	0,36 zł
			10 mg	21	25		
			15 mg	21	25		
			25 mg	21	120		
[44]	10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Bydgoszczy	22.08.2022	5 mg	21	10	22 226,40 zł	0,39 zł
			10 mg	21	10		
			15 mg	21	2		
			25 mg	21	100		
<b>Średnia ważona cena za mg</b>							<b>0,92 zł</b>
<b>Limit finansowania</b>							<b>5,56 zł</b>
<b>DGL (09.2022)</b>							<b>7,48 zł</b>

Ceny LEN z przetargów (rozstrzygniętych po 1 maja 2022 r., a więc uwzględniających refundację leków generycznych) są niższe niż ceny z DGL i Obwieszczenia MZ, zatem w analizie przyjęto koszt w oparciu o dane z przetargów. Należy mieć przy tym na uwadze, że w związku z krótkim okresem refundacji generyków LEN możliwe są dynamiczne zmiany w zakresie ceny tej substancji. W celu zniwelowania niepewności przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której uwzględniono cenę LEN w oparciu o Obwieszczenie MZ.

### 3.8.2.2. SUBSTANCJE REFUNDOWANE W RAMACH KATALOGU CHEMIOTERAPII

W przypadku BOR dane dotyczące realnego kosztu dla leku zawierającego daną substancję czynną zaczerpnięto z komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [36] Zgodnie z komunikatem aktualna cena za 1 mg bortezomibu wynosi 38,01 zł.

Tabela 30.  
Jednostkowe koszty BOR

Substancja	Koszt za jednostkę (1 mg)	
	NFZ	NFZ + pacjent
BOR	38,01 zł	38,01 zł



### 3.8.2.3. KOSZTY LEKÓW FINANSOWANYCH W RAMACH WYKAZU OTWARTEGO

Deksametazon finansowany jest w ramach wykazu otwartego. Koszt jednostkowy DEX ponoszony przez płatnika publicznego oszacowano jako średni koszt za mg ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków za okres 8.2021 – 7.2022 [45]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.  
Jednostkowe koszty DEX

Substancja	Koszt za jednostkę (1 mg)	
	NFZ	NFZ + pacjent
DEX	0,63 zł	0,79 zł

### 3.8.2.4. PODSUMOWANIE

W poniższej tabeli zestawiono koszty leków wchodzących w skład schematów Rd i VRd uwzględnione w analizie.

Tabela 32.  
Koszty leków uwzględnione w analizie

Substancja	Jednostka	Koszt za jednostkę	
		NFZ	NFZ + pacjent
DEX	1 mg	0,63 zł	0,79 zł
BOR	1 mg	38,01 zł	38,01 zł
LEN	1 mg	0,92 zł	0,92 zł

### 3.8.3. Koszty podania

Zgodnie z ChPL [31] DARA w formie iniekcji podskórnej *powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, a pierwsza dawka powinna zostać podana w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji*. Założono zatem, że pierwsze podanie DARA odbywać się będzie w ramach świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, natomiast każde kolejne w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*.

Koszt podania DARA stosowanego w ramach programu lekowego został oszacowany na podstawie Zarządzenia Nr 119/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 września 2022 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [46].

DEX oraz LEN przyjmowane są w formie tabletek. W analizie przyjęto, iż wydawanie leków doustnych jest prowadzone i rozliczane w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych, dlatego nie naliczono dodatkowych kosztów podania w przypadku stosowania tych leków.

Koszt podania bortezomibu stosowanego w ramach katalogu chemioterapii został oszacowany na podstawie Zarządzenia Nr 44/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 kwietnia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [47].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego BOR podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w 21-dniowym cyklu leczenia [48] Między podaniem kolejnych dawek BOR powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Zgodnie z analizą dla leku Darzalex®, ocenianą przez AOTMiT [49], przyjęto że odsetek pacjentów przyjmujących BOR we wstrzyknięciu dożylnym będzie na poziomie 3% i podanie to będzie rozliczane w ramach świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków. Pozostali pacjenci będą otrzymywali BOR we wstrzyknięciu podskórnym i podanie to będzie rozliczane jako podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii.

W poniższej tabeli podsumowano koszty podania.

**Tabela 33.**  
Koszty podania uwzględnione w analizie

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł	486,72 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,00 zł	108,16 zł
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,00 zł	390,00 zł
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181	1,00 zł	181,00 zł

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie kosztów podania BOR.

**Tabela 34.**  
Koszt podania BOR

Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia	Odsetek pacjentów	Koszt podania (średnia ważona)
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00 zł	3%	187,27 zł
Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00 zł	97%	

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie kosztów podania dla DRd oraz komparatorów.

**Tabela 35.**  
Koszt podania – podsumowanie

Schemat	Substancja	Koszt podania (jednorazowy)
DRd	DARA	Pierwsza dawka 486,72 zł, kolejne dawki 108,16 zł
	LEN	0 zł
	DEX	0 zł
Rd	LEN	0 zł
	DEX	0 zł
VRd	BOR	187,27 zł
	LEN	0 zł
	DEX	0 zł

### 3.8.4. Koszty monitorowania

#### 3.8.4.1. MONITOROWANIE PRZED PROGRESJĄ

Aktualnie monitorowanie leczenia DARA w skojarzeniu z BOR i DEX, a także LEN w skojarzeniu z DEX oraz LEN w skojarzeniu z BOR i DEX rozliczane jest świadczeniem: *Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego*.

Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 119/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [46].

**Tabela 36.**  
Koszty monitorowania uwzględnione w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia	Koszt punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego	3 350	1 zł	3 350,00 zł	64,20 zł

#### 3.8.4.2. MONITOROWANIE PO PROGRESJI

W modelu uwzględniono monitorowanie po progresji w trakcie leczenia i bez leczenia. Koszt monitorowania po progresji w trakcie leczenia naliczany jest tylko w trakcie aktywnej terapii w 2. i 3. linii leczenia (szczegóły w rozdz. 3.8.5.3).

Zużycie zasobów (procedury i leki) w ramach monitorowania po progresji, kiedy pacjent nie otrzymuje aktywnego leczenia, oszacowano analogicznie, jak w analizie dla leku Darzalex® w leczeniu opornego

lub nawrotowego MM, ocenianej przez AOTMiT [50]. Zużycie zasobów w ramach monitorowania po progresji we wspomnianej analizie dla leku Darzalex® przyjęto na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej w 2017 roku wśród 4 ekspertów klinicznych na potrzeby innej analizy dla leku Darzalex® [49].

Na koszty monitorowania po progresji składały się koszty leków, tj. leki przeciwbólowe, glikokortykosteroidy, bisfosfoniany, leki przeciwwymiotne i inne leki wskazane przez ekspertów klinicznych oraz koszty monitorowania, tj. wizyty specjalistyczne 1-go, 2-go i 3-go typu (W11, W12 i W13), badania kosztochłonne (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny), radioterapia paliatywna, leczenie radioizotopami, przezskórna wertebroplastyka, dializa, plazmafereza, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oraz okresowa ocena odpowiedzi na chemioterapię.

Koszty leków zaczerpnięto z portalu Ikar Pro [45] oraz serwisu Medycyna Praktyczna [51] (w przypadku leków nierefundowanych). Koszty monitorowania zaczerpnięto z zarządzeń Prezesa NFZ [52–55].

Tabela 37.  
Koszty leków – monitorowanie po progresji bez leczenia

Preparat	Dzienna dawka [mg]	Długość leczenia	Odsetek chorych	Cena za 1 mg [zł]		Koszt tygodniowy [zł]	
				NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
<b>Leki przeciwbólowe</b>							
Fentanyl-system transdermalny	■	Codziennie	■	3,47 zł	17,48 zł	3,63 zł	18,29 zł
Tramadol	■	Codziennie	■	0,01 zł	2,67 zł	0,01 zł	2,83 zł
Ketoprofen	■	Codziennie	■	0,00 zł	0,22 zł	0,00 zł	0,65 zł
Tramadol + paracetamol	■	Codziennie	■	0,01 zł	0,46 zł	0,01 zł	0,46 zł
Morfina	■	Codziennie	■	0,05 zł	7,74 zł	0,05 zł	7,91 zł
Diklofenak	■	Codziennie	■	0,00 zł	0,12 zł	0,01 zł	0,26 zł
Gabapentyna	■	Codziennie	■	0,00 zł	4,38 zł	0,00 zł	4,80 zł
Paracetamol	■	Codziennie	■	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	2,34 zł
Oksykodon	■	Codziennie	■	0,06 zł	2,74 zł	0,07 zł	2,98 zł
Oksykodon + nalokson	■	Codziennie	■	0,14 zł	0,96 zł	0,15 zł	1,04 zł
Sertralina	■	Codziennie	■	0,01 zł	0,08 zł	0,01 zł	0,12 zł
Buprenorfina-system transdermalny	■	Codziennie	■	4,08 zł	1,71 zł	4,29 zł	1,80 zł
Pregabalina	■	Codziennie	■	0,01 zł	5,93 zł	0,01 zł	6,25 zł
<b>Glikokortykosteroidy</b>							
Deksametazon	■	Codziennie	■	0,77 zł	18,49 zł	0,77 zł	18,49 zł
Hydrokortyzon	■	Codziennie	■	0,02 zł	0,39 zł	0,03 zł	0,56 zł

Preparat	Dzienna dawka [mg]	Długość leczenia	Odsetek chorych	Cena za 1 mg [zł]		Koszt tygodniowy [zł]	
				NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Prednison	■	Codziennie	■	0,06 zł	0,83 zł	0,08 zł	1,11 zł
<b>Bisfosfoniary</b>							
Zolendronian	■	Co 4 tyg.	■	10,82 zł	7,30 zł	10,82 zł	7,30 zł
Pamidronian	■	Co 4 tyg.	■	3,39 zł	12,41 zł	3,45 zł	12,60 zł
<b>Leki przeciwwymiotne</b>							
Ondansetron	■	Co 2 tyg.	■	0,24 zł	0,31 zł	0,24 zł	0,31 zł
Metoklopramid	■	Codziennie	■	0,00 zł	0,00 zł	0,11 zł	0,00 zł
Tietyloperazyna	■	Codziennie	■	0,07 zł	0,15 zł	0,08 zł	0,17 zł
<b>Inne leki</b>							
Aspiryna	■	Codziennie	■	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,25 zł
Amoksylicyna	■	2 tyg. / rok	■	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,01 zł
Ciprofloksacyna	■	10 dni / rok	■	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,01 zł
<b>Łącznie</b>						<b>84,37 zł</b>	<b>90,57 zł</b>

