

ANALIZA EKONOMICZNA



TEKLISTAMAB (TECVAYLI®) W TERAPII NAWROTOWEGO I OPORNEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Wersja 2.0



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 31 października 2023 roku

Wersja 1.0 analizy została zamknięta w marcu 2023 roku. Wersja 2.0 analizy została zaktualizowana i dostosowana do zarejestrowanego w sierpniu 2023 roku przez EMA nowego schematu dawkowania produktu leczniczego Tecvayli.

W dniu 12 grudnia 2023 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.34.2023.2.TG 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. Łżecka 24
02-135 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel.....	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	12
2. METODYKA	14
2.1. Technika analityczna	14
2.2. Struktura modelu	15
2.3. Populacja docelowa.....	16
2.4. Porównywane interwencje	17
2.5. Perspektywa analizy	17
2.6. Horyzont czasowy analizy	18
2.7. Efekty zdrowotne	18
2.8. Koszty.....	18
■ [REDAKTOWANE]	19
2.10. Dyskontowanie	19
2.11. Korekta połowy cyklu.....	19
2.12. Próg opłacalności	20
2.13. Analiza wrażliwości.....	20
3. DANE ŹRÓDŁOWE	23
3.1. Charakterystyka populacji	23
3.2. Śmiertelność ogólna	23
3.3. Efektywność interwencji	25
3.4. Zdarzenia niepożądane	48
3.5. Użyteczności stanów zdrowia.....	49
3.6. Rozpowszechnienie terapii	53
3.7. Dawkowanie leków	55
3.8. Intensywność dawki.....	61
3.9. Koszty.....	62
■ [REDAKTOWANE].....	79
■ [REDAKTOWANE]	79
■ [REDAKTOWANE]	79
■ [REDAKTOWANE]	81

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEND	Bendamustyna
BOR	Bortezomib
BP	Bendamustyna + prednizon/prednizolon
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRS	Zespół uwalniania cytokin (<i>Cytokine Release Syndrome</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DARA	Daratumumab
DEX	Deksametazon
DRd	Daratumumab + lenalidomid + deksametazon
DVd	Daratumumab + bortezomib + deksametazon
ELO	Elotuzumab
EloPd	Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IKS	Iksazomib
IMiD	Leki immunomodelujące
INV	Ocena badacza (<i>Investigator</i>)
IP	Inhibitor proteasomu
IPD	Indywidualne dane pacjenckie (<i>Individual Patient-level Data</i>)
IRC	Ocena niezależnej komisji (<i>Independent Review Committee</i>)
IRd	Iksazomib + lenalidomid + deksametazon
Isa	Izatuksymab (<i>Isatuximab</i>)
IsaPd	Izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (<i>Intention-To-Treat</i>)
KAR	Karfilzomib
Kd	Karfilzomib + deksametazon
KM	Kaplan-Meier
KRd	Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
LEN	Lenalidomid
MM	Szpiczak plazmocytowy (<i>Multiple Myeloma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OAiT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
OS	Całkowite przeżycie (<i>Overall Survival</i>)
Pd	Pomalidomid + deksametazon
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
PL	Program lekowy
POM	Pomalidomid
PRED	Prednizon / prednizolon
PSM	Model czasu podzielonego (<i>Partitioned Survival Model</i>)
PVd	Pomalidomid + bortezomib + deksametazon
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
Q1W	Dawkowanie co tydzień
Q2W	Dawkowanie co 2 tygodnie
RDI	Względna intensywność dawki (<i>Relative Dose Intensity</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
ST	Standardowa terapia (<i>Standard Therapy</i>)
TEC	Teklistamab
TTD	Czas do przerwania leczenia (<i>Time to Treatment Discontinuation</i>)
WLR	Wykaz Leków Refundowanych

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności teklistamabu (Tecvayli®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii TEC oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego dla TEC, populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. *multiple myeloma*), którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego. TEC porównano ze standardową terapią (ST, ang. *standard therapy*), stanowiącą zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce.

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. Adaptowany model umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie za pomocą 3-stanowego modelu, przy zastosowaniu techniki czasu podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*).

W przypadku terapii TEC dane dotyczące skuteczności leczenia w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) zostały wyznaczone w oparciu o wyniki jednoramiennego badania klinicznego fazy Ib/II MajesTEC-1. Skuteczność leczenia w ramieniu ST wyznaczono w oparciu o inne źródła danych (w analizie podstawowej uwzględniono dane dla ST stosowanym po daratumumabie w ramach randomizowanych badań klinicznych). W celu porównania obu interwencji, przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem. Charakterystykę pacjentów przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów z badania MajesTEC-1.

Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania MajesTEC-1 przy uwzględnieniu norm polskich. W analizie wrażliwości użyteczność przyjęto na podstawie danych literaturowych. Uwzględniono także spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia. Dodatkowo w modelu

uwzględniono spadki jakości życia związane z wiekiem, wykorzystując dane dotyczące dostosowanych do wieku i płci wartości użyteczności dla populacji ogólnej.

Uwzględniono koszty terapii TEC (koszty produktu Tecvayli®), koszty podania leku, koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii, koszty terapii standardowej (koszty leków), koszty podania, monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia kolejnych linii oraz koszty opieki terminalnej. Koszty jednostkowe TEC 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 komunikatów DGL oraz danych z 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), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR/QALY) i kosztów-efektywności (CER/LY), 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 190 380 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Wyniki

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności teklistamabu (Tecvayli®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. *multiple myeloma*), którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu (IP), lekiem immunomodulującym (IMiD) oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

Teklistamab (TEC) stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Tecvayli®.

KOMPARATORY

Standardowa terapia (ST, ang. *standard therapy*) tj. zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce.

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),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

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

Teklistamab (produkt leczniczy Tecvayli) został zarejestrowany przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA; ang. *European Medicines Agency*) 23 sierpnia 2022 roku. Zarejestrowane wówczas dawkowanie obejmowało podawanie dawek startowych, a następnie cotygodniowe podawanie dawki podtrzymującej (1,5 mg/kg sc) teklistamabu. W dniu 16 sierpnia 2023 roku Komisja Europejska zatwierdziła zmianę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) umożliwiającą zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg sc. co dwa tygodnie u pacjentów, którzy mieli pełną odpowiedź lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy. W związku z powyższym w niniejszej analizie dokonano odpowiedniej aktualizacji i dostosowania do obowiązujących zapisów w ChPL Tecvayli [2].

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 [3], w ramach której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych dla ocenianej interwencji oraz komparatorów.

W analizie klinicznej we wszystkich przeprowadzonych porównaniach pośrednich z dostosowaniem wykazano, że leczenie TEC w porównaniu z ST wiąże się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) oraz czasu do otrzymania kolejnej linii leczenia. Uzyskane w ramach analiz wartości hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) wskazują na wysokie różnice na korzyść TEC względem ST w zakresie ww. punktów końcowych. Wyniki porównań pośrednich z dostosowaniem miały swoje potwierdzenie także w uzyskanych wynikach porównań jakościowych.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [4] 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 [5].

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących TEC względem ST, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [6]. W konsekwencji, w analizie wyznaczono współczynniki CUR oraz ceny progowe, przy których współczynniki CUR dla TEC i ST są równe.

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 dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na 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:

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K},$$

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 [5], 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.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych pozwalających na porównanie TEC z technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. 1.2). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako urzędowa cena zbytu za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

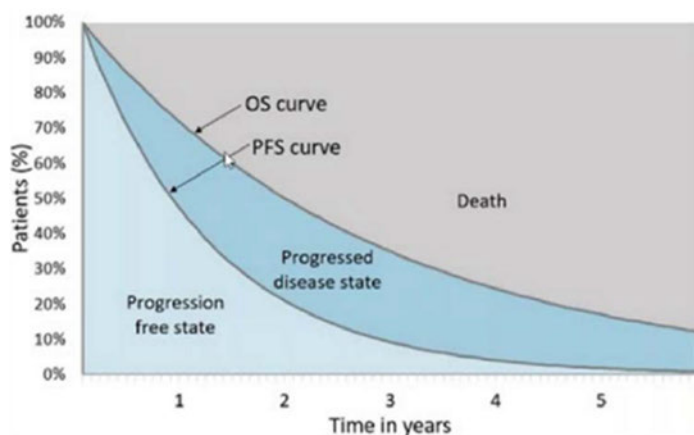
2.2. Struktura modelu

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

Adaptowany model, który umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym za pomocą 3-stanów zdrowia, opracowano przy zastosowaniu techniki czasu podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*).

Zastosowana technika PSM jest szeroko stosowana w analizach ekonomicznych dla chorób onkologicznych, w tym w MM. Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) określone dla ocenianych leków. W modelu PSM wyszczególniono trzy stany zdrowia: „brak progresji choroby”, „progresja choroby” i „zgon”. W momencie wejścia pacjentów do modelu PSM, zostaną oni przyporządkowani do stanu „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy w stanie „brak progresji choroby” pozostaje odsetek kohorty wejściowej równy odsetkowi osób, u których nie wystąpiła progresja choroby zgodnie z krzywą PFS. Do stanu „progresja choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS, natomiast pozostała część kohorty zostaje przypisana do stanu „zgon”.

Rysunek 1.
Struktura modelu PSM



Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień w całym horyzoncie czasowym analizy. Do każdego stanu zdrowia przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.8) oraz użyteczności (rozdz. 3.5). Całkowite 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 pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie MM, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie interwencji ocenianej (TEC) stosowanej w ramach programu lekowego (PL) ze standardową terapią (ST), stanowiącą zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce. Zgodnie z informacjami uzyskanymi od polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii w ramach ST stosowane są następujące schematy:

- Kd (karfilzomib + deksametazon),
- KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon),
- Pd (pomalidomid + deksametazon),
- PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon),
- IRd (iksazomib + lenalidomid + deksametazon),
- EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon),
- IsaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon),
- DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon),
- DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon),
- BP (bendamustyna + prednizon/prednizolon) – wybrany jako najczęściej stosowany schemat spośród finansowanych w ramach katalogu chemioterapii.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) 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 i prednizonu/prednizolonu stosowanych w ramach ST oraz w schematach kolejnych linii, a także koszty leków przeciwbólowych stosowanych w ramach leczenia po progresji choroby. 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.3).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 40-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnim. 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 .

W ramach analizy wrażliwości, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [4] przetestowano krótszy horyzont czasowy. W celu zmniejszenia niepewności ekstrapolacji danych poza okres obserwacji w badaniach klinicznych przetestowano wpływ skrócenia horyzontu czasowego na wyniki analizy do 5 lat – scenariusz H.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [3]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*),
- czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*),
- czas do przerwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*),
- 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 MajesTEC-1 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: TEC lub ST oraz leków stosowanych w premedykacji,
- koszty podania leków,

- koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia kolejnych linii,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

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 [5].

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

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa 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 [4].

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 190 380 zł [7].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 750 000 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, ang. *probabilistic sensitivity analysis*) 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, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 500 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 (190 380 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 dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (wiek, masa ciała, BSA), czasu trwania zdarzeń niepożądanych oraz czasu trwania kolejnej linii terapii 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 parametrów określających strukturę (np. rozkład poszczególnych substancji stosowanych w ramach terapii standardowej oraz w kolejnych liniach), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1, przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla użyteczności, odsetka pacjentów stosujących bortezomib i daratumumab we wstrzyknięciu podskórnym, odsetka pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia oraz odsetka pacjentów przypisanych do grupy PR+/SD/NE 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 leczenia zdarzeń niepożądanych zaczerpniętych z literatury 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; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład lognormalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma.

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,
- średniej powierzchni ciała pacjentów,
- efektywności interwencji i komparatora
- dawkowania TEC,

- kosztów terapii ST,
- użyteczności stanów zdrowia.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W analizie określono charakterystyki początkowe populacji obejmujące:

- średni wiek pacjentów i odsetek kobiet – parametry determinujące prawdopodobieństwo zgonu,
- masę ciała – parametr determinujący wielkość dawki tocilizumabu (TOC),
- powierzchnię ciała – parametr determinujący wielkość dawki niektórych leków stosowanych w ramach ST.

Powyższe parametry zaczerpnięto z badania MajesTEC-1.

W celu określenia wpływu przyjętego założenia w zakresie powierzchni ciała na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość w oparciu o dane przedstawione w analizie ekonomicznej dla daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u dorosłych pacjentów z opornym na leczenie i/lub nawrotowym MM (analiza dla Darzalex®) [8] (scenariusz PC-1).

Tabela 1.
Charakterystyki początkowe

Parametr	Scenariusz	Wartość	Źródło
Średni wiek (SD)	Analiza podstawowa	██████████	MajesTEC-1
Odsetek kobiet	Analiza podstawowa	██████	
Średnia masa ciała (SD)	Analiza podstawowa	██████████	
Średnia powierzchnia ciała (SD)	Analiza podstawowa	██████████	
	Analiza wrażliwości (scenariusz PC-1)	██████	

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

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 2022 roku [9].

Tabela 2.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2022)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,41%	0,33%	50	0,65%	0,24%
1	0,03%	0,03%	51	0,71%	0,26%
2	0,02%	0,02%	52	0,78%	0,29%
3	0,02%	0,02%	53	0,86%	0,32%
4	0,02%	0,01%	54	0,94%	0,36%
5	0,01%	0,01%	55	1,03%	0,39%
6	0,01%	0,01%	56	1,13%	0,43%
7	0,01%	0,01%	57	1,23%	0,48%
8	0,01%	0,01%	58	1,34%	0,53%
9	0,01%	0,01%	59	1,47%	0,59%
10	0,01%	0,01%	60	1,60%	0,65%
11	0,01%	0,01%	61	1,75%	0,73%
12	0,01%	0,01%	62	1,92%	0,81%
13	0,02%	0,02%	63	2,10%	0,89%
14	0,02%	0,02%	64	2,29%	0,98%
15	0,03%	0,02%	65	2,50%	1,08%
16	0,03%	0,02%	66	2,71%	1,18%
17	0,04%	0,03%	67	2,92%	1,29%
18	0,05%	0,03%	68	3,14%	1,41%
19	0,06%	0,03%	69	3,36%	1,54%
20	0,07%	0,03%	70	3,59%	1,69%
21	0,08%	0,03%	71	3,84%	1,86%
22	0,09%	0,03%	72	4,10%	2,05%
23	0,09%	0,03%	73	4,39%	2,27%
24	0,10%	0,03%	74	4,72%	2,50%
25	0,10%	0,03%	75	5,08%	2,77%
26	0,11%	0,03%	76	5,48%	3,07%
27	0,11%	0,03%	77	5,93%	3,40%
28	0,12%	0,04%	78	6,44%	3,79%
29	0,13%	0,04%	79	7,01%	4,23%
30	0,14%	0,04%	80	7,66%	4,75%
31	0,15%	0,04%	81	8,40%	5,36%
32	0,16%	0,05%	82	9,24%	6,07%
33	0,17%	0,05%	83	10,20%	6,91%
34	0,19%	0,06%	84	11,26%	7,87%
35	0,20%	0,06%	85	12,42%	8,95%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
36	0,21%	0,07%	86	13,65%	10,15%
37	0,23%	0,07%	87	14,95%	11,45%
38	0,24%	0,08%	88	16,27%	12,83%
39	0,25%	0,08%	89	17,63%	14,29%
40	0,27%	0,09%	90	19,03%	15,83%
41	0,29%	0,10%	91	20,45%	17,44%
42	0,31%	0,11%	92	21,91%	19,13%
43	0,34%	0,12%	93	23,42%	20,89%
44	0,37%	0,13%	94	24,95%	22,72%
45	0,40%	0,14%	95	26,52%	24,60%
46	0,44%	0,16%	96	28,10%	26,51%
47	0,49%	0,18%	97	29,69%	28,43%
48	0,54%	0,19%	98	31,28%	30,36%
49	0,59%	0,21%	99	32,86%	32,26%
			100	34,42%	34,13%

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

3.3. Efektywność interwencji

Dane odnośnie do efektywności TEC zaczerpnięto z badania MajesTEC-1 (punkt odcięcia danych styczeń 2023 r.). Przeżycie wolne od progresji oceniane było przez niezależną komisję (IRC, ang. *independent review committee*) oraz badacza (INV, ang. *investigator*). W modelu istnieje możliwość wyboru populacji z intencją leczenia (ITT, ang. *intention-to-treat*) modelowanej jako pojedyncza grupa lub jako suma ważona dwóch podgrup zdefiniowanych na podstawie statusu odpowiedzi na leczenie określonym w ósmym tygodniu terapii.

Ze względu na fakt, iż badanie MajesTEC-1 jest badaniem jednoramiennym, efektywność ST określono w oparciu o dane z innych badań odnalezionych w analizie klinicznej.

Do analizy klinicznej włączono 3 porównania pośrednie z dostosowaniem, w ramach których źródłem danych dla komparatora ST było

- badanie Mateos 2023 przeprowadzone w większości poza Stanami Zjednoczonymi; uwzględniające pacjentów uczestniczących wcześniej w 4 badaniach klinicznych;
- badanie LocoMMotion przeprowadzone prospektywnie, w większości w ośrodkach europejskich;
- badanie oparte na danych z amerykańskiej bazy Flatiron.