Tabela 38.  
Koszty procedur – monitorowanie po progresji bez leczenia

Procedura	Liczba wizyt / badań w okresie 12 m-cy	Wycena punktowa	Wycena punktu NFZ	Koszt [zł]
<b>Świadczenia specjalistyczne</b>				
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	■	44,00	1,00	818,40
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (m.in. RTG klatki piersiowej, USG)	■	75,00	1,00	180,00
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	■	133,00	1,00	106,40
<b>Badania kosztochłonne</b>				
Tomografia komputerowa	■	383,00 <sup>a</sup>	1,00	306,40
Rezonans magnetyczny	■	714,12 <sup>a</sup>	1,00	214,24
<b>Radioterapia paliatywna</b>				
Teleradioterapia paliatywna (cały kurs)	■	3181,50 <sup>a</sup>	1,00	318,15
Hospitalizacja do teleradioterapii / terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku > 17 r.ż.	■	352,00	1,00	10,56
<b>Leczenie radioizotopami</b>				
Porada kwalifikacyjna	■	592,25	1,00	177,68
Porada kontrolna	■	118,45	1,00	94,76
Stront	■	2959,19	1,00	887,76
Hospitalizacja do brachyterapii i terapii izotopowej w oddziale radioterapii/ onkologii klinicznej	■	379,00	1,00	3,79

Procedura	Liczba wizyt / badań w okresie 12 m-cy	Wycena punktowa	Wycena punktu NFZ	Koszt [zł]
<b>Inne</b>				
Przezkórna wertybroplastyka	■	3955,00	1,00	791,00
Dializa	■	319,15	1,00	4085,06
Plazmafereza	■	4056,00	1,00	811,20
Okresowa ocena odpowiedzi	■	270,40	1,00	1216,80
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej	■	186,00	1,00	576,60
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi	■	270,00	1,00	837,00
<b>Łącznie</b>				
<b>Łącznie koszt roczny</b>				<b>11 435,78 zł</b>
<b>W przeliczeniu na tygodniowy cykl</b>				<b>219,92 zł</b>

a) wartość średnia wyceny punktowej dostępnych świadczeń

28-dniowy koszt monitorowania po progresji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.  
28-dniowy koszt monitorowania po progresji bez leczenia

Kategoria	Koszt NFZ [zł]	Koszt NFZ + pacjent [zł]
Leki	337,49 zł	362,28 zł
Monitorowanie	879,68 zł	879,68 zł
<b>Łącznie</b>	<b>1 217,16 zł</b>	<b>1 241,96 zł</b>

### 3.8.5. Koszty kolejnych linii leczenia

W analizie przyjęto, że część pacjentów otrzyma drugą i trzecią linię leczenia po wystąpieniu progresji. Koszty związane z leczeniem drugiej linii leczenia modelowane są na podstawie czasu trwania leczenia drugiej linii. Koszty trzeciej linii leczenia modelowane są na podstawie średniego czasu trwania leczenia trzeciej linii. Udziały terapii stosowanych w kolejnej linii oraz odsetek pacjentów stosujących 2. i 3. linię leczenia po przerwaniu pierwszej linii leczenia schematami DRd, Rd i VRd przedstawiono w rozdziale 3.6. Koszty leczenia po progresji obejmują koszty substancji, ich podania i monitorowania. Intensywność dawki dla poszczególnych leków przedstawiono w rozdziale 3.9. Dawkowanie schematów stosowanych w kolejnych liniach przedstawiono w rozdziale 3.7. Czas trwania leczenia 2 i 3. linii przedstawiono w rozdziale 3.6.2.

### 3.8.5.1. KOSZTY LEKÓW

Zgodnie z opinią ekspertów w ramach kolejnej linii leczenia będą stosowane schematy: Kd, KRd, CVd, IRd, PVd, Rd, Vd, VTd, DVd, Pd. W celu oszacowania kosztów powyższych schematów, obliczono jednostkowe leków zawierających następujące substancje czynne:

- daratumumab.
- lenalidomid (LEN),
- bortezomib (BOR),
- deksametazon (DEX),
- pomalidomid (POM),
- karfilzomib (KAR),
- iksazomib (IKS),
- talidomid (TAL),
- cyklofosfamid (CYCLO).

Oszacowanie kosztów jednostkowych DARA, LEN, BOR i DEX przedstawiono w rozdziale 3.8.1 i 3.8.2. KAR, IKS i POM finansowane są w ramach programu lekowego B.54.

Cenę POM określono na podstawie przetargów, danych sprzedażowych DGL NFZ oraz Obwieszczenia MZ (wybrano najniższą wartość). Ze względu na sposób dawkowania POM (4 mg lub mniej w przypadku toksyczności, doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cykli) założono, że w zależności od dawki dziennej przyjmowanej przez pacjenta, lekarz przepisuje konkretne opakowanie z POM z kapsułkami o odpowiedniej dawce. W związku z tym, zamiast średniej ceny jednostkowej za miligram substancji wyznaczono średnią cenę za tabletkę, która będzie zawierała dawkę substancji na podanie. Koszt za tabletkę ponoszony przez płatnika publicznego POM oszacowano jako średni koszt tabletki ważony wielkością sprzedaży opakowań poszczególnych leków z POM za okres 11.2018 – 03.2019 (najbardziej aktualne dane). W tym okresie najwięcej zrefundowano opakowań Imnovid 4 mg x 21 kaps. Kwota refundacji za tabletkę 4 mg wyniosła 0,051 zł i znacznie odbiega od kwoty za pozostałe tabletki (2 mg, 3 mg) – 865,05 zł. Podobnie jak w analizie ekonomicznej dla produktu Darzalex stosowanego w opornym lub nawrotowym MM założono, że kwota refundacji za opakowanie Imnovid 4 mg x 21 kaps. będzie wzrastać, aby ulec w końcu stabilizacji i ostatecznie będzie równa kwocie refundacji, jak dla pozostałych opakowań POM [50]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.  
Średni koszt tabletki POM ważony liczbą sprzedanych opakowań

Nazwa, postać, dawka leku i zawartość opakowania	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [liczba opakowań] 11.2018-03.2019	Kwota refundacji 11.2018-03.2019	Średni koszt za tabl. z Obw. MZ	Średni ważony koszt NFZ za tabl.
Imnovid, kaps. twarda, 4 mg, 21 kaps.	5909991185619	38 927,95 zł	355	382 zł	1 853,71 zł	0,051 zł

Nazwa, postać, dawka leku i zawartość opakowania	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [liczba opakowań] 11.2018-03.2019	Kwota refundacji 11.2018-03.2019	Średni koszt za tabl. z Obw. MZ	Średni ważony koszt NFZ za tabl.
Imnovid, kaps. twarda, 3 mg, 21 kaps.	5909991185602	38 927,95 zł	3	54 498 zł	1 853,71 zł	865,05 zł
Imnovid, kaps. twarda, 2 mg, 21 kaps	5909991185596	38 927,95 zł	1	18 166 zł	1 853,71 zł	865,05 zł
Imnovid, kaps. twarda, 1 mg, 21 kaps.	5909991185589	38 927,95 zł	0	0 zł	1 853,71 zł	-
<b>Średnia</b>					<b>1 853,71 zł</b>	<b>865,05 zł<sup>a</sup></b>

a) założono, że kwota refundacji za opakowanie jednostkowe Imnovid 4 mg x 21 kaps. będzie równa kwocie refundacji, jak dla pozostałych opakowań

Ze względu na brak danych dot. liczby sprzedanych opakowań w komunikatach DGL od kwietnia 2019 roku, w celu określenia realnej ceny POM przeanalizowano dodatkowo dane z przetargów.



**Tabela 41.**  
**Cena POM**

Źródło	Nazwa placówki	Data przetargu	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za tabletkę
[56]	Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach	21.01.2022	1mg	21	5	185 371,25 zł	1 765,44 zł
		21.01.2022	2mg	21	5	185 371,20 zł	1 765,44 zł
		21.01.2022	3mg	21	10	370 742,40 zł	1 765,44 zł
		21.01.2022	4mg	21	20	741 484,80 zł	1 765,44 zł
[57]	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	09.09.2021	1mg	21	24	889 781,76 zł	1 765,44 zł
[58]	Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	26.08.2021	4mg	21	110	4 078 166,40 zł	1 765,44 zł
[59]	Szpital Specjalistyczny nr 1 w Bytomiu	28.07.2021	4mg	21	24	889 781,76 zł	1 765,44 zł
[60]	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mieleckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	09.06.2021	4mg	-	315	556 113,60 zł	1 765,44 zł
[61]	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku	20.05.2021	1mg	21	36	1 334 672,64 zł	1 765,44 zł
[62]	Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie	16.03.2021	4mg	-	525	926 856,00 zł	1 765,44 zł
[63]	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	21.01.2021	2mg	21	24	889 781,76 zł	1 765,44 zł
<b>Średnia ważona cena za tabletkę</b>							<b>1 765,44 zł</b>
<b>Limit finansowania</b>							<b>1 853,71 zł</b>
<b>DGL</b>							<b>865,05 zł</b>

Dane z przetargów wskazują na wyższą cenę POM niż dane z DGL, zatem najprawdopodobniej nie uwzględniają pełnego mechanizmu dzielenia ryzyka dla POM. W konsekwencji w analizie przyjęto koszty POM w oparciu o dane DGL.

Cenę KAR i IKS określono na podstawie przetargów oraz Obwieszczenia MZ (wybrano najniższą wartość). Ze względu na fakt iż dane odnośnie liczby sprzedanych opakowań w programach lekowych dostępne są do marca 2019 roku, natomiast KAR i IKS są refundowane od maja 2021 roku, nie ma możliwości oszacowania kosztu tych substancji w oparciu o dane sprzedażowe DGL NFZ. Dane z odnalezionych przetargów zaprezentowano poniżej.

Tabela 42.  
Cena KAR

Źródło	Nazwa placówki	Data przetargu	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[64]	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	20.04.2022	-	-	12000	690 664,32 zł	57,56 zł
[65]	Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	12.04.2022	10mg	1	2400	1 381 328,64 zł	57,56 zł
[66]	Zamojski Szpital Niepubliczny sp. z o.o.	16.03.2022	-	-	1000	57 555,36 zł	57,56 zł
[40]	Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	21.02.2022	10mg	-	1000	575 553,60 zł	57,56 zł
[67]	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	27.01.2022	10mg	-	600	345 332,16 zł	57,56 zł
[56]	Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach	21.01.2022	10mg	1	220	126 621,00 zł	57,56 zł
		21.01.2022	60mg	1	20	69 067,00 zł	57,56 zł
<b>Średnia ważona cena za mg</b>							<b>57,56 zł</b>
<b>Limit finansowania</b>							<b>76,47 zł</b>

Tabela 43.  
Cena IKS

Źródło	Nazwa placówki	Data przetargu	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[68]	Szpital Pomorskie sp. z o.o.	02.03.2022	2,3mg # 3mg # 4mg	3#3#3	15 # 20 # 20	821 956,36 zł	1 570,12 zł
[69]	Szpital Wojewódzki w Opolu sp. z o.o.	31.01.2022	2,3mg # 3mg # 4mg	3#3#3	3 # 3 # 25	545 929,82 zł	1 570,12 zł
[56]	Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach	21.01.2022	2,3mg # 3mg # 4mg	3#3#3	4 # 4 # 12	325 956,32 zł	1 570,12 zł
[70]	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie	14.01.2022	4mg	3	24	452 193,84 zł	1 570,12 zł
<b>Średnia ważona cena za mg</b>							<b>1 570,12 zł</b>
<b>Limit finansowania</b>							<b>1 570,12 zł</b>

Koszt otrzymany w oparciu o dane z przetargów jest niższy niż koszt KAR zgodny z Obwieszczeniem MZ, zatem on został uwzględniony w obliczeniach. Koszt IKS oszacowany w oparciu o dane z przetargów i z Obwieszczeniem MZ jest taki sam.

TAL refundowany jest w ramach katalogu świadczeń dodatkowych, koszt jednostkowy oszacowano na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 5 września 2022 roku (112/2022/DGL) [71]. Dodatkowo w

celu określenia realnej ceny przeanalizowano dane na podstawie odnalezionego przetargu. Koszty 1 mg substancji oszacowany w oparciu o odnalezione dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 44.**  
**Koszt TAL**

Źródło	Nazwa placówki	Data przetargu	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[40]	Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	29.06.2022	100 mg	30	100	7 020,00 zł	0,02 zł
[72]	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	20.05.2022	100 mg	30	150	10 530,00 zł	0,02 zł
[73]	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie	20.04.2022	100 mg	-	3000	7 020,00 zł	0,02 zł
[65]	Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	09.03.2022	100 mg	30	100	6 347,16 zł	0,02 zł
<b>Średnia ważona cena za mg</b>							<b>0,02 zł</b>
<b>Katalog NFZ</b>							<b>0,08 zł</b>

W analizie wykorzystano najniższy oszacowany koszt TAL, tj. koszt określony w oparciu o dane z odnalezionego przetargu.

W celu określenia kosztu CYCLO przyjęto następującą metodykę:

- w pierwszym kroku sprawdzono czy dane dotyczące realnego kosztu dla CYCLO są dostępne w ramach komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii,
- w drugim kroku (jeżeli nie odnaleziono danych w kroku pierwszym) poszukiwano przetargów na zakup leków,
- w trzecim kroku sprawdzono, czy ceny jednostkowe z odnalezionych przetargów nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania (jeżeli były wyższe, to cenę jednostkową obliczono na podstawie obowiązującego limitu finansowania).

Nie odnaleziono danych w komunikacie NFZ, w związku z tym przeanalizowano dane z przetargów. Szczegółowe dane z odnalezionych przetargów przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 45.**  
**Koszt CYCLO**

Źródło	Nazwa placówki	Data przetargu	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[74]	Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kottliny Jeleniogórskiej	06.05.2022	50 mg	50	25	1 903,50 zł	0,03 zł

Źródło	Nazwa placówki	Data przetargu	Dawka	Opakowanie	Liczba opakowań	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[65]	Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	09.03.2022	50 mg	50	60	4 568,39 zł	0,03 zł
<b>Średnia ważona cena za mg</b>							<b>0,03 zł</b>
<b>Limit finansowania</b>							<b>0,03 zł</b>

Koszt otrzymany w oparciu o dane z przetargów są niższe niż koszty CYCLO zgodne z Obwieszczeniem MZ, zatem on został uwzględniony w obliczeniach.

W poniższej tabeli zestawiono koszty leków wchodzących w skład schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia uwzględnione w analizie.

**Tabela 46.**  
Koszty leków stosowanych w kolejnych liniach uwzględnione w analizie

Substancja	Jednostka	Koszt za jednostkę	
		NFZ	NFZ + pacjent
DEX	1 mg	0,63 zł	0,79 zł
BOR	1 mg	38,01 zł	38,01 zł
LEN	1 mg	0,92	0,92
KAR	1 mg	57,56 zł	57,56 zł
POM	Tabletka 4 mg	865,05 zł	865,05 zł
IKS	1 mg	1 570,12 zł	1 570,12 zł
TAL	1 mg	0,02 zł	0,02 zł
CYCLO	1 mg	0,03 zł	0,03 zł
DARA	1 mg	■	■

### 3.8.5.2. KOSZTY PODANIA

Koszty podania DARA, DEX, BOR, LEN przedstawiono w rozdziale 3.8.3. IKS, POM, TAL i CYCLO przyjmowane są w formie tabletek. W analizie przyjęto, iż wydawanie leków doustnych jest prowadzone i rozliczane w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych, dlatego nie naliczono dodatkowych kosztów podania w przypadku stosowania tych leków. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, KAR podawany jest w formie wlewu dożylnego trwającego 10 minut. W związku z tym koszt podania KAR przyjęto na podstawie świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu*.

### 3.8.5.3. KOSZTY MONITOROWANIA

Koszt monitorowania związane z leczeniem schematami stosowanymi w 2. i 3. linii leczenia naliczane są tylko w trakcie leczenia. Schematy DVd, Pd, PVd, Kd, KRd, IRd stosowane w kolejnych liniach leczenia są refundowane w ramach PL B.54, więc koszt monitorowania leczenia tymi schematami będzie taki sam jak dla schematów DRd, Rd i VRd w pierwszej linii (rozd.3.8.4.1).

Podanie schematów VCd, Vd i VTd odbywa się w ramach katalogu chemioterapii. Koszt monitorowania leczenia chemioterapią oszacowano na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 44/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [47] odnośnie punktowej wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 - *okresowa ocena skuteczności chemioterapii*.

Tabela 47.  
Wycena świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,00 zł	270,40 zł

Zgodnie z informacją zawartą w zarządzeniu, świadczenie *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* realizowane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W związku z tym, w analizie przyjęto wartość środkową tego przedziału i założono, że monitorowanie leczenia chemioterapią odbywa się raz na dwa miesiące (6 razy w roku). Koszt monitorowania przypadający na jeden cykl leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48.  
Koszt monitorowania przypadający na jeden cykl leczenia schematami Vd, Vtd, VCd

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia	Koszt roczny	Koszt tygodniowy
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł	1 622,40 zł	31,09 zł

### 3.8.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W ramach analizy uwzględniono następujące działania niepożądane (por. rozdz. 3.4):

- niedokrwistość,
- astenia,
- zaćma,
- biegunka,
- zmęczenie,
- hiperglikemia,
- hipokaliemia,

- leukopenia,
- limfopenia,
- neutropenia,
- zapalenie płuc,
- trombocytopenia,
- nadciśnienie,
- zatorowość płucna,
- ostre uszkodzenie nerek,
- przewlekłe zapalenie nerek.

Głównym źródłem oszacowania kosztów była publikacja Ługowska 2012 [75], w której zostały omówione koszty leczenia czerniaka w Polsce, w tym koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i więcej. Pomimo innej jednostki chorobowej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych nie powinny się różnić (koszty te związane są z leczeniem konkretnego schorzenia, a nie jego przyczyny). Jeśli w publikacji Ługowska 2012 koszty zdarzenia niepożądanego nie były raportowane, wtedy koszty wyznaczono w oparciu o statystyki NFZ lub zarządzenia NFZ.

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.4.

#### **NIEDOKRWISTOŚĆ, TROMBOCYTOPENIA, LEUKOPENIA, LIMFOPENIA**

Koszt leczenia niedokrwistości, trombocytopenii, limfopenii i leukopenii przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji trzech grup JGP ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2020 roku [76]. Wartość hospitalizacji określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczepniętych ze statystyk JGP za rok 2020 rok [76]). Oszacowany w ten sposób koszt leczenia niedokrwistości, trombocytopenii, limfopenii i leukopenii wyniósł 2 324,05 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 49.**  
Koszt leczenia niedokrwistości, trombocytopenii i, leukopenii, limfopenii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	8 225	5 866,41 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	16 094	1 908,92 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	12 967	592,37 zł
<b>Średni koszt leczenia</b>		<b>2 324,05 zł</b>

#### **ZMĘCZENIE, ASTENIA**

W przypadku wystąpienia zmęczenia i astenii przyjęto, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną 1-go typu. Na podstawie zarządzenia 61/2021/DSOZ Prezesa NFZ [77] oszacowano koszty wizyt specjalistycznych. Szczegóły zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 50.  
Koszt leczenia zmęczenia i astenii

Zdarzenie niepożądane	Świadczenie specjalistyczne	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt
Zmęczenie, Astenia	W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,00 zł	44,00 zł

## ZAĆMA

Koszty wystąpienia zaćmy oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla dwóch grup JGP [76], w ramach których rozliczane jest leczenie tego zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51.  
Koszty leczenia zaćmy

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
B18G – Usunięcie zaćmy – kategoria I	9 793	2 511,57 zł
B19G – Usunięcie zaćmy – kategoria II	224 198	1 930,02 zł
<b>Średnia ważona:</b>		<b>1 954,36 zł</b>

## NEUTROPENIA, BIEGUNKA

Koszty wystąpienia neutropenii i biegunki oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [75]. Dane w publikacji oszacowano w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2021 [78]. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 52.  
Koszty leczenia neutropenii i biegunki

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość przyjęta w analizie
Neutropenia	5 771,29 zł	6 608,71 zł
Biegunka	2 860,00 zł	3 274,99 zł

## NADCIŚNIENIE

Koszty wystąpienia nadciśnienia oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla trzech grup [76], w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.  
Koszty leczenia nadciśnienia

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
E86 Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	471	6 251,48 zł

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
E87 Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	555	3 944,95 zł
E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	19 076	1 523,80 zł
<b>Średnia ważona:</b>		<b>1 701,42 zł</b>

## ZAPALENIE PŁUC

Koszty leczenia zapalenia płuc oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla dwóch grup JGP [76], w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54.  
Koszt leczenia zapalenia płuc

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
D47 – Zapalenie płuc z pw	5 338	3 485,56 zł
D48 – Zapalenie płuc bez pw	15 304	2 364,41 zł
<b>Średnia ważona</b>		<b>2 654,34 zł</b>

## HIPOKALIEMIA

Koszt leczenia hipokaliemii oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP K26 – *Zaburzenia wodno-elektrolitowe*. Wartość hospitalizacji określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczepniętych ze statystyk JGP za rok 2020 rok [76]).