Badanie Mateos 2023 i badanie oparte na danych z amerykańskiej bazy Flatiron miały charakter analiz retrospektywnych, a badanie LocoMMotion było analizą prospektywną. W ww. źródłach do porównania pośredniego włączono od 248 (LocoMMotion) do 427 (Mateos 2023) pacjentów, którzy spełniali kryteria odpowiadające kryteriom włączenia do badania MajesTEC-1 tj. poddani zostali leczeniu co najmniej 3 uprzednimi liniami leczenia, w tym z zastosowaniem 3 różnych klas leków (IMiD, IP oraz przeciwciałem anti-CD38).

W badaniu Mateos 2023 uwzględniono długoterminowe wyniki leczenia pacjentów z MM uczestniczących wcześniej w 4 badaniach klinicznych tj. w:

- badaniu randomizowanym III fazy POLLUX, w ramach którego oceniano schemat DRd,
- badania randomizowanym III fazy CASTOR, w ramach którego oceniano schemat DVd,
- badania randomizowanym III fazy APOLLO, w ramach którego oceniano schemat DPd,
- nierandomizowanym badaniu klinicznym fazy I EQUULEUS, w ramach którego oceniano stosowanie schematów DVd, DMVP, DVTd, DKRd.

Przeprowadzona analiza charakterystyk powyższych źródeł oraz analiza homogeniczności badań dla ST i badania MajesTEC-1 wykazały, że badanie Mateos 2023 odpowiada praktyce leczenia MM. Co więcej, jedynie badanie Mateos 2023 obejmuje pacjentów o zbliżonych cechach do populacji pacjentów badania MajesTEC-1 – w obu przypadkach pacjenci pochodzą z badań klinicznych o kontrolowanych warunkach, a nie z doniesień dot. efektywności rzeczywistej (badania obserwacyjne). Stąd wyniki porównania pośredniego opartego na pracy Mateos 2023 były podstawą do wnioskowania dla porównania TEC vs ST.

PFS, OS i TTD modelowano przez dopasowanie krzywych przeżycia. Proces dopasowywania krzywych został wykonany przez autorów oryginalnego modelu. Przeprowadzone obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodne z rozkładami: wykładniczym, Weibulla, Gompertza, log-normalnym, log-logistycznym, gamma i uogólnionym gamma. Wyboru krzywych uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium Schwarza (BIC, ang. *Bayes Information Criterion*), wizualną ocenę dopasowania krzywych oraz ocenę kliniczną zasadności wyboru danego rozkładu.

3.3.1. Efektywność TEC – stratyfikacja pacjentów względem odpowiedzi na leczenie w 8 tygodniu

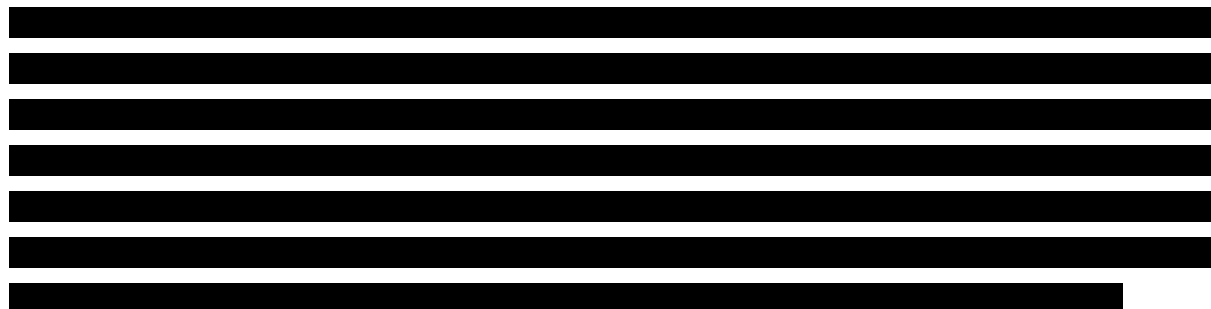
Biorąc pod uwagę początkowy spadek w PFS, dane dotyczące PFS przeanalizowano uwzględniając odpowiedź na leczenie. Pacjentów podzielono na dwie kategorie w zależności od odpowiedzi uzyskanej w 8. tygodniu. Podziału dokonano w celu zwiększenia jednorodności grup pod względem ryzyka progresji lub zgonu, co skutkuje lepszym dopasowaniem standardowych rozkładów parametrycznych do obserwowanych danych dotyczących przeżycia i potencjalnie dokładniejszymi prognozami długoterminowymi:

- kategoria 1: częściowa odpowiedź lub polepszenie lub choroba stabilna lub brak oceny (PR+/SD/NE) vs progresja choroby lub zgon (PD/zgon),
- kategoria 2: częściowa odpowiedź lub polepszenie (PR+) vs minimalna odpowiedź lub pogorszenie lub brak oceny (MR/SD-/NE).

W ramach kategorii 1 pacjentów, u których wystąpiła progresja lub zgon do 8. tygodnia włącznie przypisano do grupy PD/zgon. Pozostałych pacjentów przypisano do grupy PR+/SD/NE. W ramach kategorii 2 wszystkich pacjentów, którzy osiągnęli częściową odpowiedź na leczenie lub ich stan zdrowia uległ polepszeniu w dowolnym momencie przed 8. tygodniem oraz pacjentów, u których nie wystąpiła progresja ani zgon w tym czasie, przypisano do grupy PR+. Pozostałych pacjentów przypisano do grupy MR/SD-/NE.

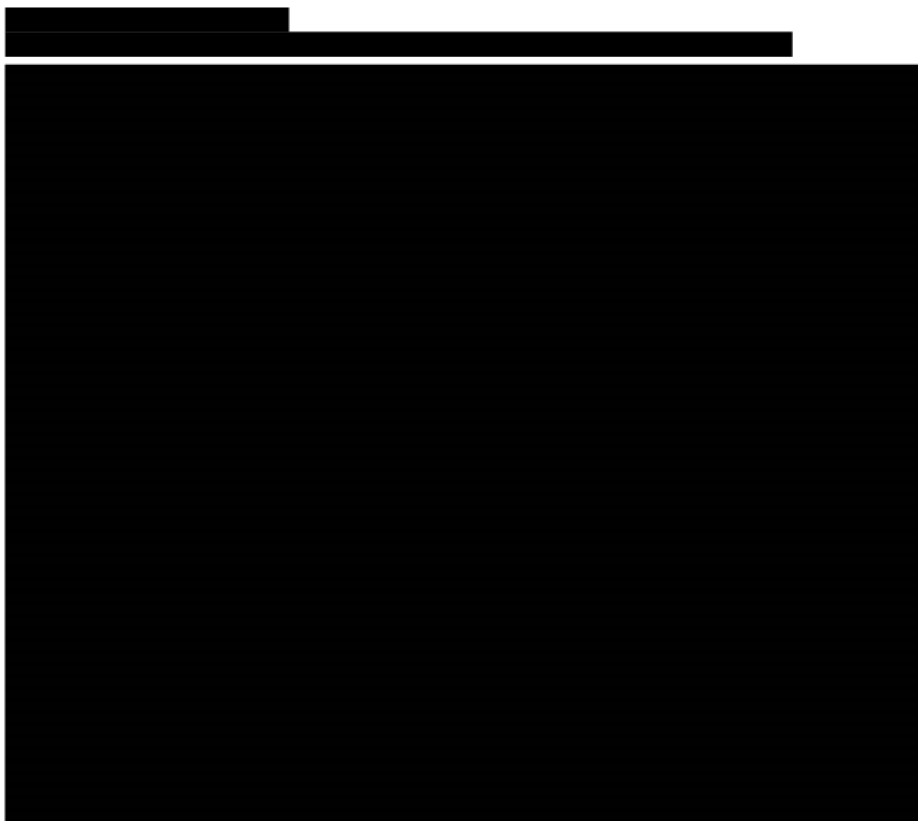
W ramach analizy wrażliwości nie uwzględniono stratyfikacji pacjentów (scenariusz E-1). Szczegóły przedstawiono w aneksie (rozdział A.2).

W grupach PR+/SD/NE oraz PR+ krzywe parametryczne PFS i OS dopasowano od 8. tygodnia, natomiast w grupach PD/zgon i MR-/NE krzywe dopasowano zaczynając od zera. W przypadku TTD nie ma konieczności, aby u pacjentów przypisanych do grupy PR+/SD/NE nie wystąpiło zdarzenie przed 8. tygodniem, więc krzywe parametryczne dopasowano od punktu $t=0$.



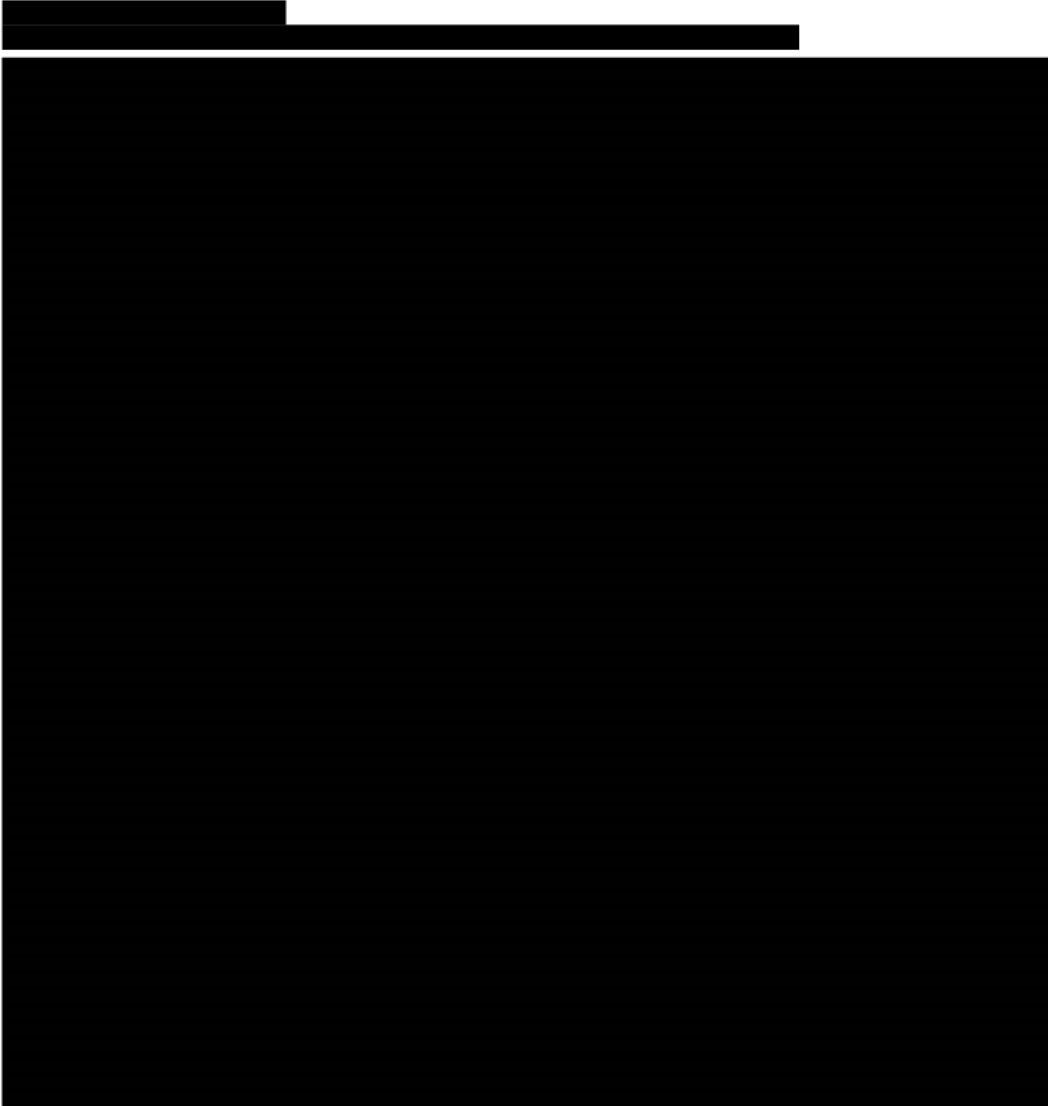
[Redacted content]

[Redacted content]



3.3.1.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI

Poniższy wykres (Wykres 4) przedstawia krzywe Kaplana-Meiera dla PFS w ocenie IRC dla grup PR+/SD/NE oraz PD/zgon. Na kolejnym wykresie (Wykres 5) przedstawiono dopasowane krzywe PFS w ocenie IRC dla grupy PR+/SD/NE. Wartości kryteriów informacyjnych oceniających zgodność dopasowania oszacowanych krzywych zamieszczono w tabeli poniżej.



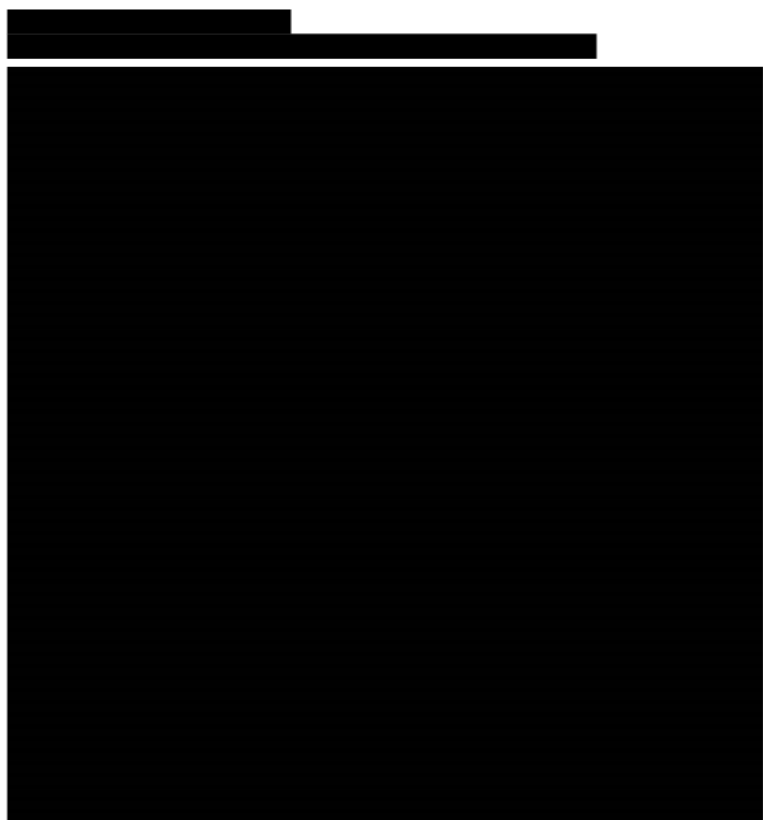
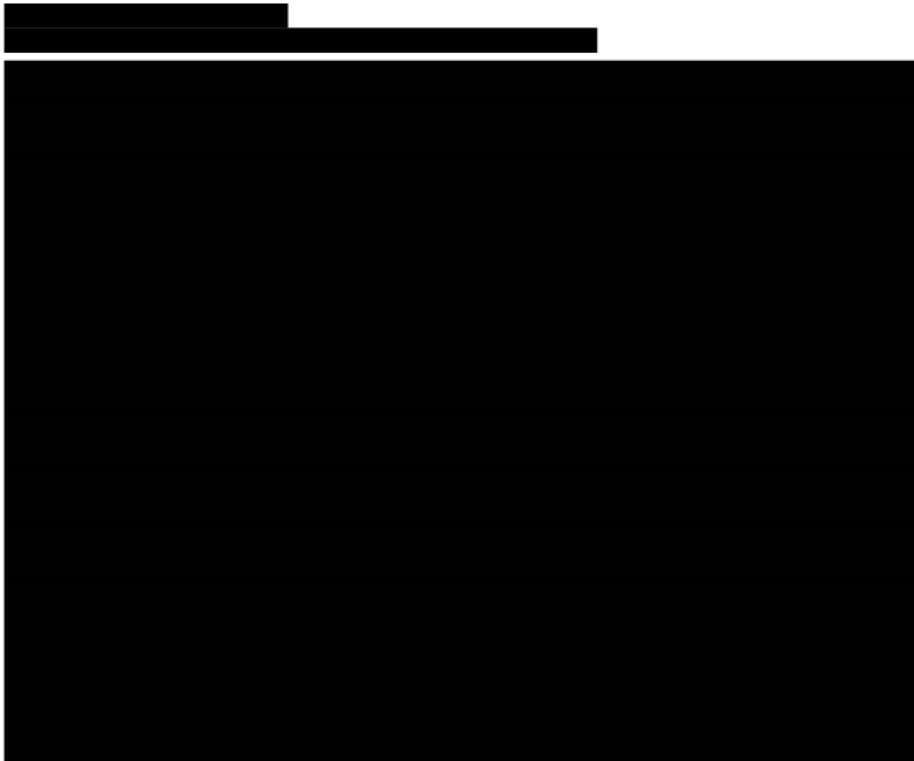


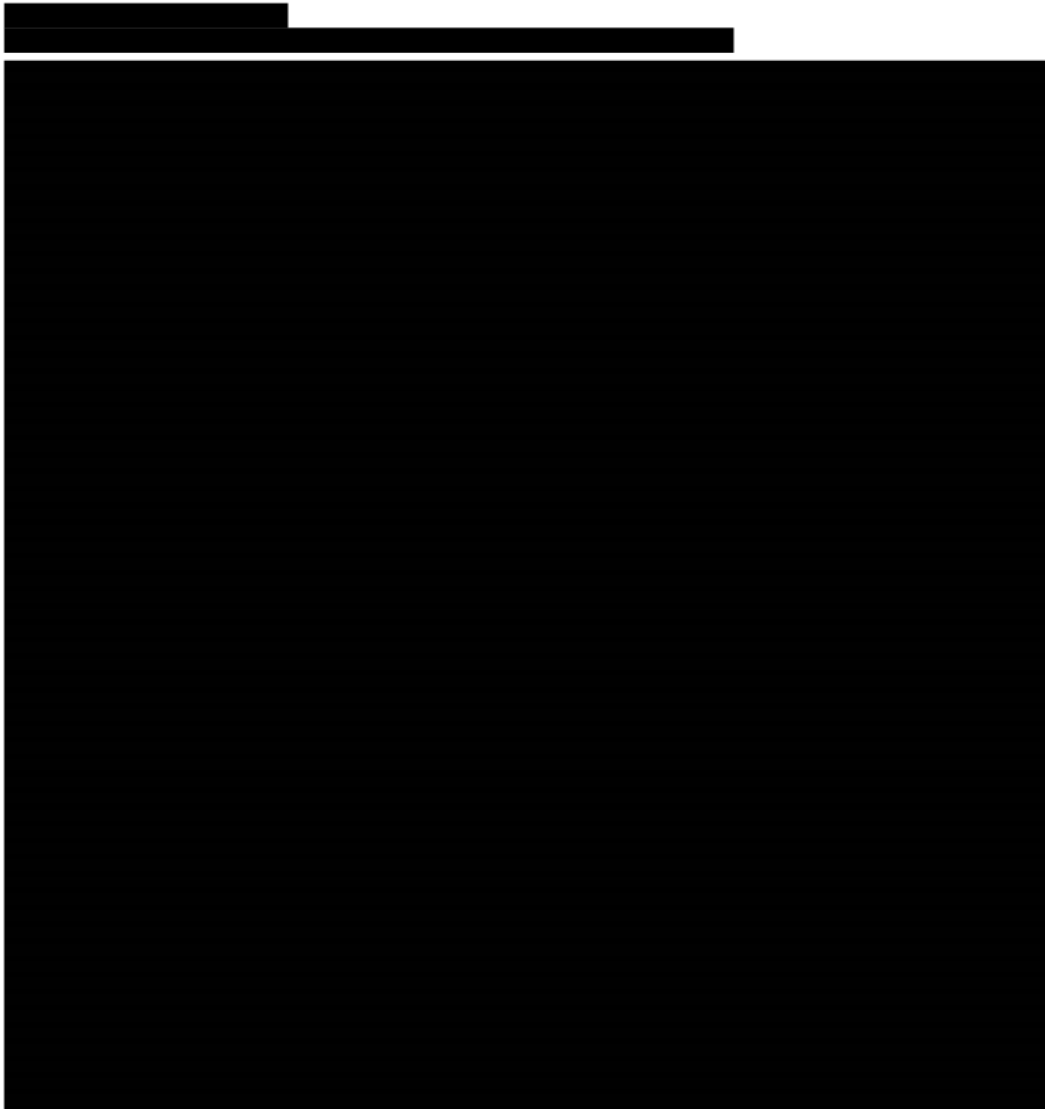
Tabela 3.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS (IRC) dla TEC, grupa PR+/SD/NE

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	■	■
Wykładniczy	■	■
Log-normalny	■	■
Log-logistyczny	■	■
Gompertza	■	■
Gamma	■	■
Uogólniony gamma	■	■



3.3.1.2. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

Wykres 7 przedstawia krzywe Kaplana-Meiera dla OS dla grup PR+/SD/NE oraz PD/zgon. Kolejne wykresy (Wykres 8, Wykres 9) przedstawiają dopasowane krzywe OS odpowiednio dla grup PR+/SD/NE oraz PD/zgon. Wartości kryteriów informacyjnych oceniających zgodność dopasowania oszacowanych krzywych zamieszczono w tabeli poniżej.

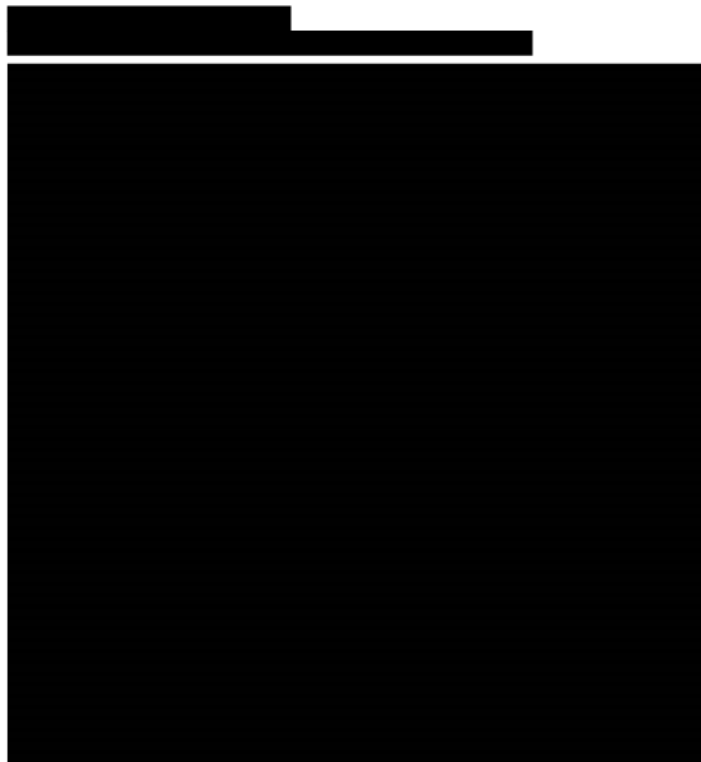


[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 4.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla TEC

Rozkład	Grupa PR+/SD/NE		Grupa PD/zgon	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	████	████	████	████
Wykładniczy	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████
Gamma	████	████	████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████



3.3.1.3. CZAS DO PRZERWANIA LECZENIA



Poniższy wykres (Wykres 11) przedstawia krzywe Kaplana-Meiera dla TTD dla grup PR+/SD/NE oraz PD/zgon. Krzywe parametryczne dopasowane do danych dotyczących TTD przedstawiono na wykresach poniżej (Wykres 11). Wartości kryteriów informacyjnych oceniających zgodność dopasowania oszacowanych krzywych zamieszczono w tabeli poniżej.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

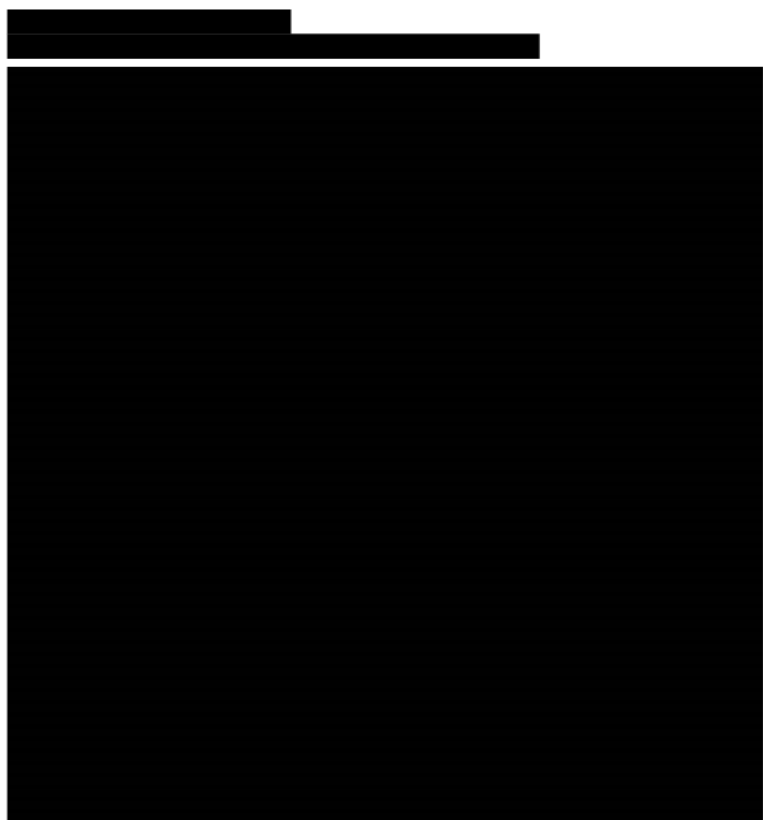


Tabela 5.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTD dla TEC

Rozkład	Grupa PR+/SD/NE	
	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████

3.3.2. Efektywność ST

3.3.2.1. BADANIA DLA DARATUMUMABU

W analizie wykorzystano dane z długoterminowej obserwacji w ramach czterech badań klinicznych dla daratumumabu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie MM – POLLUX, CASTOR, EQUULEUS i APOLLO. Badania dostarczyły indywidualnych danych pacjenckich (IPD, ang. *individual*

patient-level data) dla dużej kohorty pacjentów leczonych zgodnie z wyborem lekarza po przerwaniu leczenia w ramach badania.

Krzywe parametryczne zostały wyznaczone na podstawie IPD z ww. badań, po uprzednim dostosowaniu do populacji z badania MajesTEC-1. Przeprowadzono porównania pośrednie z zastosowaniem metody IPTW (ang. *Inverse Probability of Treatment Weighting*).

3.3.2.1.1. Przeżycie wolne od progresji

Poniższy wykres (Wykres 13) przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne. Na kolejnym wykresie (Wykres 14) przedstawiono ekstrapolację krzywej PFS za pomocą dopasowanych krzywych.



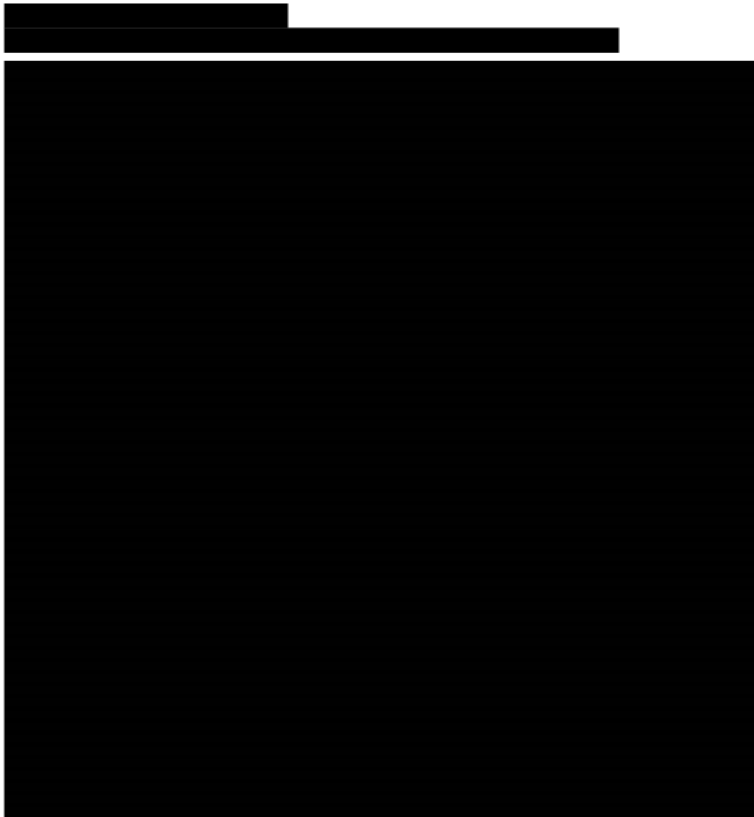
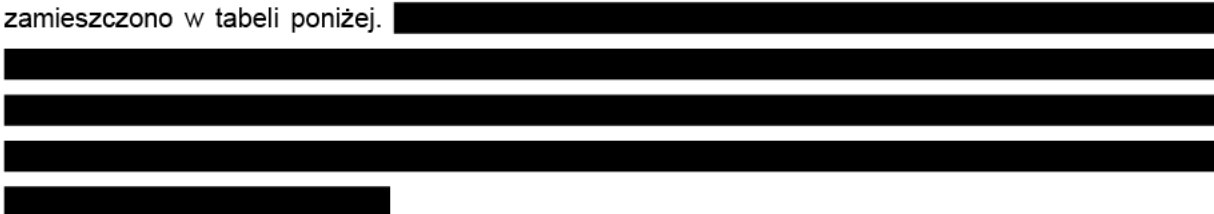


Tabela 6.
Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS z badań dla DARA

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	██████	██████
Wykładniczy	██████	██████
Log-normalny	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████
Gompertza	██████	██████
Gamma	██████	██████
Uogólniony gamma	██████	██████

3.3.2.1.2. *Przeżycie całkowite*

Poniższe wykresy (Wykres 15, Wykres 16) przedstawiają krzywą Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe OS. Wartości kryteriów informacyjnych oceniających dopasowania oszacowanych krzywych zamieszczono w tabeli poniżej.



[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 7.
Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS z badań dla DARA

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	██████	██████
Wykładniczy	██████	██████
Log-normalny	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████
Gompertza	██████	██████
Gamma	██████	██████
Uogólniony gamma	██████	██████

3.3.2.1.3. Czas do przerwania leczenia

Dane dotyczące TTD w badaniach POLLUX, CASTOR, EQUULEUS i APOLLO były niedostępne. W związku z tym krzywą TTD utożsamiono z krzywą PFS.

3.3.2.2. BADANIE LOCOMMOTION

LocoMMotion (NCT04035226) to prospektywne, nieinterwencyjne badanie dotyczące standardu opieki stosowanego w praktyce u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy linie terapii, w tym co najmniej jeden inhibitor proteasomu, jeden lek immunomodulujący i jeden lek anty-CD38. W badaniu wzięło udział 248 uczestników włączonych do badania między sierpniem 2019 r. a październikiem 2020 r. z 76 ośrodków w dziewięciu krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych. Uczestnicy kwalifikowali się do badania, jeśli mieli udokumentowaną diagnozę szpiczaka mnogiego zgodnie z kryteriami diagnostycznymi Międzynarodowej Grupy Roboczej (IMWG), chorobę mierzalną, udokumentowaną progresję w trakcie lub po ostatnim schemacie leczenia oraz ECOG 0-1. ST zdefiniowano jako standardowe leczenie stosowane w lokalnej praktyce klinicznej. Punktem odcięcia danych dla niniejszej analizy był 2 listopada 2021 r., a mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 16,13 miesiąca.

Dane dotyczące efektywności z badania LocoMMotion zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości (scenariusz E-2).

Krzywe parametryczne zostały wyznaczone na podstawie IPD z badania LocoMMotion, po uprzednim dostosowaniu do populacji z badania MajesTEC-1. Przeprowadzono porównania pośrednie z zastosowaniem metody IPTW. Długoterminowe ekstrapolacje PFS i OS dla LocoMMotion przedstawiono poniżej.

3.3.2.2.1. Przeżycie wolne od progresji

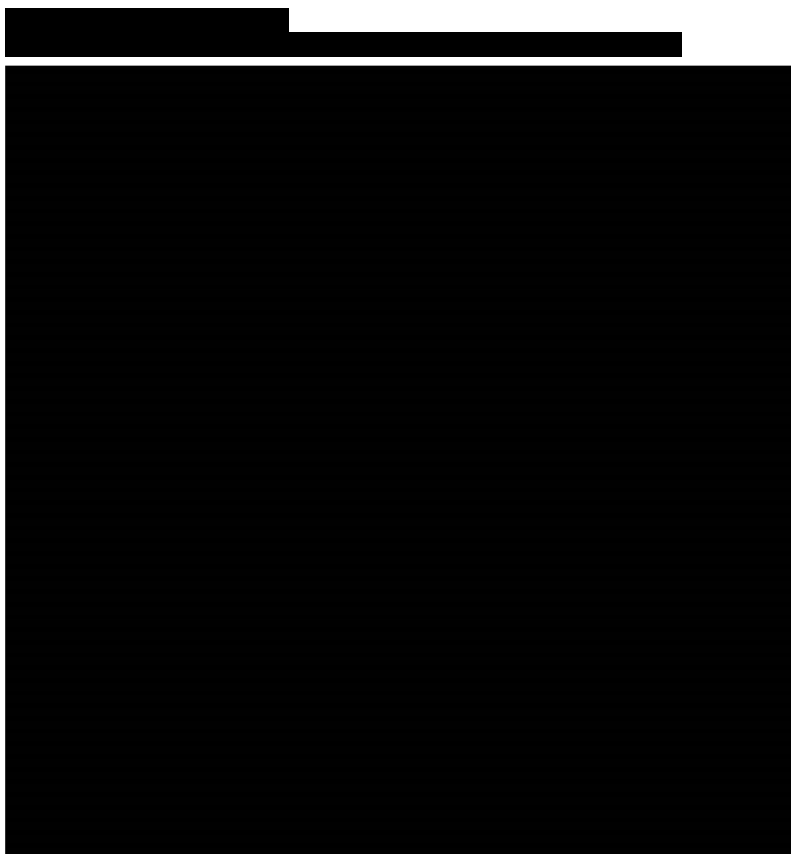
Poniższy wykres (Wykres 17) przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne. Wartości kryteriów informacyjnych oceniających zgodność dopasowania

oszacowanych krzywych zamieszczono w tabeli poniżej.