Tabela 55.  
Koszt leczenia hipokaliemii

Nazwa świadczenia	Wartość hospitalizacji
K26 – Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 960,24 zł

## HIPERGLIKEMIA

Koszt leczenia hiperglikemii oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP K37 – *Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi*. Wartość hospitalizacji określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczepniętych ze statystyk JGP za rok 2020 rok [76]).



Tabela 56.  
Koszt leczenia hiperglikemii

Nazwa świadczenia	Wartość hospitalizacji
K37 – Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi	3 369,11 zł

## ZATOROWOŚĆ PŁUCNA

Koszt leczenia zatorowości płucnej oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP D16 – Zator płucny. Wartość hospitalizacji określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczepniętych ze statystyk JGP za rok 2020 rok [76]).

Tabela 57.  
Koszt leczenia zatorowości płucnej

Nazwa świadczenia	Wartość hospitalizacji
D16 – Zator płucny	5 334,56 zł

## OSTRE USZKODZENIE NEREK

Koszt leczenia ostrego uszkodzenia nerek oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP L82 - Ostra niewydolność nerek. Wartość hospitalizacji określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczepniętych ze statystyk JGP za rok 2020 rok [76]).

Tabela 58.  
Koszt leczenia ostrego uszkodzenia nerek

Nazwa świadczenia	Wartość hospitalizacji
L82 - Ostra niewydolność nerek	5 662,67 zł

## PRZEWLEKŁE ZAPALENIE NEREK

Koszt leczenia przewlekłego zapalenia nerek oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP L83 - Przewlekła niewydolność nerek. Wartość hospitalizacji określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczepniętych ze statystyk JGP za rok 2020 rok [76]).

Tabela 59.  
Koszt leczenia przewlekłego zapalenia nerek

Nazwa świadczenia	Wartość hospitalizacji
L83 – Przewlekła niewydolność nerek	2 549,58 zł

**PODSUMOWANIE KOSZTÓW LECZENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH**

W poniższej tabeli podsumowano przyjęte koszty leczenia działań niepożądanych.

**Tabela 60.**  
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - podsumowanie

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia NFZ
Anemia	2 324,05 zł
Astenia	44,00 zł
Zaćma	1 954,36 zł
Biegunka	3 274,99 zł
Zmęczenie	44,00 zł
Hiperglikemia	3 369,11 zł
Hipokaliemia	1 960,24 zł
Leukopenia	2 324,05 zł
Limfopenia	2 324,05 zł
Neutropenia	6 608,71 zł
Zapalenie płuc	2 654,34 zł
Trombocytopenia	2 324,05 zł
Nadciśnienie	1 701,42 zł
Zatorowość płucna	5 334,56 zł
Ostre uszkodzenie nerek	5 662,67 zł
Przewlekłe zapalenie nerek	2 549,58 zł

### 3.8.7. Koszty opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że w przypadku pacjentów, u których wystąpi zgon w naliczanym horyzoncie czasowym, naliczany będzie jednorazowy koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Przyjęto, że czas prowadzenia takiej opieki trwa 28 dni.

Koszt jednego osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w hospicjum domowym oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ) oraz informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 196/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [79].

Tabela 61.  
Koszt opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	55,53 zł	6,10
Osobodzeń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	53,98 zł	1,00

Wartość jednostkową oraz sumaryczny koszt opieki terminalnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62.  
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktów	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	338,72 zł	5 561 553	57%	28	9 484,10 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	53,98 zł	4 161 401	43%	28	1 511,55 zł
	Średni koszt				6 071,87 zł

### 3.9. Intensywność dawki

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

W obliczeniach kosztów leków w modelu uwzględniono zarówno intensywność dawki, jak i przerwanie leczenia (z powodu progresji choroby, z powodu zdarzeń niepożądanych, maksymalnego czasu trwania leczenia lub z innych przyczyn nieklinicznych). Ekspozycję pacjenta na leczenie określonym schematem odzwierciedla względna intensywność dawki, obliczana jako średnia liczba dawek na cykl leczenia podzielona przez liczbę dawek w cyklu zgodnie ze schematem dawkowania.

Intensywność dawki dla schematów uwzględnionych w analizie, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63.  
Intensywność dawki

Schemat	Substancja	Intensywność dawki	Źródło
I linia			
DRd	DARA (cykle 1-2)	■	MAIA
	DARA (cykle 3-6)	■	

Schemat	Substancja	Intensywność dawki	Źródło
	DARA (cykle 7+)	████	
	LEN	████	
	DEX	████	
Rd	LEN	████	MAIA
	DEX	████	
VRd	LEN (cykle 1-8)	████	Założenie: intensywność dawki LEN taka, jak w przypadku schematu Rd
	LEN (cykle 9+)	████	
	BOR (cykle 1-8)	████	Założenie: intensywność dawki BOR taka, jak w przypadku schematu DARA + VMP w badaniu ALCYONE [80]
	DEX (cykle 1-8)	████	Założenie: intensywność dawki DEX taka jak w przypadku schematu Rd
	DEX (cykle 9+)	████	
<b>Kolejne linie</b>			
DVd	DARA (cykle 1-3)		CASTOR [24]
	DARA (cykl 4-8)	████	
	DARA (cykle 9+)		
	BOR	████	
	DEX	████	
Pd	POM	████	Założenie: intensywność dawki POM taka, jak w przypadku DARA w schemacie DRd (POLLUX)
	DEX	████	Założenie: intensywność dawki DEX, taka jak w przypadku schematu DRd (POLLUX)
Rd	LEN	████	POLLUX [26]
	DEX	████	
Kd	KAR (cykl 1, dzień 1)		Założenie: intensywność dawki KAR taka, jak w przypadku DARA w schemacie DVd
	KAR (cykl 1, dzień 8 i 15)	████	
	KAR (cykle 2+)		
	DEX (cykle 1-8)	████	Założenie: intensywność dawki DEX taka, jak w przypadku schematu DVd
	DEX (cykle 9+)	████	
KRd	KAR (cykl 1, dni 1 i 2)		Założenie: intensywność dawki KAR taka, jak w przypadku DARA w schemacie DRd
	KAR (cykl 1, dni 2+)	████	
	KAR (cykl 2+)		
	LEN	████	Założenie: intensywność dawki LEN taka, jak w przypadku schematu DRd (POLLUX)
	DEX	████	Założenie: intensywność dawki DEX taka, jak w przypadku schematu DRd (POLLUX)
IRd	IKS	████	Założenie: intensywność dawki IKS taka, jak w przypadku DARA w schemacie DRd (POLLUX)

Schemat	Substancja	Intensywność dawki	Źródło
	LEN	████	Założenie: intensywność dawki LEN taka, jak w przypadku schematu DRd (POLLUX)
	DEX	████	Założenie: intensywność dawki DEX taka, jak w przypadku schematu DRd (POLLUX)
	BOR (cykle 1-8)	████	Założenie: intensywność dawki BOR taka, jak w przypadku schematu DVd
	BOR (cykle 9+)		
VTd	TAL	████	Założenie: intensywność dawki TAL taka, jak w przypadku BOR w schemacie DVd
	DEX	████	Założenie: intensywność dawki DEX taka, jak w przypadku schematu DVd
	BOR	████	Założenie: intensywność dawki BOR taka, jak w przypadku schematu DVd
VCd	CYCLO	████	Założenie: intensywność dawki CYCLO taka, jak w przypadku BOR w schemacie DVd
	DEX	████	Założenie: intensywność dawki DEX taka, jak w przypadku schematu DVd
Vd	BOR	████	CASTOR [24]
	DEX	████	
	POM	████	Założenie: intensywność dawki POM taka, jak w przypadku DARA w schemacie DVd
PVd	BOR (cykle 1-8)	████	Założenie: intensywność dawki BOR taka, jak w przypadku schematu DVd
	BOR (cykle 9+)		
	DEX (cykle 1-8)	████	Założenie: intensywność dawki DEX taka, jak w przypadku schematu DVd
	DEX (cykle 9+)		

## 4. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]











## 5. Wyniki – analiza probabilistyczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]
I	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

## 6. Analiza wrażliwości

### 6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 73.  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont czasowy (30)	■	<i>Time horizon (Years)</i> (arkusz <i>Settings</i> , komórka G10)	Rozdz. 2.6
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	<i>Discount Rate – Costs, Discount Rate - Benefits</i> (arkusz <i>Settings</i> , komórki: G11 I G12)	Rozdz. 2.10
OS-1	Efektywność DRd (rozkład wykładniczy)	Rozkład Weibulla	<i>Overall Survival</i> (arkusz <i>Overall Survival</i> , komórka H28)	
OS-2	Efektywność Rd (rozkład Gomperta)	Rozkład Weibulla	<i>Overall Survival</i> (arkusz <i>Overall Survival</i> , komórka H29)	
OS-3	Efektywność DRd (rozkład wykładniczy)	Rozkład uogólniony gamma	<i>Overall Survival</i> (arkusz <i>Overall Survival</i> , komórka H28)	
OS-4	Efektywność Rd (rozkład Gomperta)	Rozkład uogólniony gamma	<i>Overall Survival</i> (arkusz <i>Overall Survival</i> , komórka H29)	Rozdz. 3.3.1
OS-5	Efektywność VRd w zakresie OS (HR=0,72 względem Rd)	HR=1 względem DRd (przeżycie takie jak dla DRd)	<i>Select HR, Select Reference Curve</i> (arkusz <i>Overall Survival</i> , komórki F23, F53)	
HR_VRd	Współczynnik HR dla OS oraz PFS dla VRd (populacji ITT)	Populacja mITT	<i>Select HR</i> (arkusz <i>Overall Survival</i> , komórka F53,(arkusz <i>Progression-Free Survival</i> , komórka H50)	
PFS-1	Efektywność DRd (rozkład wykładniczy)	Rozkład Weibulla	<i>Progression-Free Survival</i> (arkusz <i>Progression-Free Survival</i> , komórka J27)	Rozdz. 3.3.2

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
PFS-2	Efektywność Rd (rozkład wykładniczy)	Rozkład Weibulla	<i>Progression-Free Survival</i> (arkusz <i>Progression-Free Survival</i> , komórka J28)	
TTTD-1	Czas trwania leczenia DRd (rozkład Gompertza)	Rozkład wykładniczy	<i>Treatment Duration</i> (arkusz <i>Treatment Duration</i> , komórka H8)	Rozdz. 3.3.4
TTTD-2	Czas trwania leczenia Rd (rozkład wykładniczy)	Rozkład Weibulla	<i>Treatment Duration</i> (arkusz <i>Treatment Duration</i> , komórka H9)	
U-1	Użyteczności stanów zdrowia (dane z badania MAIA)	Usmani 2016	<i>Health state utility - Choose option</i> (arkusz <i>Utilities</i> , komórka E5)	Rozdz. 3.5
K_1	Koszt LEN (przetargi)	Obwieszczenia	<i>LEN costs</i> (arkusz <i>Aggregated Drug Costs</i> , komórka F24)	Rozdz. 3.8.2.1
Mort-1	Prawdopodobieństwo zgonu przed progresją; odsetek zgonów w stanie „przed progresją”	Prawdopodobieństwo zgonu przed progresją; odsetek zgonów wśród zdarzeń PFS	<i>Progression-Free Mortality</i> (arkusz <i>Progression-Free Survival</i> , komórki: H54)	Rozdz. 3.3.3

## 6.2. Wyniki

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]













[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 7. Walidacja

### 7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### 7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienie ich przyczyn. W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę PubMed (w tym MEDLINE) oraz strony agencji HTA pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami opracowanego modelu. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale A.1.1. W wyniku przeszukania odnaleziono dwa opracowania dla porównania DRd vs Rd, w których przedstawiono wyniki wyrażone w jednostkach QALY lub LY dla DRd i Rd. W tabeli poniżej zestawiono główne założenia opublikowanych analiz oraz niniejszej analizy.

Tabela 78.  
Zestawienie założeń analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji

Parametr	Narsipur 2021	CADTH	Niniejsza analiza
Populacja	Pacjenci z nowo rozpoznany MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT	Pacjenci z nowo rozpoznany MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT	Pacjenci z nowo rozpoznany MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT
Interwencja	Rd	DRd (podanie dożylnie DARA)	DRd (podanie podskórne DARA)
Komparator	DRd (podanie dożylnie DARA), VRd	Rd	Rd
Sposób modelowania	Model Markowa	<i>Partitioned-survival model</i>	<i>Partitioned-survival model</i>
Stopa dyskontowa	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych
Horyzont czasowy	Dożywni	Dożywni (30 lat)	Dożywni (30 lat)



[REDACTED]

### 7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. W toku prac nad raportem HTA odnaleziono badanie Tai 2021 [81], w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu DRd stosowanego w leczeniu nowo rozpoznanego MM u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT. Dane dla dostępnej mediany okresu obserwacji wynoszącej 8 mies. wykazały brak osiągnięcia przez pacjentów leczonych schematem DRd mediany czasu przeżycia wolnego od progresji. Wyniki odnalezionego badania zostały przedstawione w analizie klinicznej [2]. Poniżej przedstawiono porównanie odsetków pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby w niniejszej analizie i w badaniu Tai 2021.

**Tabela 80.**  
**Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby w badaniu obserwacyjnym Tai 2021 oraz w niniejszej analizie**

Czas	Niniejsza analiza	Tai 2021
6 mies.	[REDACTED]	91,6%
9 mies.	[REDACTED]	81,0%
12 mies.	[REDACTED]	73,6%

[REDACTED]

## 8. Podsumowanie i wnioski

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 9. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem DRd i VRd w odniesieniu do przeżycia całkowitego pacjentów. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Krzywe OS i PFS, TTTD ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w uwzględnionych badaniach, co obciążone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne scenariusze obliczeniowe.
- Brak jest opublikowanych danych pozwalających na określenie schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia. W związku z tym przyjęto udziały schematów zgodnie z wynikami ankiet przeprowadzonych wśród polskich ekspertów z zakresu szpiczaka mnogiego.
- Koszty monitorowania po progresji bez aktywnego leczenia oszacowano na podstawie opinii ekspertów dotyczących zużycia zasobów w ramach leczenia MM, analogicznie, jak w analizie dla leku Darzalex® w leczeniu opornego lub nawrotowego MM, ocenianej przez AOTMiT. Nie odnaleziono opublikowanych analiz kosztowych ani szczegółowych statystyk pozwalających na bardziej wiarygodne oszacowanie.



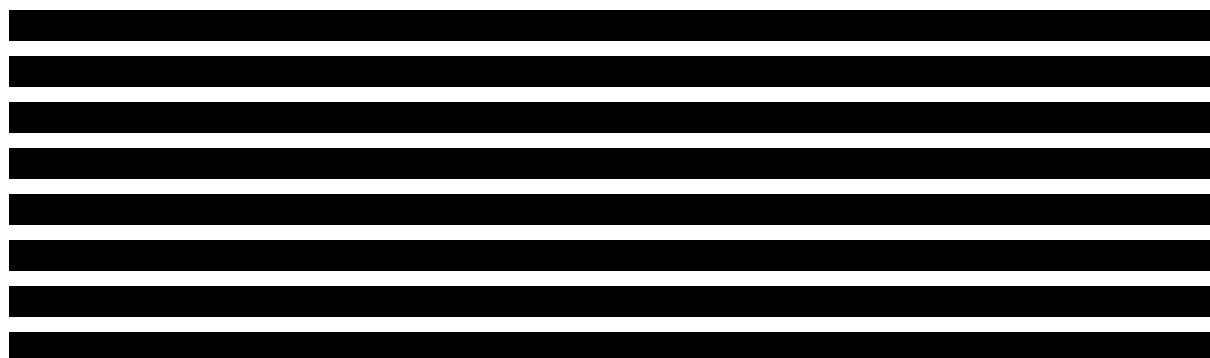
## 10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności DARA w schemacie DRd w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną, w której oceniono efektywność DRd w porównaniu z Rd oraz DRd z VRd. W przypadku porównania DRd vs Rd efektywność terapii określono na podstawie wyników badania randomizowanego MAIA. Wyniki analizy klinicznej wskazują wysoki efekt terapeutyczny DRd względem Rd odnośnie do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby oraz znamiennej statystycznie przewagą odnośnie przeżycia całkowitego. Uzyskane dane obejmują okres obserwacji, którego mediana wyniosła około 5 lat (64,5 mies.). W konsekwencji modelowanie efektywności cechuje się wysokim stopniem wiarygodności. W celu określenia długoterminowych efektów konieczna była ekstrapolacja krzywych PFS i OS, która została przeprowadzona z zastosowaniem standardowych metod statystycznych i oceny wizualnej.

Dla porównania DRd z VRd wykorzystano wyniki przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego metodą Büchera. W ramach porównania pośredniego wykazano znamiennej statystycznie przewagą schematu DRd nad VRd w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, przy uwzględnieniu wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania SWOG S0777. W przypadku porównania odnośnie przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy schematem DRd i VRd. W analizie wrażliwości testowano alternatywne założenie, w którym przyjęto że pacjenci stosujący schemat VRd mają takie samo przeżycie całkowite, jak pacjenci otrzymujący DRd.

W analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników badania MAIA dostosowanych do norm polskich, co oznacza, że uwzględnione wartości w maksymalnie dokładny sposób odzwierciedlają jakość życia polskich pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. W analizie wrażliwości testowano alternatywne założenia na podstawie danych z odnalezionych publikacji.



[REDAKCYJNE WYCIĄGI] Finansowanie schematu DRd pozwoli na rozszerzenie możliwości terapeutycznych pacjentów w populacji docelowej, a tym samym znacząco wpłynie na poprawę ich rokowania.

# 11. Bibliografia

1. ██████████ (2022) Analiza problemu decyzyjnego. Analiza kliniczna. Daratumumab (Darzalex®) skojarzony z lenalidomidem i deksametazonem w terapii nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting.
2. ██████████ (2022) Analiza kliniczna. Daratumumab (Darzalex®) skojarzony z lenalidomidem i deksametazonem w terapii nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting.
3. Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (19.8.2022).
4. 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (19.8.2022).
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696> (16.9.2022).
6. 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 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2018-2020-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,9.html> (31.10.2022).
7. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2019) Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 380(22):2104–2115.
8. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, Basu S, Nahi H, Hulin C, Quach H, Goldschmidt H, O'Dwyer M, Perrot A, Venner CP, Weisel K, i in. (2021) Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22(11):1582–1596.
9. Trwanie życia w 2021 roku - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html> (17.8.2022).
10. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis NJ, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh JD, Gherdes C, i in. (2018) Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 131(3):301–310.
11. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Sexton R, Orlowski RZ, Barlogie B, Dispenzieri A. (2017) Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 389(10068):519–527.
12. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kahanic SP, Thakuri MC, Reu FJ, Reynolds CM, Orlowski RZ, Barlogie B. (2020) Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J* 10(5):53.
13. Durie BG, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kahanic SP, Thakuri MC, Reu FJ, Reynolds CM, Orlowski RZ, Barlogie B. (2018) Longer Term Follow up of the Randomized Phase III Trial SWOG S0777: Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Patients (Pts) with Previously Untreated Multiple Myeloma without an Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant (ASCT). *Blood* 132(Supplement 1):1992–1992.
14. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.