Tabela 8.
Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS (na podst. badania LocoMMotion)

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla		
Wykładniczy		
Log-normalny		
Log-logistyczny		
Gompertza		
Gamma		
Uogólniony gamma		



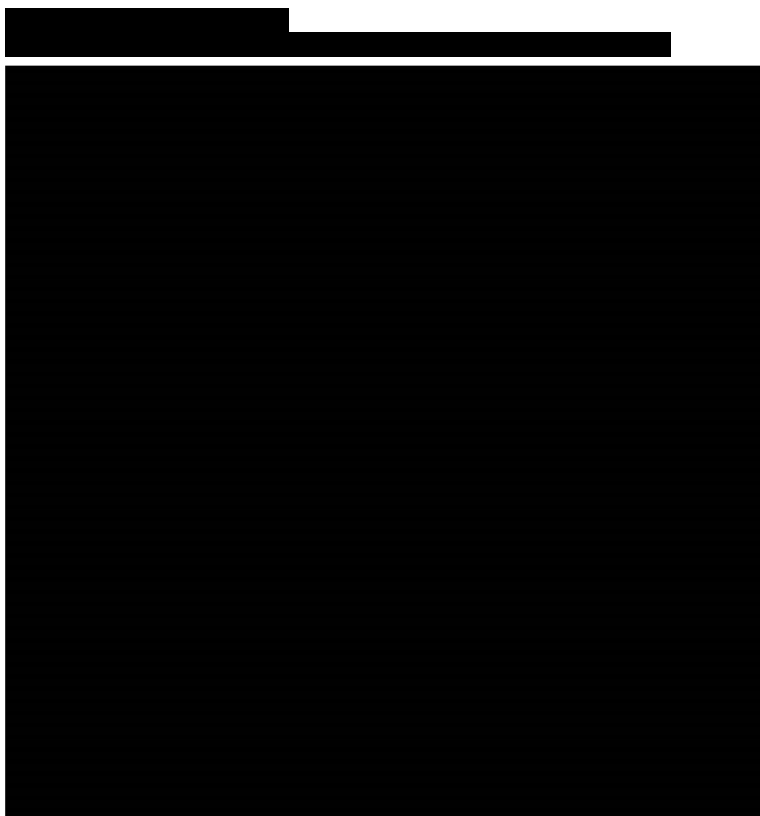
3.3.2.2. Przeżycie całkowite

Poniższe wykresy (Wykres 19) przedstawiają krzywą Kaplana-Meiera i dopasowane krzywe OS. Wartości kryteriów informacyjnych oceniających zgodność dopasowania oszacowanych krzywych zamieszczono w tabeli poniżej.



Tabela 9.
Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla ST (na podst. badania LocoMMotion)

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████



3.3.2.2.3. Czas do przerwania leczenia

Dane dotyczące TTD dostępne były jedynie w badaniu LocoMMotion. Wartości kryteriów informacyjnych oraz krzywe parametryczne przedstawiono poniżej (Tabela 10, Wykres 21).



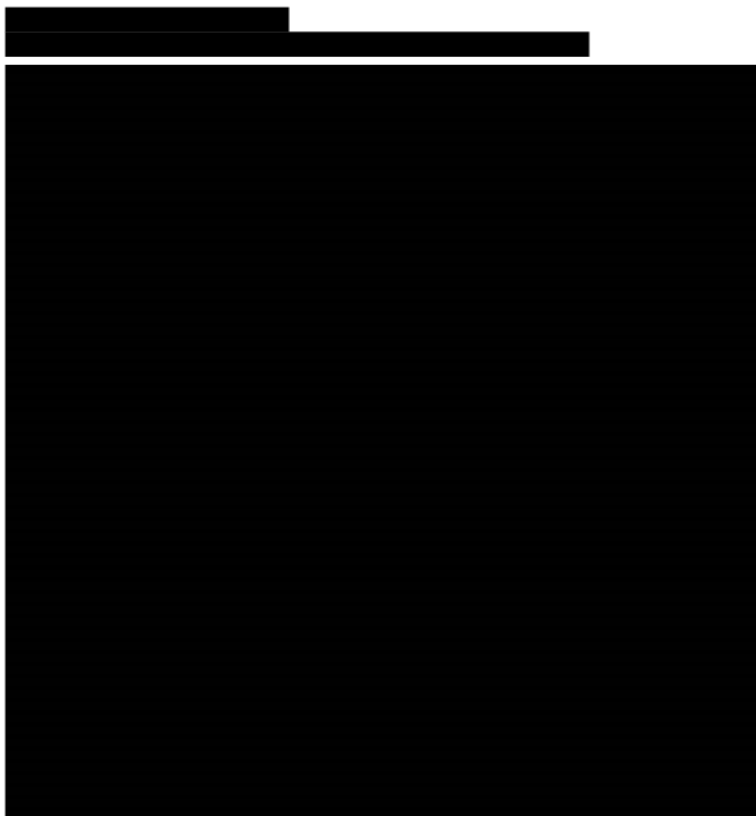


Tabela 10.
Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania LocoMMotion – TTD

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████
Log-normalny	████	████
Log-logistyczny	████	████
Gompertza	████	████
Gamma	████	████
Uogólniony gamma	████	████

3.3.3. Podsumowanie

W tabelach poniżej przedstawiono podsumowanie założeń dotyczących efektywności TEC i ST.

Tabela 11.
Podsumowanie założeń dotyczących efektywności TEC

Scenariusz analizy	Punkt końcowy	Grupa	Rozkład
Analiza podstawowa	PFS	PR+/SD/+NE	[redacted]
		PD/zgon	[redacted]
	OS	PR+/SD/+NE	[redacted]
		PD/zgon	[redacted]
	TTD	PR+/SD/+NE	[redacted]
		PD/zgon	[redacted]
Scenariusz TEC-PFS-1	PFS	PR+/SD/+NE	[redacted]
Scenariusz TEC-PFS-2	PFS	PR+/SD/+NE	[redacted]
Scenariusz TEC-OS-1	OS	PR+/SD/+NE	[redacted]
Scenariusz TEC-OS-2	OS	PR+/SD/+NE	[redacted]
Scenariusz TEC-OS-3	OS	PD/zgon	[redacted]
Scenariusz TTD	TTD	PR+/SD/+NE PD/zgon	[redacted]
Scenariusz TEC-TTD-1	TTD	PR+/SD/+NE	[redacted]
Scenariusz E-1	PFS	Brak stratyfikacji pacjentów	[redacted]
	OS		[redacted]
	TTD		[redacted]

Tabela 12.
Podsumowanie założeń dotyczących efektywności ST

Scenariusz analizy	Punkt końcowy	Źródło danych	Rozkład
Analiza podstawowa	PFS	Badania dla daratumumabu	[redacted]
	OS		[redacted]
	TTD		[redacted]
Scenariusz ST-PFS-1	PFS	Badania dla daratumumabu	[redacted]
Scenariusz ST-PFS-2	PFS	Badania dla daratumumabu	[redacted]
Scenariusz ST-OS-1	OS	Badania dla daratumumabu	[redacted]
Scenariusz ST-OS-2	OS	Badania dla daratumumabu	[redacted]
Scenariusz E-2	PFS	Badanie LocoMMotion	[redacted]
	OS		[redacted]
	TTD		[redacted]

3.4. Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ występujących u przynajmniej 5% pacjentów za wyjątkiem zespołu uwalniania cytokin (CRS, ang. *cytokine release syndrome*) oraz neurotoksyczności. Jeśli dane zdarzenie spełniało kryteria włączenia choćby dla jednego ramienia, zostało ono włączone do niniejszej analizy. W przypadku wystąpienia CRS oraz neurotoksyczności uwzględniono zarówno zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 oraz 3+, bez względu na częstość występowania tych zdarzeń.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących wśród pacjentów leczonych TEC określono w oparciu o wyniki badania klinicznego MajesTEC-1. W ramieniu ST odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane określono na podstawie informacji dotyczących przepisywania schematów Pd i PanVd (panobinostat+bortezomib+deksametazon) w Stanach Zjednoczonych [10, 11].

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 13.
Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu

Zdarzenie niepożądane	TEC (%)	ST (%)
Anemia	■	■
Astenia i zmęczenie	■	■
CRS stopnia 3+	■	■
CRS stopnia 1-2	■	■
Biegunka	■	■
Gorączka neutropeniczna	■	■
Nadciśnienie	■	■
Hipokaliemia	■	■
Hipofosfatemia	■	■
Leukopenia	■	■
Limfopenia	■	■
Neurotoksyczność stopnia 1-2	■	■
Neurotoksyczność stopnia 3+	■	■
Neutropenia	■	■
Zapalenie płuc	■	■
Trombocytopenia	■	■

Koszty i spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych naliczane są w modelu jednorazowo, w pierwszym cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów stosujących TEC lub komparator.

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

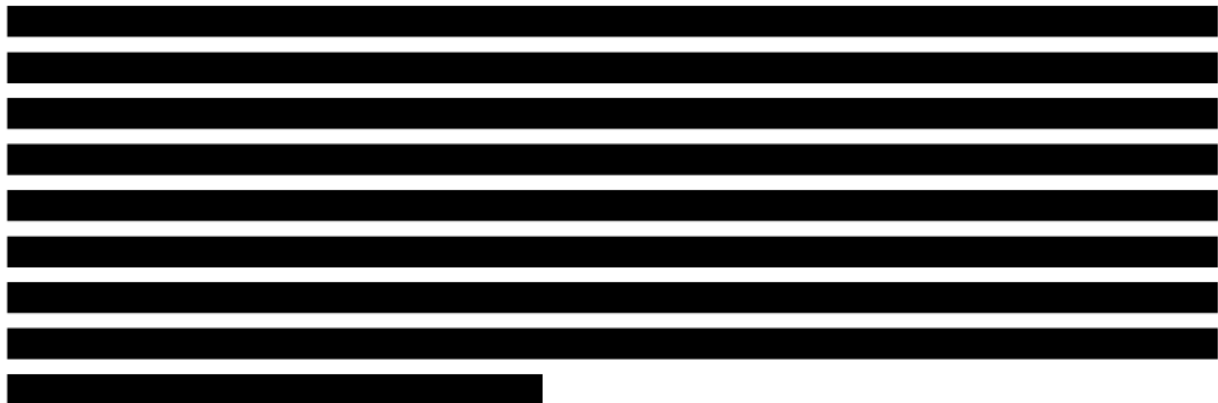
3.5.1. Stany zdrowia

3.5.1.1. DANE Z BADANIA MAJESTEC-1

Użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia określono na podstawie analizy danych od pacjentów. W 2 fazie badania MajesTEC-1 pacjenci wypełniali kwestionariusze dotyczące ich stanu zdrowia, w tym kwestionariusz specyficzny dla chorób nowotworowych EORTC-QLQ-C30, kwestionariusz *Patient Global Impression of Severity* (PGIS) oraz EuroQoL 5L (EQ-5D-5L).

Użyteczności uzyskano na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L (punkt odcięcia danych styczeń 2023). Pacjenci wypełniali kwestionariusze przed przeprowadzeniem u nich jakichkolwiek badań czy konsultacji, aby nie wpływać na postrzeganie przez nich swojego stanu zdrowia. Dane były zbierane w następujących punktach czasowych:

- w dniu włączenia do badania (po podpisaniu przez pacjenta świadomej zgody uczestnictwa w badaniu, zanim zostały przeprowadzone jakiegokolwiek procedury),
- 1. dnia każdego parzystego cyklu terapii (cykl 2., 4., 6., itd.),
- co 16 tygodni (± 2 tygodnie) po wystąpieniu progresji choroby lub po zakończeniu leczenia, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej.



Wartości użyteczności zostały przeliczone przez autorów oryginalnego modelu zgodnie z normami polskimi, przedstawionymi w publikacji Golicki 2019 [12], co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT w tym zakresie. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia z badania Majes-TEC1 zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 14.
Użyteczności dla stanu „brak progresji” zależne od czasu

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

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

Tabela 15.
Użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia (wartości niezależne od czasu)

Stan zdrowia	Średnia użyteczność (SE)
Brak progresji	
Progresja choroby	

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

W analizie podstawowej dla stanu „brak progresji” przyjęto użyteczności zależne od czasu. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz Util-1) przyjęto jedną wartość użyteczności niezależną od czasu.

3.5.1.2. DANE ZIDENTYFIKOWANE W RAMACH PRZEGLĄDU LITERATURY

W celu zidentyfikowania opublikowanych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z MM dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej dla DARA stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem [8] (opis przeszukania przedstawiono w aneksie - rozdz. A.1.2). W niniejszej analizie nie uwzględniono żadnej publikacji, znalezionej w ramach wspomnianego przeglądu, ze względu na brak raportowanych wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia w modelu lub ze względu na liczbę otrzymanych linii leczenia (szczegóły przedstawiono w rozdz. A.1.2). Nie włączono również żadnej publikacji w ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu.

Z uwagi na brak odnalezionych wartości użyteczności dla określonych stanów zdrowia w populacji docelowej analizy w ramach przeglądu systematycznego, dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących populacji z MM w bazie NICE (opis przeszukania przedstawiono w rozdz. A.1.2). Finalnie odnaleziono trzy analizy, które zostały przeprowadzone dla populacji pacjentów z nawrotowym i opornym MM, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie,

w tym inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący: TA427 [13], TA658 [14] oraz TA783 [15] będącą aktualizacją analizy TA510. Dane prezentowane w wymienionych publikacjach zawierają poniższe tabele.

Tabela 16.
Wartości użyteczności prezentowane w analizie NICE TA427 [13]

Najlepsza ogólna odpowiedź	Hospitalizacja lub AE w trakcie przeprowadzenia oceny jakości życia	Stan zdrowia	
		Brak progresji	Progresja
Odpowiedź	-	0,76	0,72
	AE	0,68	0,65
Choroba stabilna	-	0,66	0,63
	AE	0,59	0,55
	Hospitalizacja	0,53	0,49
Progresja	-	0,62	0,58
	AE	0,54	0,51

AE – działanie niepożądane

Tabela 17.
Wartości użyteczności prezentowane w analizach NICE TA783 [11] oraz NICE TA658 [10]

Źródło danych	Interwencja	Stan zdrowia	
		Brak progresji choroby	Progresja choroby
NICE TA783 [15]	DARA	0,65	0,57
	Komparator	0,61	
NICE TA658 [14]	Pd	0,717	0,611
	IsaPd	0,719	

Pd – pomalidomid, deksametazon, IsaPd – izatukysymab, pomalidomid, deksametazon

Wartości użyteczności odnalezione w wyniku przeglądu literatury uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. W scenariuszu Util-2 przyjęto wartości użyteczności zaprezentowane w raporcie NICE TA783, zaś w scenariuszu Util-3 wartości użyteczności zaprezentowane w raporcie NICE TA658. Ze względu na brak rozróżnienia w modelu użyteczności dla TEC i ST dla stanu „brak progresji choroby” przyjęto średnią z prezentowanych wartości. Wartości użyteczności przedstawione w analizie NICE TA427 nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na przypisanie ich do odmiennych stanów zdrowia.

Tabela 18.
Wartości użyteczności uwzględnione w analizie wrażliwości

Scenariusz analizy	Brak progresji choroby	Progresja choroby
Util-2	0,63	0,57
Util-3	0,718	0,611

3.5.2. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono spadki użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Wykorzystano dane przedstawione w modelu ekonomicznym dostarczonym od Zamawiającego. Czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z badania MajesTEC-1. Zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu spadki użyteczności naliczane są jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące spadków użyteczności wykorzystanych w modelu.