15. Usmani SZ, Cavenagh JD, Belch AR, Hulin C, Basu S, White D, Nooka A, Ervin-Haynes A, Yiu W, Nagarwala Y, Berger A, Pelligra CG, Guo S, Binder G, Gibson CJ, i in. (2016) Cost-effectiveness of lenalidomide plus dexamethasone vs. bortezomib plus melphalan and prednisone in transplant-ineligible U.S. patients with newly-diagnosed multiple myeloma. *J Med Econ* 19(3):243–258.
16. (2020) Analiza ekonomiczna, Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/246/AW/246\\_AW\\_OT\\_4331\\_41\\_2020\\_Revlimid\\_CE\\_A\\_reoptr.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/246/AW/246_AW_OT_4331_41_2020_Revlimid_CE_A_reoptr.pdf) (19.9.2022).
17. (2020) Analiza ekonomiczna, Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/034/AW/34\\_AW\\_OT\\_4331\\_7\\_2020\\_Revlimid\\_CEA.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/034/AW/34_AW_OT_4331_7_2020_Revlimid_CEA.pdf) (19.8.2022).
18. Single Technology Appraisal daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID933]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta783/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-ta510-pdf-11016892909> (19.8.2022).
19. Bacelar M, Cooper C, Hyde C, Latimer N, Murray D. The clinical and cost-effectiveness of lenalidomide for people who have received at least one prior therapy with bortezomib (partial review of TA171). Single Technology Appraisal NIHR HTA Programme (13/07/01). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta586/documents/multiple-myeloma-lenalidomide-post-bortezomib-part-rev-ta171-evaluation-report2> (19.8.2022).
20. Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. (2013) Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *Eur J Health Econ* 14(3):507–514.
21. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 95(6):683–690.
22. Jakubowiak AJ, Campioni M, Benedict Á, Housse I, Tichy E, Giannopoulou A, Aggarwal SK, Barber BL, Panjabi S. (2016) Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective. *Journal of Medical Economics*.
23. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, i in. (2015) Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372(2):142–152.
24. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schechter J, Amin H, Qin X, i in. (2016) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375(8):754–766.
25. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, Lindsay J, Weisel K, White D, Facon T, San Miguel J, Sunami K, O’Gorman P, Sonneveld P, Robak P, i in. (2019) Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20(6):781–794.
26. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orłowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon S-S, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, i in. (2016) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375(14):1319–1331.
27. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker BW, Jackson SR, Stoppa A-M, Simpson DR, Gimsing P, Palumbo A, Garderet L, i in. (2016) Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 374(17):1621–1634.
28. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, Masszi T, Fontan J, Michallet M, Gratwohl A, Milone G, Doyen C, Pegourie B, Hajek R, Casassus P, i in. (2012) Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 30(20):2475–2482.
29. Kropff M, Bisping G, Schuck E, Liebisch P, Lang N, Hentrich M, Dechow T, Kröger N, Salwender H, Metzner B, Sezer O, Engelhardt M, Wolf H-H, Einsele H, Volpert S, i in. (2007) Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 138(3):330–337.
30. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, Haessler J, Feather J, Hoering A, Moreau P, LeLeu X, Hulin C, Klein SK, Sonneveld P, Siegel D, i in. (2012) Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 26(1):149–157.
31. Charakterystyka produktu leczniczego Darzalex (daratumumab). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf) (17.10.2022).

32. 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. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywienia-ograz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r> (28.10.2022).
33. Giannopoulos, K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn, A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela, B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Małkowski B, Druzd-Sitek A, Robak T, i in. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021. Dostęp: <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf> (12.9.2022).
34. Przetarg (Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie).Postępowanie: DFP.271.31.2022.AB - Dostawa produktów leczniczych do Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/585762> (28.10.2022).
35. Przetarg (Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli). Postępowanie: COZL/DZP/MBK/3411/PN-35/22 Dostawa leków różnych na potrzeby pacjentów COZL. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/596585> (28.10.2022).
36. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2022 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8279.html> (28.10.2022).
37. Przetarg (Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mieleckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach). Postępowanie: ZP-22-053UN DOSTAWA LEKÓW 19. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/606931> (28.10.2022).
38. Przetarg (Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie). Postępowanie: (DFP.271.42.2022.DB) Dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych oraz produktów biobójczych do Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/602463> (28.10.2022).
39. Przetarg (Instytut Hematologii i Transfuzjologii). Numer postępowania IHIT/P/35/2022. Dostęp: <https://ihit.ezamawiajacy.pl/pn/ihit/demand/notice/public/64163/details?folder=0001&> (28.10.2022).
40. Przetarg (Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu). DZP.242.577.2022 - Dostawa produktów leczniczych – leki onkologiczne. POSTĘPOWANIE NR Z190/3159. Dostęp: [https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania\\_email,90594,8c80fa73113cc1b24a8d17e6943cd103.html](https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,90594,8c80fa73113cc1b24a8d17e6943cd103.html) (28.10.2022).
41. Przetarg (Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku). Numer Postępowania 99/PN/2022. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/uck.gdansk/public/postepowanie?postepowanie=30307403> (28.10.2022).
42. Przetarg (Szpital Specjalistyczny w Brzozowie). Postępowanie nr: 3810/49/2022 – Dostawy produktu leczniczego Lenalidomide. Dostęp: <https://przetargi.szpital-brzozow.pl/przetargi-2022/postepowanie-nr-3810-49-2022-dostawy-produktu-leczniczego-lenalidomide/> (28.10.2022).
43. Przetarg (Szpital Specjalistyczny im. Jędrzeja Śniadeckiego w Nowym Sączu). Dostawa produktów leczniczych- programy lekowe 52/22. Dostęp: <https://szpitalnowysacz.pl/2022/08/dostawa-produktow-leczniczych-programy-lekowe-52-22/> (28.10.2022).
44. Przetarg (10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej ). Postępowanie - 103/2022 - Dostawa produktów leczniczych w szpitalnych programach lekowych B.54, B.81, B97, B.98 na okres 14 miesięcy. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/DokumentyZamowienia?przetargId=10fe5441-b300-4d29-8976-7ada39baacf0> (28.10.2022).
45. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (19.8.2022).
46. Zarządzenie Nr 119/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192022dgl,7569.html> (28.10.2022).
47. Zarządzenie Nr 44/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-442022dgl,7511.html> (28.10.2022).
48. Charakterystyka produktu leczniczego Bortezomib. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-sun-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-sun-epar-product-information_pl.pdf) (17.10.2022).
49. (2017) Analiza ekonomiczna. Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/080/AW/080\\_AW\\_3\\_OT\\_4331\\_12\\_2018\\_Darzalex.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AW/080_AW_3_OT_4331_12_2018_Darzalex.pdf) (17.10.2022).
50. Analiza ekonomiczna. Darzalex® skojarzony z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. Dostęp:

- [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/180/AW/180\\_AW\\_OT.4231.63.2021\\_OT.4231.65.2021\\_AE\\_Darzalex.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/AW/180_AW_OT.4231.63.2021_OT.4231.65.2021_AE_Darzalex.pdf) (17.10.2022).
51. Portal Medycyna Praktyczna. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/> (10.11.2022).
  52. Zarządzenie Nr 129/2022/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292022dsoz,7575.html> (10.11.2022).
  53. Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1272022dsoz,7574.html> (10.11.2022).
  54. Zarządzenie Nr 87/2022/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-872022dsoz,7542.html> (10.11.2022).
  55. Zarządzenie Nr 143/2022/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1432022dsoz,7584.html> (10.11.2022).
  56. Przetarg (Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach ). Postępowanie - 55/PN/MN/2021 - Dostawa leków stosowanych w ramach chemioterapii i programów dla Szpitala Wojewódzkiego im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/5017d197-0177-49b1-bf8d-06ef1bfc9a0c> (28.10.2022).
  57. Przetarg (Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy). Postępowanie: WSZSL/FZ-43/21 PRZETARG NIEOGRANICZONY NA DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/495630> (28.10.2022).
  58. Przetarg (Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu). DZP.242.341.2021 - Dostawa produktów leczniczych – leki onkologiczne. Dostęp: [https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania\\_email,53052,7b84679a6ae864115de56d33caf5728c.html](https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,53052,7b84679a6ae864115de56d33caf5728c.html) (28.10.2022).
  59. Przetarg (Szpital Specjalistyczny Nr 1 w Bytomiu). Postępowanie: ZP/05/2021 Dostawa produktów leczniczych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/476312> (28.10.2022).
  60. Przetarg (Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach). Postępowanie: ZP-21-050BN DOSTAWA LEKÓW 17. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/466269> (28.10.2022).
  61. Przetarg (Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku). Postępowanie: Dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii - Pomalidomide, zamówienie nr: LAS-114-PN/27-2021. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/447592> (28.10.2022).
  62. Przetarg (Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie). CSKDZP-2375/14/10/02/2020. „Dostawa produktów leczniczych: leków różnych, do programów lekowych, chemioterapii, żywienia dojelitowego, antybiotyków.” Dostęp: <http://przetargi.propublico.pl/OgloszeniaSzczegoly.aspx?id=50914> (28.10.2022).
  63. Przetarg (Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego). Zakup i dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach programów lekowych do trzech lokalizacji UCK WUM. Numer postępowania DZPUCK.262.157.2020. Dostęp: <https://uckwum.ezamawiajacy.pl/pn/uckwum/demand/notice/public/21143/details> (28.10.2022).
  64. Przetarg (Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy). Postępowanie: WSZSL/FZ-25/22 WSZSL/FZ-25/22 DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/588030> (28.10.2022).
  65. Przetarg (Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii). Dostawa produktów leczniczych z grupy leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące oraz immunoglobuliny niespecyficzne ( zgodnie z klasyfikacją ATC) z podziałem 160 zadań. POSTĘPOWANIE NR Z33/36517. Dostęp: [https://dco.logintrade.net/zapytania\\_email,77814,b7490cbbbd5cfd081d8ec1930914a677.html](https://dco.logintrade.net/zapytania_email,77814,b7490cbbbd5cfd081d8ec1930914a677.html) (28.10.2022).
  66. Przetarg (Zamojski Szpital Niepubliczny sp. z o.o.). 2/PN/22. Dostawa produktów farmaceutycznych do apteki szpitalnej w 6 zadaniach. Dostęp: <https://zamojskiszpital.ezamawiajacy.pl/pn/zamojskiszpital/demand/notice/public/53961/details> (28.6.2022).
  67. Przetarg (Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego). Dostawa produktów farmaceutycznych do apteki szpitalnej w 6 zadaniach. Numer postępowania 2/PN/22. Dostęp: <https://zamojskiszpital.ezamawiajacy.pl/pn/zamojskiszpital/demand/notice/public/53961/details> (28.10.2022).
  68. Przetarg (Szpitale Pomorskie Sp. z o.o.). Postępowanie: D25M/251/N/1-1rj/22 Sukcesywne dostawy produktów leczniczych - substancji stosowanych w terapii onkologicznej. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/565169> (28.10.2022).