Tabela 19.
Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności		Czas trwania AE (dni)
	Wartość	Źródło	
Anemia	-0,31	Brown 2013 [16]	8,95
Astenia i zmęczenie	-0,12	Lloyd 2006 [17]	16,67
CRS stopnia 1-2+	-0,1109	CARTITUDE-1	3,25
CRS stopnia 3+	-0,8224	Wartość jak użyteczność stanu PFS w chwili t=0; założenie, że w momencie wystąpienia CRS użyteczność stanu zdrowia wynosi 0	3,00
Biegunka	-0,10	Lloyd 2006 [17]	36,17
Gorączka neutropeniczna	-0,390	TA 510 (Launois 1996 [18])	8,00
Nadciśnienie	0,00	TA 573 (zał. brak wpływu na jakość życia) [19]	8,80
Hipofosfatemia	-0,15	TA559 (2018) [20]	13,73
Leukopenia	-0,07	Partial Review TA171 (Bacelar 2014) [21]	14,53
Limfopenia	-0,07	Partial Review TA171 (Bacelar 2014) [21]	51,70
Neurotoksyczność stopnia 1-2	0,00	Spadek uwzględniony w związku z wystąpieniem CRS	36,88
Neurotoksyczność stopnia 3+	0,00	Spadek uwzględniony w związku z wystąpieniem CRS	5,00
Neutropenia	-0,15	Brown 2013 [16]	42,12
Zapalenie płuc	-0,19	Brown 2013 [16]	12,77
Trombocytopenia	-0,31	Brown 2013 [16]	22,92

3.5.3. Zmiana jakości życia związana z wiekiem

Zgodnie z założeniami przyjętymi w modelu oryginalnym, oprócz przypisania wartości użyteczności dla stanów zdrowia oraz zdarzeń niepożądanych, w analizie istnieje również możliwość uwzględnienia zmiany (spadku) jakości życia związanej z wiekiem.

W oryginalnym modelu w tym celu wykorzystano dane dotyczące dostosowanych do wieku i płci wartości użyteczności populacji ogólnej Wielkiej Brytanii, raportowane w publikacji Ara 2010 [22].

W ramach dostosowania modelu do warunków polskich oryginalne wartości zastąpiono danymi z publikacji Golicki 2021 [23], które dostarczają polskich danych dotyczących wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D w wersji 5L.

Wartości użyteczności raportowane w publikacji Golicki 2021 oraz spadki użyteczności związane z wiekiem zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Polski zestaw norm EQ-5D-5L – dostosowanie do wieku

Wiek [lata]	Użyteczności		Procentowy spadek użyteczności uwzględniony w modelu*
	Mężczyźni	Kobiety	
18-24	0,985	0,981	-
25-34	0,978	0,973	-
35-44	0,969	0,966	-
45-54	0,947	0,924	-
55-64	0,89	0,908	-
65-74	0,88	0,845	-3,6%
75 i więcej	0,78	0,749	-14,5%

* Wiek początkowy pacjentów wynosi 63,9 lat (rozdz. 3.1), kobiety stanowią 41,8% populacji docelowej

3.6. Rozpowszechnienie terapii

3.6.1. Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ramach ST

Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ramach ST określono zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie wpływu na budżet (szczegóły w dokumencie źródłowym) [24]. W analizie wpływu na budżet rozpowszechnienie schematów oszacowano w oparciu o opinie polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii, którzy określili, jakie terapie są stosowane w 4. i kolejnych liniach leczenia wśród pacjentów z populacji docelowej.

W poniższej tabeli przedstawiono udziały poszczególnych schematów stosowanych u pacjentów z populacji docelowej, które reprezentują standard postępowania w analizowanej populacji pacjentów.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano dwa scenariusze, w których uwzględniono najtańszą lub najdroższą opcję terapeutyczną stosowaną w ramach ST (scenariusz ST-1, ST-2). Wyboru opcji do tych scenariuszy dokonano w oparciu o wartości niezdyskontowane rocznych kosztów ich stosowania

(zestawienie zaprezentowano w Tabeli 22 w oparciu o dane kosztowe przedstawione w rozdz. 3.9.1.2).

Tabela 21.
Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych stosowanych w ramach ST

Schemat leczenia	Analiza podstawowa	Scenariusz ST-1	Scenariusz ST-2
Pd	■	■	■
PVd	■	■	■
Kd	■	■	■
IRd	■	■	■
KRd	■	■	■
EloPd	■	■	■
IsaPd	■	■	■
DVd	■	■	■
DRd	■	■	■
BP	■	■	■
Łącznie	100%	100%	100%

Tabela 22.
Roczne koszty leków dla poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w ramach ST

Schemat leczenia	Koszty leków dla pełnego roku leczenia (bez uwzględnienia przerywania terapii)		Koszty leków z uwzględnieniem przerywania leczenia w modelu – zgodnie z krzywą PFS dla ST	
	I rok	Kolejne lata	I rok	II rok
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

3.6.2. Rozpowszechnienie terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia

Zgodnie z zapisami aktualnego PL B.54 w ramach kolejnej linii leczenia, tzn. po wystąpieniu progresji u pacjentów z populacji docelowej (5. i kolejne linie) mogą być stosowane schematy: Pd, IRd, IsaPd oraz EloPd. Nie ma przeciwwskazań do zastosowania także schematu BP, więc przyjęto, że również ten schemat będzie stosowany u pacjentów z populacji docelowej. Ze względu na brak danych dotyczących rozpowszechnienia wymienionych terapii przyjęto, że częstość ich stosowania jest taka jaka sama, jak w 4. linii leczenia. Udziały wskazane przez ekspertów przeskalowano, tak aby sumowały się do 100%. Rozpowszechnienie schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych stosowanych w kolejnych liniach leczenia

Schematy	5. i kolejne linie leczenia
Pd	████
IRd	████
EloPd	████
IsaPd	████
BP	████
Łącznie	100,0%

3.7. Dawkowanie leków

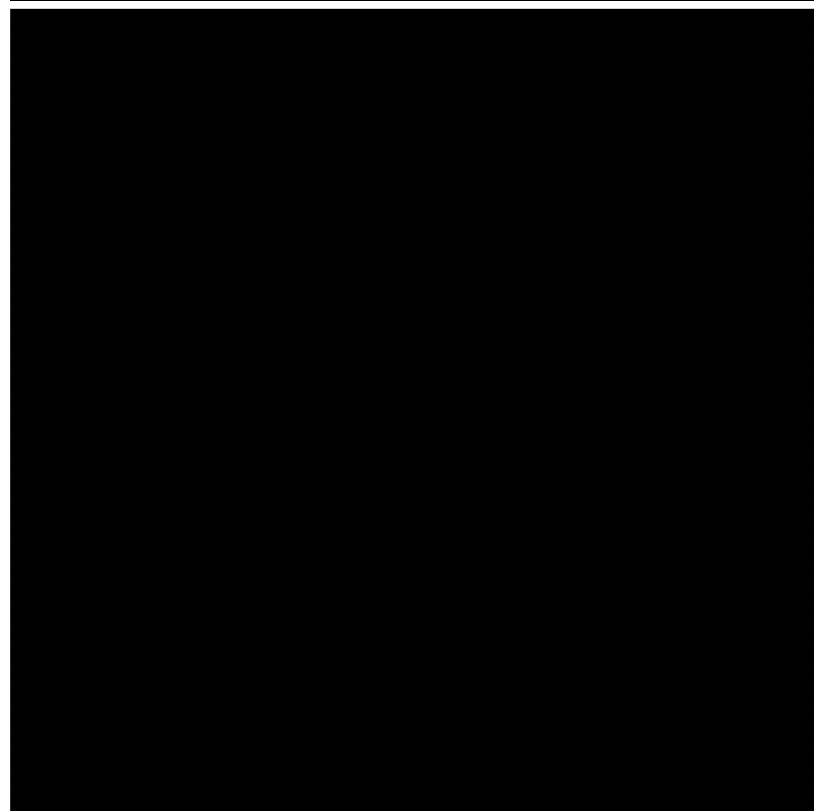
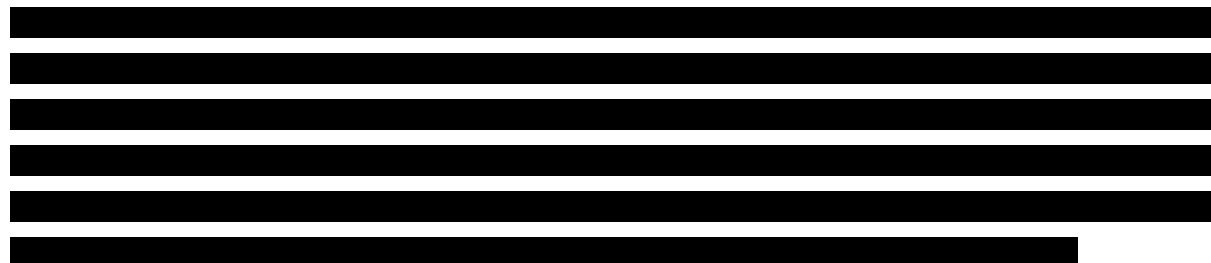
3.7.1. Dawkowanie TEC

Dawkowanie TEC określono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) [2]. Zalecane dawki TEC to 1,5 mg/kg mc., wstrzykiwane podskórnie raz w tygodniu (Q1W), poprzedzone kolejnymi dawkami startowymi 0,06 mg/kg (w 1. dniu) i 0,3 mg/kg mc (w 3. dniu). U pacjentów, którzy mieli pełną odpowiedź lub lepszą przez co najmniej 6 miesięcy, można rozważyć zmniejszenie częstości dawkowania do 1,5 mg/kg co dwa tygodnie (Q2W).

W celu uwzględnienia możliwości zmniejszenia częstości dawkowania uwzględniono dane z badania MajesTEC-1. Wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera odzwierciedlające czas do przerwania leczenia lub zmiany częstości dawkowania. Do krzywych tych dopasowano krzywych przeżycia. Proces dopasowywania krzywych został przeprowadzony przez autorów oryginalnego modelu w sposób analogiczny jak w przypadku krzywych PFS, OS i TTD (por. rozdz. 3.3). Odsetki pacjentów stosujących lek z mniejszą częstością w kolejnych cyklach określono jako różnicę między odsetkiem

pacjentów pozostających na leczeniu (na podstawie krzywej TTD), a odsetkiem pacjentów pozostającym na dawkowaniu Q1W (na podstawie krzywej czasu do przerwania leczenia lub zmiany częstości dawkowania).

Krzywe parametryczne dopasowane do danych dla czasu do przerwania leczenia lub zmiany częstości dawkowania przedstawiono na wykresach poniżej (Wykres 22, Wykres 23). [REDACTED]





Rozkład	Grupa PR+/SD/NE		Grupa PD/zgon	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	████	████	████	████
Wykładniczy	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████
Gamma	████	████	████	████
Uogólniony gamma	████	████	████	████

3.7.2. Dawkowanie schematów składających się na ST oraz stosowanych w kolejnych liniach leczenia

Dawkowanie leków w schematach Pd, KRd, Kd, DVd, IRd, PVd, EloPd, DVd, DRd, IsaPd określono w oparciu o zapisy programu lekowego B.54 [25]. Natomiast dawkowanie schematu BP określono na podstawie ChPL Bendamustyna Accord [26]. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

W niektórych schematach zawierających DEX dawkowanie tej substancji różni się w zależności od wieku pacjenta (poniżej/powyżej 75 lat). Ze względu na średni wiek pacjentów w analizie (██████) w analizie uwzględniono dawkę dla pacjentów poniżej 75 lat. Z uwagi na niski koszt DEX założenie to pozostaje bez znaczącego wpływu na wyniki analizy.

Bortezomib oraz daratumumab mogą być podawane dożylnie lub podskórnie. Zgodnie z analizą dla leku Darzalex®, ocenianą przez AOTMiT [27], przyjęto że odsetek pacjentów przyjmujących BOR we wstrzyknięciu dożylnym wynosi █████ pozostali pacjenci będą przyjmować BOR we wstrzyknięciu podskórnym. W przypadku DARA założono, że odsetek pacjentów przyjmujących lek w formie dożylnej wyniesie █████

Dawkowanie leków w ramach schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia jest takie samo, jak w przypadku schematów składających się na ST.

Tabela 25.
Dawkowanie schematów stosowanych w ramach ST

Schemat	Substancja	Dawka	Liczba podań na cykl terapii	Długość cyklu terapii [dni]	Cykl
Pd	POM	4 mg	21	28	Wszystkie
	DEX (doustnie)	40 mg ^a	4	28	Wszystkie
PVd	POM	4 mg	14	21	Wszystkie
	BOR (i.v. lub sc.)	1,3 mg/m ²	4	21	1-8
		1,3 mg/m ²	2	21	≥9
	DEX (doustnie)	20 mg ^b	8	21	1-8
		20 mg ^b	4	21	9 i kolejne
KRd	KAR	20 mg/m ²	2	28	1 (1. i 2. dzień)
		27 mg/m ²	4	28	1 (dni: 8., 9., 15. i 16)
		27 mg/m ²	6	28	2-18
	LEN	25 mg	21	28	Wszystkie
	DEX (doustnie)	40 mg ^a	4	28	Wszystkie
Kd	KAR	20 mg/m ²	1	28	1 (1. dzień)
		70 mg/m ²	2	28	1 (dni: 8. i 15.)
		70 mg/m ²	3	28	2 i kolejne

Schemat	Substancja	Dawka	Liczba podań na cykl terapii	Długość cyklu terapii [dni]	Cykl
IRd	DEX (doustnie)	40 mg	4	28	1-9
		40 mg	3	28	10 i kolejne
	IKS	4 mg	3	28	wszystkie
	LEN	25 mg	21	28	wszystkie
	DEX (doustnie)	40 mg	4	28	wszystkie
EloPd	ELO	10 mg/kg mc.	4	28	1-2
		20 mg/kg mc.	1	28	2 i kolejne
	POM	4 mg	21	28	Wszystkie
	DEX (podanie w dniach, w których podawany jest Elo)	28 mg (doustnie) + 8 mg (dożylnie) ^c	4	28	1-2
			1	28	3 i kolejne
	DEX (doustnie, podanie w dniach, w których nie jest podawany Elo)	40 mg ^a	3	28	3 i kolejne
DVd	DARA	1800 mg lub 16 mg/kg mc.	3	21	1-3
		1800 mg lub 16 mg/kg mc.	1	21	4-8
		1800 mg lub 16 mg/kg mc.	1	28	9 i dalsze
	BOR (i.v. lub sc.)	1,3 mg/m ²	4	21	1-8
	DEX (doustnie)	20 mg ^d	8	21	1-8
DRd	DARA	1800 mg lub 16 mg/kg mc.	4	28	1-2
		1800 mg lub 16 mg/kg mc.	2	28	3-6
		1800 mg lub 16 mg/kg mc.	1	28	7 i dalsze
	LEN	25 mg	21	28	Wszystkie
	DEX (doustnie)	40 mg ^a	4	28	Wszystkie
IsaPd	Isa	10 mg/kg mc.	4	28	1
		10 mg/kg mc.	2	28	2 i kolejne
	POM	4 mg	21	28	Wszystkie
	DEX (doustnie lub dożylnie)	40 mg ^a	4	28	Wszystkie
BP	BEND	120 mg/m ²	2	28	Wszystkie
	PRED	60 mg/m ²	4	28	Wszystkie

POM – pomalidomid, DEX – deksametazon, BOR – bortezomib, LEN – lenalidomid, KAR – karfilzomib, IKS – lksazomib, ELO – elotuzumab, DARA – daratumumab, BEND – bendamustyna, PRED – prednizon/prednizolonm, Isa – izatuksymab

i.v. – podanie dożylnie, sc. – podanie podskórne, mc. – masa ciała

a) Dawka dla pacjentów <75 lat, dla pacjentów powyżej 75 lat: 20 mg; b) Dawka dla pacjentów <75 lat, dla pacjentów powyżej 75 lat: 10 mg;

c) Dawka dla pacjentów <75 lat, dla pacjentów powyżej 75 lat: 8 mg + 8 mg; d) Dawka dla pacjentów <75 lat, dla pacjentów powyżej 75 lat: 5 mg

3.7.3. Dawkowanie leków stosowanych w premedykacji

W przypadku niektórych schematów uwzględnionych w analizie konieczne jest zastosowanie dodatkowych leków w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (DVd, DRd, EloPd, IsaPd) [28–30] bądź w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (TEC) [2]. W tabeli poniżej zestawiono zalecenia dotyczące premedykacji.

Zgodnie z ChPL Darzalex, gdy w schemacie podstawowym znajduje się deksametazon, przyjęto, że jego dawka terapeutyczna będzie zastępować premedykację w dniach infuzji produktu leczniczego. Analogicznie założono w przypadku deksametazonu stosowanego przed podaniem elotuzumabu w schemacie EloPd i izatuksymabu w schemacie IsaPd.

Ze względu na brak dostępności ranitydyny przyjęto, że pacjenci będą otrzymywać famotydyne w równoważnej dawce tj. w dawce 40 mg [31]. W przypadku paracetamolu i difenhydraminy, dla których podano zakres możliwej do zastosowania dawki, przyjęto średnią z podanego zakresu. Deksametazon może być podawany doustnie lub dożylnie. Refundacja dotyczy wyłącznie produktów zawierających DEX w postaci doustnej, więc tylko postać doustna została uwzględniona w analizie.

Tabela 26.
Dawkowanie leków stosowanych w premedykacji

Schemat	Substancja	Dawkowanie wg ChPL	Dawka przyjęta w analizie	Częstotliwość dawkowania
TEC	Deksametazon	16 mg doustnie lub dożylnie	16 mg doustnie	Przed każdą dawką produktu Tecvayli w schemacie stopniowego zwiększania dawki
	Difenhydramina	50 mg doustnie lub dożylnie	50 mg doustnie	
	Paracetamol	650–1 000 mg doustnie lub dożylnie	825 mg doustnie lub dożylnie	
EloPd	Deksametazon	8 mg dożylnie	0 mg	Przed każdym podaniem wlewu produktu Empliciti
	Difenhydramina	25–50 mg doustnie lub dożylnie	37,5 mg doustnie	
	Ranitydyna	50 mg dożylnie lub 150 mg doustnie bądź równoważną ilość innego antagonisty receptora H2	Famotydyna 40 mg doustnie	
	Paracetamol	650–1 000 mg doustnie	825 mg doustnie	
DVd	Deksametazon	20 mg	20 mg doustnie od 9 cyklu	1-3 godzin przed każdą infuzją/wstrzyknięciem produktu leczniczego DARZALEX
	Paracetamol	650–1 000 mg doustnie	825 mg doustnie	
	Difenhydramina	25 do 50 mg doustnie lub dożylnie	37,5 mg doustnie	
	Metyloprednizolon	≤20 mg	20 mg	
DRd	Deksametazon	20 mg	0 mg	1-3 godzin przed każdą infuzją/wstrzyknięciem produktu
	Paracetamol	650–1 000 mg doustnie	825 mg doustnie	

Schemat	Substancja	Dawkowanie wg ChPL	Dawka przyjęta w analizie	Częstotliwość dawkowania
	Difenhydramina	25 do 50 mg doustnie lub dożylnie	37,5 mg doustnie	leczniczego DARZALEX
	Metyloprednizolon	≤20 mg	20 mg	1-3 godzin po infuzji/wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX
IsaPd	Deksametazon	40 mg doustnie	0 mg	15-60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego SARCLISA
	Paracetamol	650–1 000 mg doustnie	825 mg doustnie	
	Difenhydramina	25 do 50 mg doustnie lub dożylnie	37,5 mg doustnie	

3.8. Intensywność dawki

Zarówno w badaniach klinicznych, jak i w warunkach rzeczywistych, pacjenci nie zawsze otrzymują pełne dawki przepisanego leczenia. W związku z tym dane z badań klinicznych odzwierciedlają skuteczność dawki otrzymanej, a nie dawki zaplanowanej do podania. Ekspozycję pacjenta na leczenie odzwierciedla parametr RDI (względna intensywność dawki, *relative dose intensity*). ■

[Redacted text]

Tabela 27. Względna intensywność dawki

Parametr	Wartość
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

W ramach analizy wrażliwości rozważono jeszcze dwa warianty:

[Redacted text]

3.9. Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty u pacjentów leczonych z zastosowaniem TEC lub ST:

- koszty leków,
- koszty podania leków.
- koszty kwalifikacji do PL i monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty monitorowania po progresji choroby,
- koszty leczenia kolejnych linii,
- koszty opieki terminalnej.

3.9.1. Koszty leków

3.9.1.1. KOSZT PRODUKTU TECVAYLI

[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]

3.9.1.2. KOSZTY TERAPII ST

Na potrzeby analizy konieczne było określenie kosztów jednostkowych dla leków zawierających następujące substancje czynne:

- substancje dostępne w ramach programów lekowych:
 - karfilzomib (KAR),
 - pomalidomid (POM),
 - iksazomib (IKS),
 - daratumumab (DARA),
 - elotuzumab (Elo),
 - izatuksymab (Isa)
- substancje dostępne w katalogu chemioterapii:
 - bortezomib (BOR),
 - lenalidomid (LEN),
 - bendamustyna (BEND),
- substancje znajdujące się na wykazie otwartym:
 - deksametazon (DEX),
 - prednizon/prednizolon (PRED).

W celu określenia kosztów substancji dostępnych w ramach programów lekowych lub katalogu chemioterapii:

1. sprawdzono, czy są dostępne dane dotyczące realnego kosztu tych substancji w ramach komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [32] ,
2. jeżeli nie odnaleziono danych w kroku pierwszym dla leków zawierających daną substancję czynną, poszukiwano przetargów na zakup leków lub danych dotyczących realnego kosztu z serwisu IkarPro [33], zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot. kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań),
3. sprawdzono, czy ceny jednostkowe leków określone w ramach kroku pierwszego lub drugiego zawierających daną substancję czynną nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania, przedstawiony na wykazie leków refundowanych [25].

W opublikowanym przez NFZ komunikacie DGL [32] odnaleziono dane dotyczące średniego kosztu rozliczenia dla trzech substancji czynnych: bendamustyny, bortezomibu i lenalidomidu. W analizie przyjęto średni realny koszt tych substancji czynnych na podstawie danych z lipca 2023 r. (ostatni miesiąc, dla którego są dostępne dane w komunikacie DGL). Średni koszt stosowania substancji czynnych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 29.
Ceny jednostkowe BEND, BOR i LEN zaczerpnięte z komunikatu DGL

Substancja	Cena NFZ za mg
BEND	1,2845 zł
BOR	26,9212 zł
LEN	0,4052 zł

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane z przetargów wskazują na nieco niższą cenę niż ówczesny limit finansowania przez NFZ. Jednocześnie wyznaczona cena POM jest wyższa niż wynika to z danych DGL zagregowanych w IkarPro. Zatem najprawdopodobniej ceny w przetargach nie uwzględniają pełnego mechanizmu dzielenia ryzyka dla POM. W konsekwencji w analizie przyjęto koszty POM w oparciu o dane DGL.

Dla karfilzomibu, iksazomibu, daratumumabu, elotuzumabu i izatuksymabu poszukiwano informacji o realnych cenach substancji w przetargach na zakup leków oraz w IkarPro i skonfrontowano je z limitem finansowania. W obliczeniach uwzględniono te spośród cen, które miały najniższe wartości.

Tabela 32.
Ceny jednostkowe KAR i DARA odnalezione w przetargach

Substancja	Cena NFZ za mg		
	IkarPro	Przetargi	Limit finansowania
KAR			77,20 zł
IKS			1923,90 zł
Elo			22,13 zł
Isa			22,47 zł
DARA – forma dożylna			18,15 zł
DARA – forma podskórna			18,15 zł

Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości uwzględnione w obliczeniach

Koszt jednostkowy deksametazonu i prednizonu/prednizolonu dostępnych w ramach wykazu otwartego oszacowano na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych (WLR), zaczerpniętych z serwisu IkarPro, jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 07.2022 r. – 06.2023 r. [33].

Tabela 33.
Ceny jednostkowe DEX i PRED znajdujących się na wykazie A WLR

Substancja	Cena NFZ za mg	Cena NFZ+pacjenta za mg
DEX	0,688 zł	0,808 zł
PRED	0,075 zł	0,101 zł

3.9.1.3. KOSZTY PREMEDYKACJI

W przypadku niektórych schematów uwzględnionych w analizie konieczne jest zastosowanie dodatkowych leków w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (DVd, DRd, EloPd, IsaPd) [28–30] bądź w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (TEC) [2]. Dawkowanie poszczególnych substancji przedstawiono w rozdziale 3.7.3.

Zgodnie z ChPL Darzalex, gdy w schemacie podstawowym znajduje się deksametazon, przyjęto, że jego dawka terapeutyczna będzie zastępować premedykację w dniach infuzji produktu leczniczego. Analogicznie założono w przypadku deksametazonu stosowanego przed podaniem elotuzumabu w schemacie EloPd.

Koszt jednostkowy deksametazonu, famotydyny i metyloprednizolonu dostępnych w ramach wykazu otwartego oszacowano na podstawie aktualnie obowiązującego WLR, jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 07.2022 r. – 06.2023 r. [33]. Difenhydramina i paracetamol nie są refundowane, więc ich koszt zaczerpnięto z serwisu Medycyna Praktyczna [34] i aptek internetowych [35].

Tabela 34.
Leki stosowane w premedykacji znajdujące się na wykazie A

Substancja	Cena NFZ za mg	Cena NFZ+pacjenta za mg
Deksametazon	0,688 zł	0,808 zł
Famotydyna	0,008 zł	0,011 zł
Metyloprednizolon	0,047 zł	0,076 zł

Tabela 35.
Leki stosowane w premedykacji nierefundowane w analizowanym wskazaniu

Substancja	Cena NFZ za mg	Cena pacjenta za mg
Difenhydramina	0,000 zł	0,0398 zł
Paracetamol	0,000 zł	0,00085 zł

3.9.2. Koszty podania leków

Produkt leczniczy Tecvayli® podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym. Leczenie należy prowadzić pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia posiadającego doświadczenie w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego [2]. W związku z tym koszt podania TEC przyjęto na podstawie świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*.

KAR podawany jest w formie wlewu dożylnego trwającego 10 minut (schemat KRd) lub 30 minut (schemat Kd). W związku z tym koszt podania KAR przyjęto na podstawie świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Elo i Isa również podawane są

w postaci roztworu do infuzji. Koszt podania Elo i Isa także przyjęto na podstawie świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*.

DARA powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, a pierwsza dawka powinna zostać podana w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji [28]. Założono zatem, że pierwsze podanie DARA odbywać się będzie w ramach świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym* związana z wykonaniem programu niezależnie od tego, czy lek jest podawany w postaci wlewu dożylnego, czy we wstrzyknięciu podskórnym. Każde kolejne podanie będzie się odbywać w ramach świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*, zarówno dla leku podawanego dożylnie, jak i podskórnym.

Wycenę świadczeń dla leków dostępnych w ramach programów lekowych zaczerpnięto z zarządzenia nr 31/2023/DGL [36].

LEN, IKS, POM, DEX oraz PRED 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.

BOR dostępny jest w ramach katalogu chemioterapii. 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 [37]. Między podaniem kolejnych dawek BOR powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Zgodnie z analizą dla leku Darzalex® ocenianą przez AOTMiT [27] przyjęto, że odsetek pacjentów przyjmujących BOR we wstrzyknięciu dożylnym będzie na poziomie ■■■ 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, a podanie będzie rozliczane jako *podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii*. Koszt podania BOR 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 (tekst jednolity ze zmianami wprowadzonymi do 21.08.2023 włącznie) [38].

Bendamustynę podaje się we wstrzyknięciu dożylnym, w związku z tym, w analizie przyjęto, że podanie będzie rozliczane w ramach świadczenia *hospitalizacja jednego dnia* związana z podaniem leku z części A katalogu leków [38].

Wyceny punktowe poszczególnych świadczeń oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [39]). Jednostkowe koszty podania leków uwzględnionych w analizie zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Koszty jednostkowe świadczeń uwzględnione w analizie – podanie leków

Kod produktu	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,64 zł	798,22 zł
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,64 zł	177,38 zł
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	1,64 zł	639,21 zł
5.08.05.0000173	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181,00	1,64 zł	296,76 zł

Leki stosowane w premedykacji podawane są przed lub w niedługim czasie (do 3 godzin) po podaniu wybranych schematów terapeutycznych. W związku z tym nie naliczono dodatkowo kosztów ich podania.

Podsumowanie kosztów podania leków zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Koszty podania leków

Substancja	Koszt jednostkowy podania
TEC	177,38 zł
KAR	177,38 zł
BOR	307,03 zł ^a
DEX	0,00 zł
POM	0,00 zł
LEN	0,00 zł
IKS	0,00 zł
Elo	177,38 zł
DARA	Pierwsze podanie: 798,22 zł Kolejne podania: 177,38 zł
Isa	177,38 zł
BEND	639,21 zł
PRED	0,00 zł

3.9.3. Koszt kwalifikacji do PL i monitorowania terapii

Aktualnie kwalifikacja i monitorowanie leczenia pacjentów z MM (monitorowanie leczenia schematami: Pd, KRd, Kd, IRd, PVd, EloPd, DvD oraz DRd) rozliczane jest świadczeniem: *Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego*. Wartość

punktową świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem nr 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe [36]. Wycenę punktu zaczerpnięto z informatora o umowach [39].

Tabela 38.
Wycena świadczenia diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego – 1 rok terapii	2590,00	1,64 zł	4 247,60 zł	81,68 zł
5.08.08.0000019	Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego – 2 i kolejny rok terapii	768,00		1 259,52 zł	24,22 zł

Podczas kwalifikacji do leczenia TEC w ramach proponowanego programu lekowego wykonywane będą następujące badania:

- morfologia krwi z rozmazem;
- stężenie wapnia w surowicy;
- AspAT, AlAT;
- stężenie bilirubiny;
- stężenie kreatyniny;
- klirens kreatyniny;
- stężenie białka M w surowicy lub moczu;
- niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza);
- test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml wykonany w dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku;
- badanie przesiewowe w kierunku HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA).

Badania wykonywane podczas kwalifikacji do leczenia TEC pokrywają się z badaniami wykonywanymi podczas kwalifikacji do istniejącego PL B.54, w związku z tym koszty kwalifikacji dla płatnika nie ulegną zmianie względem aktualnie ponoszonych w PL B.54.

W ramach monitorowania leczenia TEC, przed każdym cyklem leczenia trwającym 28 dni należy wykonać morfologię krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia immunoglobulin w surowicy oraz test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). Nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia należy wykonać oznaczenie stężenie białka M w surowicy lub w moczu. Po 6. cyklu leczenia należy wykonać badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoczonymi kryteriami przyjętymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą do spraw Szpiczaka (IMWG, ang. *International Myeloma Working Group*):

- morfologia krwi z rozmazem,
- stężenie immunoglobulin IgG,

- stężenie wapnia w surowicy,
- AspAT, AIAT,
- stężenie bilirubiny,
- stężenie kreatyniny,
- klirens kreatyniny,
- test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml.

Wymienione badania także pokrywają się z badaniami wykonywanymi podczas monitorowania leczenia w istniejącym PL B.54. W związku z powyższym przyjęto, że koszt monitorowania leczenia TEC jest taki sam jak koszt monitorowania schematami dostępnymi w ramach istniejącego PL B.54.

Koszt monitorowania leczenia schematem BP oszacowano na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 44/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia odnośnie do wyceny punktowej świadczenia 5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii [38]. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ ocena nie może odbywać się częściej niż 1 raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto zatem, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące.

Tabela 39.
Wycena świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,64 zł	443,34 zł	51,15 zł

Średni koszt monitorowania pacjentów otrzymujących ST zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Średni koszt monitorowania pacjentów otrzymujących ST

Schemat	Udziały	Koszt monitorowania na tydzień	
		1-szy rok	Kolejne lata
Pd	■	81,68 zł	24,22 zł
PVd	■	81,68 zł	24,22 zł
KRd	■	81,68 zł	24,22 zł
Kd	■	81,68 zł	24,22 zł
IRd	■	81,68 zł	24,22 zł
IsaPd	■	81,68 zł	24,22 zł
EloPd	■	81,68 zł	24,22 zł
DVd	■	81,68 zł	24,22 zł
DRd	■	81,68 zł	24,22 zł

Schemat	Udziały	Koszt monitorowania na tydzień	
		1-szy rok	Kolejne lata
BP	■	51,15 zł	51,15 zł
Średni koszt		■	■

3.9.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+, które wystąpiły u przynajmniej 5% pacjentów leczonych TEC lub ST. Wyjątek stanowi występowanie CRS i neurotoksyczności – uwzględniono zarówno zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 oraz 3+, bez względu na częstość występowania tych zdarzeń. Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.3.3.

Przyjęto, że leczenie **anemii, leukopenii, trombocytopenii, nadciśnienia, hipofosfatemii, limfopenii i zapalenia płuc** wiąże się z hospitalizacją. Koszty leczenia analizowanych zdarzeń wyznaczono w oparciu o średnią wartość jednostek hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2022). Wyboru grup JGP dokonano w oparciu o przypisane do nich kody ICD-10, tak by w możliwie największym stopniu odpowiadały one rozpatrywanym zdarzeniom niepożądanym. Wycenę punktową hospitalizacji zaczerpnięto z informatora o umowach [39].

Tabela 41.
Koszty leczenia anemii, leukopenii, trombocytopenii, nadciśnienia, hipofosfatemii, limfopenii i zapalenia płuc

AE	Grupa JGP / nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu	Średni koszt NFZ
Anemia, leukopenia, trombocytopenia	S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >10 dni	38 826	11 494,04		
	S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >1 dnia	55 009	4 015,56	1,64 zł	9 951,65 zł
	S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony <2 dni	18 218	797,27		
Nadciśnienie	E86 – Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	511	6 080,78		
	E87 – Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	962	3 840,00	1,66 zł	2 973,50 zł
	E88 – Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	20 072	1 583,87		
Hipofosfatemia	K27 – Zaburzenia odżywienia	24 317	2 885,89	1,66 zł	4 796,41 zł
Limfopenia	S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	18 218	797,27	1,64 zł	1 304,19 zł
Zapalenie płuc	D48 – Zapalenie płuc	26 881	2 364,41	1,64 zł	3 879,40 zł

W przypadku wystąpienia **zmęczenia** przyjęto, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną 1-go typu. Wartość punktową świadczenia zaczerpnięto z zarządzenia Prezesa NFZ nr 129/2022/DSOZ [40]. Wycenę punktu obliczono na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2022 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie hematologii [39].