69. Przetarg (Szpital Wojewódzki w Opolu Sp. z o.o.). PNE.D.AS.22.21\_Zakup wraz z dostawą produktów leczniczych oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. POSTĘPOWANIE NR Z183/19281. Dostęp: [https://szpital-opole.logintrade.net/zapytania\\_email,71239,0340da9e764dc0646035e1d8f517164f.html](https://szpital-opole.logintrade.net/zapytania_email,71239,0340da9e764dc0646035e1d8f517164f.html) (28.10.2022).
70. Przetarg (Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie). ZP-271-72/21 „Dostawa leków, w tym z programu lekowego”. Dostęp: <http://przetargi.propublico.pl/OgloszeniaSzczegoly.aspx?id=55010> (28.10.2022).
71. Zarządzenie Nr 112/2022/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1122022dgl,7561.html> (12.9.2022).
72. Przetarg (Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych I Administracji Z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii W Olsztynie). Postępowanie: ZPZ-09/03/22 Dostawa produktów leczniczych II. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/601933> (28.10.2022).
73. Przetarg (Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie). WSzS.DEZ.26.023.2022 - Dostawa Produktów Leczniczych. POSTĘPOWANIE NR Z38/13235. Dostęp: [https://szpitalparkitka.logintrade.net/zapytania\\_email,82713,d82ed9151fa8898d5f442a3d98e1e9b9.html](https://szpitalparkitka.logintrade.net/zapytania_email,82713,d82ed9151fa8898d5f442a3d98e1e9b9.html) (28.10.2022).
74. Przetarg (Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej). Postępowanie: Dostawa produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii oraz w ramach programów lekowych dla potrzeb WCSKJ. Publikacja DUUE: 2022/S 089-240472 z dnia 06.05.2022 r. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/609279> (28.10.2022).
75. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Sola A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research*41–47.
76. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (19.8.2022).
77. Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-612022dsoz,7523.html> (10.11.2022).
78. Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> (28.10.2022).
79. Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1962021dsoz,7450.html> (14.3.2022).
80. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, Doyen C, Lucio P, Nagy Z, Kaplan P, Pour L, Cook M, Grosicki S, Crepaldi A, Liberati AM, i in. (2017) Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *New England Journal of Medicine*.
81. (2021) Real-World Patient Characteristics and Treatment Outcomes Among Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Initiating Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone As First-Line Therapy. *Blood* 138:1979.
82. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (19.8.2022).
83. AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/> (19.8.2022).
84. ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (19.8.2022).
85. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (9.11.2022).
86. CADTH | The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (19.8.2022).
87. NICE | National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (19.8.2022).
88. SMC | Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (11.3.2022).
89. PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/home> (19.8.2022).
90. Lenalidomide plus dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta587> (17.10.2022).
91. Narsipur N, Bulla S, Yoo C, Do B, Tran K, Gu D, Zhong L, Wilson L. (2021) Cost-effectiveness of adding daratumumab or bortezomib to lenalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma. *J Manag Care Spec Pharm* 27(12):1691–1702.

92. (2020) Daratumumab (Darzalex) + Rd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. CADTH Dostęp: <https://www.cadth.ca/daratumumab-darzalex-multiple-myeloma> (19.8.2022).





Tabela 41.	Cena POM.....	57
Tabela 42.	Cena KAR .....	58
Tabela 43.	Cena IKS.....	58
Tabela 44.	Koszt TAL.....	59
Tabela 45.	Koszt CYCLO.....	59
Tabela 46.	Koszty leków stosowanych w kolejnych liniach uwzględnione w analizie.....	60
Tabela 47.	Wycena świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii .....	61
Tabela 48.	Koszt monitorowania przypadający na jeden cykl leczenia schematami Vd, Vtd, VCd .....	61
Tabela 49.	Koszt leczenia niedokrwistości, trombocytopenii i, leukopenii, limfopenii.....	62
Tabela 50.	Koszt leczenia zmęczenia i astenii .....	63
Tabela 51.	Koszty leczenia zaćmy .....	63
Tabela 52.	Koszty leczenia neutropenii i biegunki.....	63
Tabela 53.	Koszty leczenia nadciśnienia.....	63
Tabela 54.	Koszt leczenia zapalenia płuc .....	64
Tabela 55.	Koszt leczenia hipokaliemii.....	64
Tabela 56.	Koszt leczenia hiperglikemii .....	65
Tabela 57.	Koszt leczenia zatorowości płucnej .....	65
Tabela 58.	Koszt leczenia ostrego uszkodzenia nerek.....	65
Tabela 59.	Koszt leczenia przewlekłego zapalenia nerek .....	65
Tabela 60.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - podsumowanie.....	66
Tabela 61.	Koszt opieki terminalnej.....	67
Tabela 62.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie .....	67
Tabela 63.	Intensywność dawki .....	67
	.....	70
	.....	71
	.....	72
	.....	73
	.....	74
	.....	76
	.....	78
	.....	79
	.....	81
Tabela 73.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości .....	82
	.....	84
	.....	85
	.....	86
	.....	87
Tabela 78.	Zestawienie założeń analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji.....	90
Tabela 79.	Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie.....	91
Tabela 80.	Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby w badaniu obserwacyjnym Tai 2021 oraz w niniejszej analizie .....	92
Tabela 81.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku .....	108
Tabela 82.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji .....	111

Tabela 83.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed.....	112
Tabela 84.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej .....	112
Tabela 85.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących jakości życia pacjentów z MM w bazie PubMed (w tym MEDLINE) .....	113
Tabela 86.	Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z populacji docelowej .....	114
	.....	116
	.....	116
	.....	117
	.....	117
Tabela 91.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego .....	118
	.....	119

## SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe OS dla DRd.....	26
Wykres 2.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe OS dla Rd .....	27
Wykres 3.	Zestawienie krzywych parametrycznych na podstawie badania MAIA i krzywej KM w oparciu o badanie FIRST – OS w ramieniu Rd .....	28
Wykres 4.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PFS dla DRd .....	30
Wykres 5.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe PFS dla Rd.....	31
Wykres 6.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe TTTD dla DRd .....	34
Wykres 7.	Krzywa KM oraz dopasowane krzywe TTTD dla Rd .....	34
	.....	75
	.....	76
	.....	77
	.....	77
	.....	78
	.....	79
	.....	80
	.....	80
Wykres 16.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego .....	113
Wykres 17.	Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	115

## SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia.....	16
Rysunek 2.	Schemat struktury modelu – przykładowy rozkład stanów zdrowia w czasie .....	16

## 13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 81.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.5</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Rozdz. 4
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> <li>2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ol>	
<b>§ 5.6</b>	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	Rozdz. 1.2, 4
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</li> <li>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</li> <li>3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ol>	
<b>§ 5.7</b>	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
<b>§ 5.8</b>	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.1.2
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</li> <li>2. uzasadnienie zakresów zmienności</li> <li>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</li> </ol>	Rozdz. 6
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</li> <li>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</li> </ol>	Rozdz. 2.5, 4
<b>§ 5.11</b>	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane biograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

## Aneks A.

### A.1. Strategie wyszukiwania

#### A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania DRd z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w rozważanej populacji pacjentów z MM dokonano przeglądu systematycznego z uwzględnieniem następujących baz danych medycznych:

- PubMed (w tym MEDLINE) [82],
- AOTMiT [83],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [84],
- DARE (*Database of Abstracts of Review of Effects*; wyszukanie przez CRD. *Centre for Reviews and Dissemination*) [85],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [86],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [87],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [88],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [89].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 82.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizy ekonomiczne;</li> <li>• Interwencja – DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon);</li> <li>• Populacja: dorośli pacjenci z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT;</li> <li>• Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię;</li> <li>• Raportowane wielkości efektów zdrowotnych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych;</li> <li>• Interwencja inna niż DRd;</li> <li>• Jedyne dane dotyczące kosztów.</li> </ul>

Przeszukania przeprowadzono w dniu 9 listopada 2022 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 83.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed**

Indeks	Zapytanie*	Liczba wyników
#1	((Darzalex) OR Daratumumab) OR "HuMax-CD38") OR "JNJ-54767414"	1 322
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 786 475
#3	#1 AND #2	73

**Data przeszukania: 9 listopada 2022**

\* Wyszukiwanie słowno kowe (MeSH) wskazało wynik 0 dla hasła „Daratumumab”