Tabela 42.
Koszty leczenia zmęczenia

AE	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
Zmęczenie	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,72 zł	75,61 zł

Koszty związane z wystąpieniem **neutropenii** i **biegunki** oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [41]. 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 2013-2022 [42]. Koszty **gorączki neutropenicznej** przyjęto na poziomie wyznaczonych kosztów neutropenii – obu zdarzeniom towarzyszy znaczny spadek liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Tabela 43.
Koszt leczenia biegunki, neutropenii i gorączki neutropenicznej

AE	Ługowska 2012	Koszt NFZ
Biegunka	2 860,00 zł	3 746,59 zł
Neutropenia, gorączka neutropeniczna	5 771,29 zł	7 560,37 zł

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla Tecvayli® w momencie wystąpienia **CRS stopnia ≥ 2** , pacjentowi podaje się tocilizumab w dawce 8 mg/kg masy ciała dożylnie przez 1 godzinę, maksymalnie 4 dawki, natomiast w przypadku CRS stopnia 1. można rozważyć podanie tocilizumabu. Tocilizumab jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, tzn. w innym wskazaniu niż analizowane. Koszt terapii tym lekiem nie będzie zatem ujęty w koszcie hospitalizacji związanej z podaniem TEC, stąd koniecznym jest uwzględnienie dodatkowo kosztów terapii tocilizumabem. W celu oszacowania kosztu stosowania tocilizumabu porównano ceny za 1 mg leku wyznaczone w oparciu o dane z przetargów oraz aktualnie obowiązujący wykaz leków refundowanych. W obliczeniach uwzględniono niższą z cen, tj. uzyskaną na podstawie przetargów. Następnie wyznaczono koszt podania 4 dawek tocilizumabu (zgodnie z zapisami ChPL Tecvayli®), przy uwzględnieniu średniej masy ciała pacjenta z ocenianej populacji chorych (por. rozdz. 3.1). Założono tym samym, że koszt tocilizumabu stosownego w leczeniu CRS i w obrębie wskazań, w których jest on obecnie refundowany w Polsce, jest taki sam.

Tabela 44.
Cena jednostkowa tocilizumabu odnaleziona w przetargach

Substancja	Cena NFZ za mg	
	Przetargi	Limit finansowania
Tocilizumab	3,67 zł	4,823 zł

Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości uwzględnione w obliczeniach

Tabela 45.
Koszt terapii tocilizumabem

Terapia	Dawka	Maksymalna liczba podań	Koszt NFZ	
			za mg TOC	za 4 dawki TOC
Tocilizumab	8 mg/kg m.c.	4	3,67 zł	8 812,80 zł

Koszt wyznaczono przy założeniu średniej masy ciała 75,0 kg.

Przyjęto, że leczenie **CRS stopnia 3+** będzie się dodatkowo wiązało z pobytem pacjenta na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAIIT). Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu przyjęto, że czas pobytu na OAIIT wynosi 3 dni. Koszt pobytu na OAIIT oszacowano jako średnią wycenę leczenia w OAIIT dla dorosłych dla wszystkich ocen według skali TISS. W ramach analizy wrażliwości nie uwzględniono kosztów leczenia na OAIIT (scenariusz K-1).

Tabela 46.
Koszt OAIIT związany z leczeniem CRS stopnia 3+

Parametr	Średnia liczba punktów	Liczba dni	Wycena punktu	Całkowity koszt
Leczenie w OAIIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 / OAIIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28	3363,39	3	1,66 zł	16 749,67 zł

Przyjęto, że koszt leczenia **neurotoksyczności stopnia 1-2 i stopnia 3+** jest ujęty w koszcie leczenia CRS odpowiednio stopnia 1-2 lub 3+. W związku z tym koszt wynosi 0,00 zł.

Tabela 47.
Koszt leczenia CRS i neurotoksyczności

AE	Kategoria	Koszt NFZ
CRS stopnia 1-2	Tocilizumab 8 mg/kg m.c., 4 dawki	8 812,80 zł
CRS stopnia 3+	Tocilizumab 8 mg/kg m.c., 4 dawki i pobyt na OAIIT przez 3 dni	25 562,47 zł
Neurotoksyczność stopnia 1-2	Uwzględnione w koszcie leczenia CRS stopnia 1-2	0,00 zł
Neurotoksyczność stopnia 3+	Uwzględnione w koszcie leczenia CRS stopnia 3+	0,00 zł

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczane są w modelu jednorazowo w momencie rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem danej terapii.

Tabela 48.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie

Interwencja	Analiza podstawowa
TEC	20 163,37 zł
ST	9 831,76 zł

3.9.5. Koszty leczenia kolejnych linii

Zgodnie z zapisami aktualnego PL B.54 oraz zapisy dotyczące leków stosowanych w ramach katalogu chemioterapii, w ramach kolejnej linii leczenia, tzn. po wystąpieniu progresji u pacjentów z populacji docelowej (5. i kolejne linie) mogą być stosowane schematy: Pd, IRd, EloPd oraz IsaPd. Nie ma przeciwwskazań do zastosowania także schematu BP, więc przyjęto, że również ten schemat będzie stosowany u pacjentów z populacji docelowej. Powyższe schematy leczenia są także stosowane w populacji docelowej w ramach ST. W związku z tym oszacowanie kosztów substancji wchodzących w ich skład oraz ich podania, a także jednostkowe koszty monitorowania są zgodne z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziałach 3.9.1.2 i 3.9.2 oraz 3.9.3. Udziały terapii stosowanych w ramach leczenia kolejnych linii przedstawiono w rozdziale 3.6.2.

Terapia kolejnych linii wpływa wyłącznie na koszty. Koszty leczenia kolejnych linii naliczane są w modelu jednorazowo u pewnego odsetka pacjentów, którzy weszli do stanu „progresja choroby” przez określony czas. Zgodnie z podejściem przyjętym w oryginalnym modelu w analizie podstawowej, odsetek pacjentów, którzy otrzymali kolejne linie leczenia zaczerpnięto z badania Djebbari 2019 [43], w którym 52,6% (20/38) brytyjskich pacjentów leczonych bortezomibem otrzymało kolejną linię leczenia. Odsetek ten zastosowano zarówno w ramieniu TEC, jak i ST (podejście konserwatywne).

Czas trwania terapii w analizie podstawowej określono na podstawie badania Yong 2016 [44], będącym wielośrodkowym badaniem dotyczącym pacjentów z MM. W badaniu tym 5 linię leczenia pacjenci otrzymywali średnio przez 4 miesiące. Przyjęto, że w ramieniu TEC terapia kolejnej linii trwa średnio 4 miesiące. Dla pacjentów leczonych ST założono krótszy o połowę czas trwania terapii kolejnej linii.

Tabela 49.
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia i czas trwania terapii

Interwencja	Analiza podstawowa		Scenariusz K-2	
	Odsetek pacjentów	Czas trwania	Odsetek pacjentów	Czas trwania
TEC	52,6%	4,0 mies.		

Interwencja	Analiza podstawowa		Scenariusz K-2	
	Odsetek pacjentów	Czas trwania	Odsetek pacjentów	Czas trwania
ST	52,6%	2,0 mies.	██████	██████

3.9.6. Koszty leczenia po progresji

W analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji pacjenci, którzy nie otrzymują aktywnego leczenia poddawani są monitorowaniu.

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 [8]. Zużycie zasobów w ramach monitorowania po progresji we wspomnianej analizie dla leku Darzalex® określono w oparciu o wyniki ankiety przeprowadzonej w 2017 roku wśród 4 ekspertów klinicznych na potrzeby innej analizy dla leku Darzalex®.

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, plazmaferaza, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oraz okresowa ocena odpowiedzi na chemioterapię. Koszty poszczególnych świadczeń oszacowano zgodnie z wyceną świadczeń wykonywanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [45, 46], lecznictwa szpitalnego [47, 48] oraz świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie [49]. Wyceny punktowe obliczono na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2022 ważone wielkością poszczególnych kontraktów dla odpowiednich świadczeń [39].

Koszty leków refundowanych w analizowanym wskazaniu oszacowano na podstawie WLR, jako średnia cena za jednostkę substancji ważona liczbą sprzedanych opakowań w okresie od września 2021 r. do listopada 2022 r. [32, 33]. Ceny leków nierefundowanych zaczerpnięto z serwisu Medycyna Praktyczna [34].

Tabela 50.
Koszty procedur – monitorowanie po progresji bez aktywnego leczenia

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

Kategoria	Leczenie	Leczenie	Leczenie	Koszt NFZ		Koszt NFZ + pacjent	
				Procedury	Leczenie	Procedury	Leczenie
Procedury							
Leczenie							
Subtotal							
Procedury							
Leczenie							
Subtotal							
Procedury							
Leczenie							
Subtotal							
Total							

Wyznaczony tygodniowy koszt monitorowania po progresji obejmujący leki i procedury przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52.
Tygodniowy koszt monitorowania po progresji bez aktywnego leczenia

Kategoria	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Procedury	82,93 zł	92,61 zł

Kategoria	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Leki	368,06 zł	368,06 zł
Łącznie	450,98 zł	460,66 zł

3.9.7. Koszty opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że w przypadku pacjentów, u których wystąpi zgon w analizowanym 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 [39]) 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 [40].

Tabela 53.
Koszt opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	102,40 zł	6,10
Osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	100,48 zł	1,00

Wartość jednostkową oraz sumaryczny koszt opieki terminalnej przedstawiono w tabeli poniżej. Koszt ten jest naliczany w modelu jednorazowo wszystkim pacjentom, u których wystąpił zgon.

Tabela 54.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktów	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	624,64 zł	4 314 644	58%	28	17 489,98 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	100,48 zł	3 107 713	42%	28	2 813,57 zł
	Średni koszt				11 345,02 zł

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 58.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmianyany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont czasowy (40)	5 lat	[REDACTED]	Rozdz. 2.6
Disc	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	[REDACTED]	Rozdz. 2.9
PC-1	Powierzchnia ciała [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 3.1
ST-1	Rozpowszechnienie schematów stosowanych ramach ST (na podstawie opinii ekspertów)	Najtańszy schemat [REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 3.6.1
ST-2		Najdroższy schemat [REDACTED]	[REDACTED]	
E-1	Stratyfikacja pacjentów pod względem odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu: grupa PR+/SD/+NE rozkład log-logistyczny dla PFS, OS, TTD; grupa PD/zgon krzywa Kaplana-Meiera dla PFS i TTD, rozkład log-normalny dla OS	Brak stratyfikacji pacjentów, rozkład log-logistyczny dla PFS, OS, TTD	[REDACTED]	Rozdz. A.2
E-2	Dane dotyczące efektywności ST z badań dla daratumumabu, rozkład log-normalny dla PFS, OS, krzywą TTD utożsamiono z krzywą PFS	Dane dotyczące efektywności ST z badania LocoMMotion, rozkład log-normalny dla PFS, OS, TTD	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.2.2
TEC-PFS-1	Grupa PR+/SD/NE, rozkład log-logistyczny dla PFS TEC	Rozkład wykładniczy	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.1.1
TEC-PFS-2		Rozkład log-normalny	[REDACTED]	
TEC-OS-1	Grupa PR+/SD/NE, rozkład log-logistyczny dla OS TEC	Rozkład wykładniczy	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.1.2
TEC-OS-2		Rozkład log-normalny	[REDACTED]	
TEC-OS-3	Grupa PD/zgon, rozkład log-normalny dla OS TEC	Rozkład log-logistyczny	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.1.2
TTD	Modelowanie na podstawie krzywej TTD	Modelowanie na podstawie krzywej PFS	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.1.3

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
TEC-TTD-1	Grupa PR+/SD/NE, rozkład log-logistyczny dla TTD TEC	Rozkład wykładniczy	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.1.3
ST-PFS-1	Rozkład log-normalny	Rozkład uogólniony gamma	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.2.1.1
ST-PFS-2		Rozkład log-logistyczny	[REDACTED]	
ST-OS-1	Rozkład log-normalny	Rozkład uogólniony gamma	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.2.1.2
ST-OS-2		Rozkład log-logistyczny	[REDACTED]	
Util-1	Użyteczności dla stanu „brak progresji” zależne od czasu	Użyteczność dla stanu „brak progresji” [REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 3.5.1.1
Util-2	Użyteczności dla stanów „brak progresji” [REDACTED] „progresja choroby” [REDACTED] na podstawie badania MajesTEC-1	„brak progresji” 0,63; „progresja choroby” 0,57	[REDACTED]	Rozdz. 3.5.1.2
Util-3		„brak progresji” 0,718; „progresja choroby” 0,611	[REDACTED]	
K-1	Uwzględniono koszt pobytu na OAiT w ramach leczenia CRS stopnia 3+	Nie uwzględniono kosztu pobytu na OAiT w ramach leczenia CRS stopnia 3+	[REDACTED]	Rozdz. 3.9.4
K-2	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia – badanie Djebbari 2019; czas trwania kolejnej linii leczenia – badanie Yong 2016	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia i czas trwania kolejnej linii leczenia – badanie MajesTEC-1 i badanie LocoMMotion	[REDACTED]	Rozdz. 3.9.5
TEC-Dose-curve	Grupa PR+/SD/NE, rozkład Weibulla dla krzywej do przerywania leczenia lub zmiany częstości dawkowania TEC	Rozkład log-logistyczny	[REDACTED]	Rozdz. 3.7.1
RDI-1	Względna intensywność dawki wynosi [REDACTED] dla TEC i ST (redukcja rzeczywistej dawki o [REDACTED])	Względna intensywność dawki wynosi 100% dla TEC i ST	[REDACTED]	Rozdz. 3.8
RDI-2		Względna intensywność dawki wynosi [REDACTED] dla TEC oraz 100% ST	[REDACTED]	

5.2. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	Koszt							Skuteczność						
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Walidacja

6.1. 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. Błędy podczas walidacji wewnętrznej nie zostały wykryte.

6.2. 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 aneksie (rozdz. A.1.1). W wyniku wyszukania nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających TEC, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy. W związku z tym porównano wyniki analiz dla ST odnalezionych w wyniku przeglądu badań dla użyteczności stanów zdrowia: NICE TA427 [13] oraz NICE TA783 [15]. Nie porównano wyników analizy NICE TA658 [14] ze względu na fakt, iż w analizie zaprezentowano jedynie wyniki inkrementalne dla porównania IsaPd vs Pd. W tabeli poniżej zestawiono główne założenia i wyniki opublikowanych analiz oraz niniejszej analizy.

Tabela 63.
Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji

Parametr/wynik	Niniejsza analiza	TA427 [13]	TA783 [15]
Populacja	Dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie MM, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego	Dorośli pacjenci z nawrotowym/opornym MM, którzy otrzymali przynajmniej 2 linie leczenia (w tym LEN, BOR) i u których wystąpiła progresja w trakcie ostatniej linii leczenia	Pacjenci z nawrotowym/opornym MM, leczeni wcześniej IP oraz IMiD i u których wystąpiła progresja w trakcie ostatniej linii leczenia
Interwencja	TEC	Pd ^{b)}	DARA

Parametr/wynik	Niniejsza analiza	TA427 [13]	TA783 [15]
Komparator	ST ^a	BTD, PanVd, CC	PanVd, Pd
Stopa dyskontowa	3,5%	3,5%	bd
Horyzont czasowy	40 lat	15 lat	bd
Użyteczności stanów zdrowia	Badanie MajesTEC-1 - szczegóły w Tabeli 14 i Tabeli 15	Badanie MM-003 W stanie brak progresji: odpowiedź na leczenie 0,76; choroba stabilna 0,66; w stanie progresja choroby: odpowiedź na leczenie 0,72; choroba stabilna 0,63; progresja choroby 0,58	Program wczesnego dostępu DARA – EAP (ang. <i>Early access programs</i>) Brak progresji choroby DARA 0,65; komparator 0,61; progresja choroby 0,57
Efektywności	MajesTEC-1, badania dla DARA (POLLUX, CASTOR, EQUULEUS i APOLLO)	MM-003, MM-002, MM-010, PANORAMA-2	MMY2002, GEN501, baza SACT (ang. <i>Systemic Anti-Cancer Therapy</i>)
QALY	██████████	bd	DARA vs Pd 1,41 vs 0,75
LY	██████████	Pd vs BTD 1,81 vs 1,14 Pd vs PanVd 1,55 vs 2,05 Pd vs CC 1,45 vs 0,78	DARA vs PanVd 2,97 vs 1,80 DARA vs Pd 2,71 vs 1,49

a) standardowa terapia stanowiąca zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce
 b) pomalidomid + deksametazon w niskiej dawce;
 PanVd – panobinostat + bortezomib + deksametazon; Pd – pomalidomid + deksametazon; BTD – bendamustyna + talidomid + deksametazon; CC – chemioterapia konwencjonalna (melfalan + cyklofosfamid itp.); DARA – daratumumab
 bd – brak danych

W kolejnej tabeli (Tabela 64) zamieszczono wyniki opublikowanej analizy oraz wyniki niniejszej analizy, uzyskane po dostosowaniu odpowiednich parametrów. W przypadku raportu NICE TA427 porównano wyniki uzyskane dla ocenianej w analizie interwencji tj. Pd, natomiast w przypadku raportu NICE TA783 porównano wyniki dla komparatorów tj. Pd oraz PanVd. Wyniki w zakresie QALY oraz LY uzyskane na podstawie niniejszego modelu ██████████

██████████
 ██████████
 ██████████

Tabela 64.
 Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie

Parametr/wynik	Niniejsza analiza dostosowana	TA427 [13]	Niniejsza analiza dostosowana	TA783 [15]
QALY	I	-	██████████	0,75
LY	██████████	1,81 1,55 1,45	██████████	1,80 1,49

6.3. 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 ramach analizy klinicznej odnaleziono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne opublikowane w postaci doniesienia konferencyjnego: Utervall 2022 [50]. W badaniu oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo TEC stosowanego w ramach realizowanego w Szwecji programu wczesnego dostępu do leczenia. Do badania włączono 17 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 pełną dawkę stosowanego podskórnie TEC. U wszystkich pacjentów stosowano wcześniej 2 leki z grupy IMiD, 2 leki z grupy IP oraz lek z grupy przeciwciał anti-CD38. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta. Nie było możliwości porównania wyników niniejszej analizy z wynikami badania Utervall 2022.