**Tabela 84.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej**

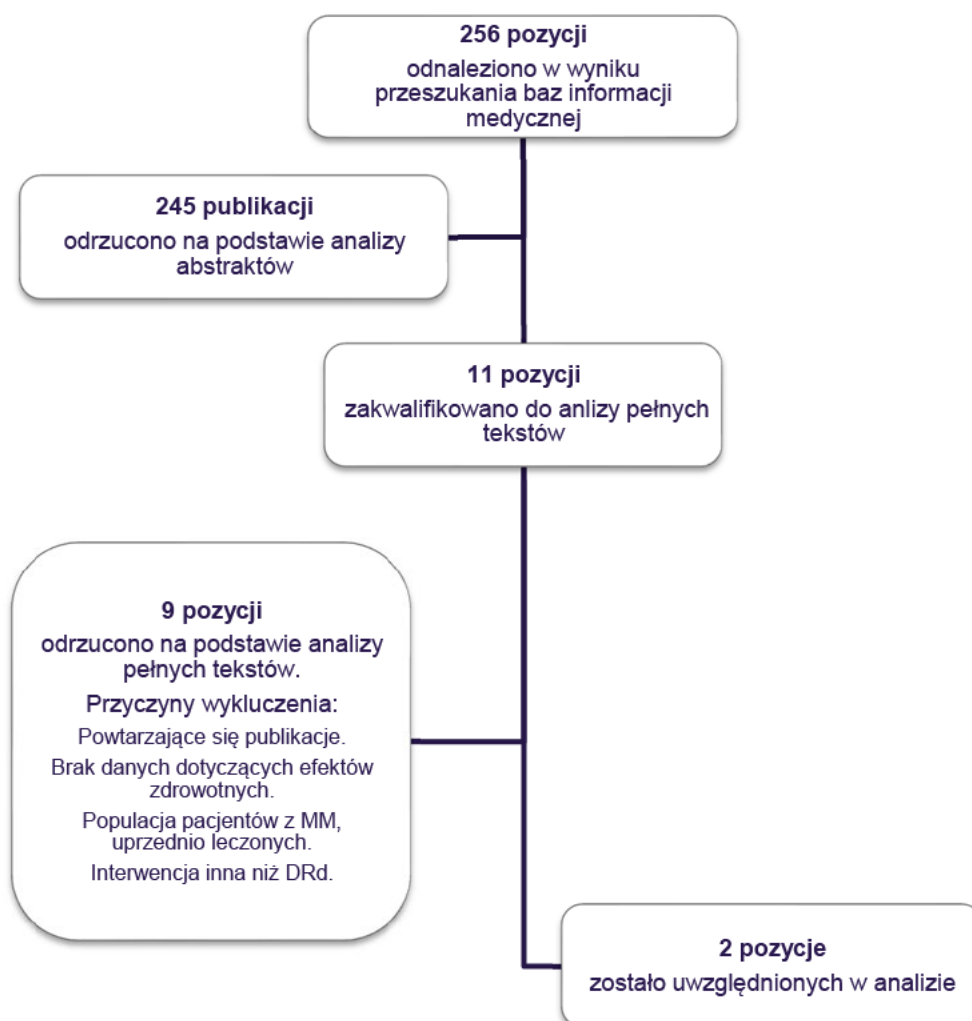
Baza	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
NICE	Darzalex	6	0
	Daratumumab	21	0
PBAC	Darzalex	10	0
SMC	Darzalex	18	0
	Daratumumab	19	0
DARE	Darzalex	0	0
	Daratumumab	5	0
ISPOR	Darzalex	3	0
	Daratumumab	75	0
CADTH	Darzalex	11	1
	Daratumumab	19	1
AOTMIT	Darzalex	26	0
	Daratumumab	26	0

**Data przeszukania: 9 listopada 2022**

W ramach systematycznego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 256 publikacji (niepowtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień na podstawie tytułów i abstraktów włączono 11 publikacji. Na podstawie analizy pełnych tekstów ostatecznie uwzględniono 2 publikacje. Informacje na temat liczby odnalezionych publikacji oraz schemat ich selekcji przedstawiono na schemacie poniżej.



**Wykres 16.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego**



### A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród chorych z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT, przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (w tym MEDLINE) [82]. Przeszukanie przeprowadzono 2 sierpnia 2022 roku. Szczegółową strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 85.**  
**Strategia wyszukiwania badań dotyczących jakości życia pacjentów z MM w bazie PubMed (w tym MEDLINE)**

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	multiple myeloma	58 947
#2	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	732 812

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#3	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utility Index" OR "Health Utilities Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	126 573
#4	#1 AND #2 AND #3	74
<b>Data przeszukania: 2 sierpnia 2022</b>		

Tabela 86.

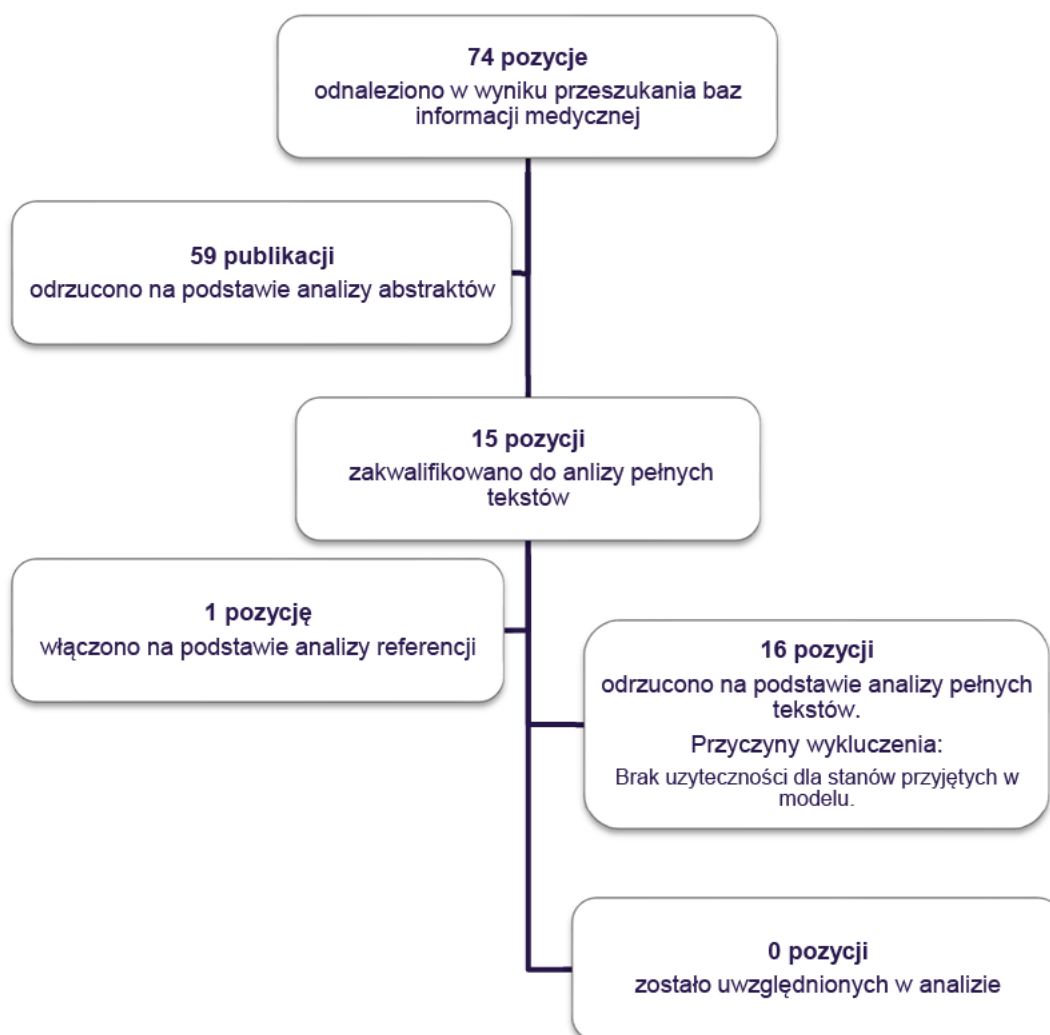
Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z populacji docelowej

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja: dorośli pacjenci z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikuja się do ASCT;</li> <li>• Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu;</li> <li>• Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą skali EQ-5D, standard gamble lub time trade-off;</li> <li>• Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badana populacja &lt;10 pacjentów;</li> <li>• Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów;</li> <li>• Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu;</li> <li>• Brak możliwości implementacji danych w modelu.</li> </ul>

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono łącznie 74 publikacje. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 15 pozycji. Na podstawie referencji włączono do dalszej analizy jedną publikację. Na etapie analizy pełnych tekstów żadna publikacja nie została włączona do analizy z uwagi na brak raportowanych wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia w modelu lub ze względu na liczbę otrzymanych linii leczenia.

Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku.

**Wykres 17.**  
**Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia**



Z uwagi na brak odnalezionych wartości użyteczności dla określonych stanów zdrowia w populacji docelowej analizy zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowego przeszukania danych w opublikowanych analizach ekonomicznych dotyczących populacji z MM (jako że częstą praktyką jest wykorzystywanie w analizach użyteczności z badań klinicznych, które nie są opublikowane w publikacjach innych niż analizy ekonomiczne). Przeszukanie ograniczono do bazy NICE, gdyż stanowi ona obszerny zbiór analiz ekonomicznych, w ramach których dostępne są szczegółowe opisy założeń i parametrów analiz. W wyniku przeszukania bazy NICE odnaleziono 110 rekordów. Odnaleziono jedną analizę, która została przeprowadzona dla dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT i w której raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu: Usmani 2016 [15, 90].





### A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 91.  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Narsipur 2021 [91]	Pacjenci z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT	DRd vs Rd VRd vs Rd	Model Markowa, CEA/CUA	Dożywotni, 28 dni	USA, <i>health-payer perspective</i>	QALY w stanie bez progresji: Rd 1,24 DRd 1,52 VRd: 1,35	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych
CADTH [92]	Pacjenci z nowo rozpoznanym MM, którzy nie kwalifikują się do ASCT	DRd vs Rd DRd vs VCD DRd vs VMP	<i>Partitioned-survival model</i> , CEA/CUA	Dożywotni	Kanada, płatnika publicznego	Inkrementalne QALY: DRd vs Rd (oszacowania autorów analizy) 4,11 DRd vs Rd (oszacowanie CADTH) 1,65 Inkrementalne LY: DRd vs Rd (oszacowania autorów analizy) 6,1 DRd vs Rd (oszacowanie CADTH) 2,12	1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych

VMP (bortezomib + melfalan + prednizon)

### A.4. Badanie ankietowe