Tabela 65.
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami badań obserwacyjnych – TEC

Badanie	Mediana PFS
Niniejsza analiza	██████████
Utervall 2022	Nie została osiągnięta (mediana czasu obserwacji 3,8 mies.)

W związku z niemożnością porównania wyników dla TEC porównano wyniki uzyskane dla ST. Porównanie przeprowadzono w oparciu o badania włączone do analizy klinicznej [3]:

- prospektywne badanie LocoMMotion przeprowadzone w większości w Europie,
- retrospektywne badanie oparte na danych z amerykańskiej bazy Flatiron,
- wieloośrodkowe badanie obserwacyjne MAMMOTH,
- wieloośrodkowe badanie obserwacyjne HDI UK,
- jednoośrodkowe badanie obserwacyjne Brechbuhl 2021.

W badaniach LocoMMotion i Flatiron pacjenci poddani zostali leczeniu co najmniej 3 uprzednimi liniami leczenia MM, w tym z zastosowaniem 3 różnych klas leków (IMiD, IP, przeciwciało anti-CD38). W badaniu MAMMOTH i HDI UK podobnie jak w przypadku badania LocoMMotion i Flatiron, pacjenci w ramach ST stosowali wiele różnych schematów leczenia. W badaniu Brechbuhl 2021 przedstawiono ogólne informacje dotyczące leczenia ST, niemniej z podanych informacji wynika, że najczęściej stosowano schematy z zastosowaniem deksametazonu (w schemacie z lekiem z grupy IMiD lub IP) oraz leki alkilujące. Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami opublikowanych badań przedstawiono poniżej.

7. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block containing the main body of the summary and conclusions, consisting of multiple paragraphs of blacked-out text.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Ograniczenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej w zakresie efektywności stosowanych terapii. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia niniejszego opracowania.
- Analizę przeprowadzono poprzez dostosowanie modelu globalnego dostarczonego przez Zamawiającego do warunków polskich. Wszelkie ograniczenia opracowania pierwotnego stanowią również ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów determinującą koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) oraz śmiertelność populacji ogólnej (wiek początkowy) zaczerpnięto z badania MajesTEC-1. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie.
- Ze względu na brak odpowiednich danych nie było możliwe uwzględnienie skuteczności teklistamabu i leczenia standardowego określonych na podstawie wyników porównania bezpośredniego. Analizę przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie (z zastosowaniem metody IPTW).
- Krzywe OS, PFS i TTD 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.
- Udziały poszczególnych terapii wchodzących w skład ST oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano wpływ przyjętych założeń na wyniki analizy.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności teklistamabu (Tecvayli®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu, spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona przeprowadzoną analizą kliniczną, w której oceniono efektywność teklistamabu w porównaniu z leczeniem standardowym. Wyniki analizy klinicznej wskazują, że teklistamab jest interwencją o udowodnionej skuteczności w populacji docelowej, która zgodnie z wynikami porównania pośredniego znamienne statystycznie wydłuża przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji w porównaniu do terapii standardowej. W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT oraz z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego. Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na dostarczonej przez Zamawiającego modelu, który dostosowano do warunków polskich.

Adaptowany model, który umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym za pomocą 3-stanów zdrowia, opracowano przy zastosowaniu techniki czasu podzielonego. Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego określone dla ocenianych leków. Zastosowana technika PSM jest szeroko stosowana w analizach ekonomicznych dla chorób onkologicznych, w tym w MM.

Dane odnośnie do efektywności TEC zaczerpnięto z badania MajesTEC-1, jednoramiennego badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania teklistamabu w populacji docelowej analizy. W celu określenia długoterminowych efektów konieczna była ekstrapolacja krzywych PFS i OS, która została przeprowadzona z zastosowaniem standardowych metod statystycznych i oceny wizualnej. Efektywność standardowego leczenia określono w oparciu o dane z badań dla daratumumabu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie MM (POLLUX, CASTOR, EQUULEUS i APOLLO) oraz badania LocoMMotion. Badania dostarczyły indywidualnych danych pacjenckich (IPD, ang. *individual patient-level data*) dla dużej kohorty pacjentów leczonych zgodnie z wyborem lekarza po przerwaniu leczenia w ramach badania. Krzywe parametryczne zostały wyznaczone na podstawie IPD z ww. badań, po uprzednim dostosowaniu do populacji z badania MajesTEC-1. Przeprowadzono porównania pośrednie z zastosowaniem metody IPTW, jednej z metod

statystycznych umożliwiającą porównanie pośrednie z dostosowaniem stosowanych w sytuacji braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego. Z uwagi na niepewność związaną z ekstrapolacją wyników poprzez zastosowanie parametrycznych krzywych przeżycia, w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu szeregu analiz wrażliwości testujących różne rodzaje ekstrapolacji. Jednocześnie przeprowadzono również obliczenia przy uwzględnieniu krótszego, niż dożywotni, horyzontu czasowego analiz, niwelując niepewności związane z ekstrapolacją danych, pamiętając jednocześnie o braku uwzględnienia wszystkich różnic w efektach i kosztach, które będą mogły występować u analizowanych pacjentów. [REDACTED]

W analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników badania MajesTEC-1 dostosowanych do norm polskich, co oznacza, że uwzględnione wartości w maksymalnie dokładny sposób odzwierciedlają jakość życia polskich pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. [REDACTED]

[REDACTED] Zastosowane podejście istotnie podwyższa wiarygodność oszacowań w zakresie efektów zdrowotnych. W analizie wrażliwości testowano alternatywne założenia na podstawie danych z odnalezionych publikacji.

Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ramach leczenia standardowego określono w oparciu o opinie ekspertów klinicznych, którzy określili, jakie terapie są stosowane w 4. i kolejnych liniach leczenia wśród pacjentów z populacji docelowej W analizie wrażliwości przetestowano alternatywne scenariusze udziałów leków w ramach leczenia standardowego, w których uwzględniono najtańszy lub najdroższy schemat stosowany w ramach leczenia standardowego.

[REDACTED] Warto zwrócić uwagę, że niniejsza analiza dotyczy innowacyjnego produktu, którego zastosowanie pozwala na wydłużenie życia oraz poprawę jego jakości u pacjentów z populacji docelowej. Obecnie w Polsce jest dostępnych wiele innowacyjnych terapii finansowanych w ramach programu lekowego B.54, natomiast większość terapii jest ograniczona do konkretnych linii leczenia. Należy zaznaczyć, że u każdego pacjenta ze szpiczakiem mnogim prędzej czy później dochodzi do nawrotu, a u części i oporności na poprzednio stosowane leczenie. Pacjenci wykazują po każdym kolejnym nawrocie wyraźne skrócenie przeżycia wolnego od progresji choroby, a w konsekwencji pogorszenie rokowania odnośnie przeżycia całkowitego i jakości życia. Tak więc obecnie, pacjenci oporni lub nawracający po leczeniu 3 klasami leków aktualnie nie mają dostępu do skutecznego leczenia przeciwnowotworowego stwarzającego szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie i poprawę rokowania. W tym kontekście objęcie

finansowaniem teklistamabu w ramach proponowanego PL będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę pacjentów z populacji docelowej.

10. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Teklistamab (Tecvayli®) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting 2023.
2. Charakterystyka produktu leczniczego Tecvayli (teklistamab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_pl.pdf (31.10.2023).
3. ██████████ Analiza kliniczna. Teklistamab (Tecvayli®) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting 2023.
4. Wytoczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT-1.pdf.
5. 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> (14.11.2022).
6. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 7 kwietnia 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230000826> (24.10.2023).
7. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021 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-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html> (3.11.2023).
8. Analiza ekonomiczna. Daratumumab (Darzalex®) skojarzony z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting 2021 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 (14.11.2022).
9. Trwanie życia - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/TrwanieZycia.aspx> (6.10.2023).
10. Highlights of Prescribing Information: Pomalyst® (pomalidomide). US Food and Drug Administration 2017 Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204026s019lbl.pdf.
11. Highlights of Prescribing Information: FARYDAK® (panobinostat). US Food and Drug Administration 2015 Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205353s000lbl.pdf (14.11.2022).
12. 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.
13. Technology appraisal guidance [TA427]. Pomalidomide for multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta427> (8.12.2022).
14. Technology appraisal guidance [TA658]. Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/> (8.12.2022).
15. Technology appraisal guidance [TA783]. Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta783> (8.12.2022).
16. 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.
17. 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.
18. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonnetterre J. (1996) A Cost-Utility Analysis of Second-Line Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: Docetaxel versus Paclitaxel versus Vinorelbine. *Pharmacoeconomics* 10(5):504–521.
19. NICE TA573. Daratumumab in combination with bortezomib for treating relapsed or refractory multiple myeloma [ID974]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta573/documents/committee-papers> (8.12.2022).

20. NICE TA559. Single Technology Appraisal Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [ID1115]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6661404973>.
21. NICE TA171. Single Technology Appraisal (STA) of lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy with bortezomib (partial review of TA171). Dostęp: <blob:resource://pdf.js/ec20fdc9-fdb4-4ce7-8c8f-de6d577bb7a6#filename=03%20-%20Manufacturers%20submission.pdf>.
22. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 13(5):509–518.
23. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med* 131(5):484–486.
24. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Teklistamab (Tecvayli®) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting 2023.
25. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r> (25.10.2023).
26. Charakterystyka produktu leczniczego Bendamustine Accord (bendamustyna). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32942/characteristic>.
27. (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 (7.6.2022).
28. Charakterystyka produktu leczniczego Darzalex (daratumumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf (30.12.2022).
29. Charakterystyka produktu leczniczego Empliciti (elotuzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information_pl.pdf (30.12.2022).
30. Charakterystyka produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf.
31. Charakterystyka produktu leczniczego Famogast (famotydyna). Dostęp: <https://www.polfawarszawa.pl/products/chpl/smcp-famogast-40mg-2020-12pl.pdf>.
32. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2023 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8473.html> (6.10.2023).
33. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (17.10.2023).
34. Indeks Leków MP. Dostęp: <https://indeks.mp.pl/> (10.10.2023).
35. Apteka internetowa - leki nierefundowane Luminastil. Dostęp: <https://www.allecco.pl/luminastil-50-mg-tabletki-o-dzialaniu-nasennym-i-uspokajajacym-10-szt.html>.
36. Zarządzenie Nr 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (z późniejszymi zmianami). Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1692/Zarzadzenie-31_2023_DGL (17.10.2023).
37. Charakterystyka produktu leczniczego Bortezomib. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-sun-epar-product-information_pl.pdf (30.5.2022).
38. Zarządzenie Nr 44/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (z późniejszymi zmianami). Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/275/Zarzadzenie-44_2022_DGL (17.10.2023).
39. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> (18.9.2023).
40. Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (z późniejszymi zmianami). Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1962021dsoz,7450.html> (17.10.2023).
41. Ługowska I, Szkulcka-Dębek M, Anna Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: Epidemiology, Standard of Care and Treatment Related Costs. *Journal of Health Policy and Outcomes Research* (nr 2):41–47.

42. 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/> (15.11.2022).
43. Djebbari F, Tatarczuch M, Panitsas F, Vallance G, Sultanova M, Kothari J, Ramasamy K, Peniket A. (2019) Resource implications of bortezomib therapy in a large UK cohort: An evaluation study. *J Oncol Pharm Pract* 25(8):1995–1998.
44. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos M-V, Raab MS, Schoen P, Cavo M. (2016) Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* 175(2):252–264.
45. Zarządzenie Nr 12/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1643/Zarządzenie-12_2023_DSOZ (17.10.2023).
46. Zarządzenie Nr 171/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późniejszymi zmianami). Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1596/Zarządzenie-171_2022_DSOZ (13.2.2023).
47. Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późniejszymi zmianami). Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarządzenie-1_2022_DSOZ (17.10.2023).
48. Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późniejszymi zmianami). Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1669/Zarządzenie-21_2023_DSOZ (17.10.2023).
49. Zarządzenie Nr 30/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 lutego 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (z późniejszymi zmianami). Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1688/Zarządzenie-30_2023_DSOZ (17.10.2023).
50. Uttervall K, Nahi H, Kashif M, Lemonakis K, Rosengren S, Brolin J, Lund J, Hansson M. (2022) Teclistamab for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience in an Early Access Program. *Blood* (140):12605–12606.
51. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (29.9.2023).
52. AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/> (10.10.2023).
53. CADTH | Canada's Drug and Health Technology Agency. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (15.11.2022).
54. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (15.11.2022).
55. HAS | Haute Autorité de Santé. Dostęp: <https://www.has-sante.fr/> (15.11.2022).
56. ISPOR | International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Dostęp: <https://www.ispor.org/> (15.11.2022).
57. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (15.11.2022).
58. SMC | Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (15.11.2022).
59. Acaster S, Gaugris S, Velikova G, Yong K, Lloyd AJ. (2013) Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. *Support Care Cancer* 21(2):599–607.
60. Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD, Jordan K, Kyriakou C, Ishak J, Davies FE. (2014) Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health Qual Life Outcomes* 12(1):35.
61. Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F. (2011) Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma: Responsiveness of questionnaires in MM. *European Journal of Haematology* 87(4):330–337.
62. Slovacek L, Slovackova B, Pavlik V, Hrstka Z, Macingova Z, Jebavy L, Horacek JM. (2008) Health-related quality of life in multiple myeloma survivors treated with high dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: a retrospective analysis. *Neoplasma* 55(4):350–355.
63. Uyl-de Groot CA, Buijt I, Gloudemans IJM, Ossenkoppele GJ, Berg HP van den, Huijgens PC. Health related quality of life in patients with multiple myeloma undergoing a double transplantation. *Eur J Haematol* 2005 (74):136–143.

64. Kent EE, Ambs A, Mitchell SA, Clauser SB, Smith AW, Hays RD. (2015) Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers: Data from the SEER-MHOS linkage: HRQOL in Older Adult Cancer Survivors. *Cancer* 121(5):758–765.
65. Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, Higginson IJ. (2016) The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. *BMC Cancer* 16(1):427.
66. Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Gibson CJ, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. (2015) Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 15(9):519–530.
67. Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, Irwin M, Pat V, Solomon H, Wang T, Hon H, Eng L, Mahler M, Thai H, Ho V, i in. (2017) EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient* 10(1):105–115.
68. Moreau P, Kumar S, Boccia R, Iida S, Goldschmidt H, Cocks K, Trigg A, Zahlten-Kumeli A, Yucel E, Panjabi SS, Dimopoulos M. (2019) Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m² vs. twice-weekly 27 mg/m² carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). *Leukemia* 33(12):2934–2946.
69. Tay J, Vij R, Norkin M, Buadi F, Kindwall-Keller TL, Roberts JS, White DJ, Wood RP, Blanthorn-Hazell SE, Rossi AC, Dhanasiri S, Zafar F, Newhouse K, McCurdy AR. (2019) Health related quality of life for multiple myeloma patients according to treatment strategy after autologous stem cell transplant: a cross-sectional study using EORTC, EQ-5D and MY-20 scales. *Leukemia & Lymphoma* 60(5):1275–1282.
70. Hatswell AJ, Burns D, Baio G, Wadelin F. (2019) Frequentist and Bayesian meta-regression of health state utilities for multiple myeloma incorporating systematic review and analysis of individual patient data. *Health Economics* 28(5):653–665.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Charakterystyki początkowe.....	23
Tabela 2.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2022).....	24
Tabela 3.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS (IRC) dla TEC, grupa PR+/SD/NE.....	31
Tabela 4.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla TEC.....	35
Tabela 5.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych TTD dla TEC.....	37
Tabela 6.	Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS z badań dla DARA.....	39
Tabela 7.	Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS z badań dla DARA.....	41
Tabela 8.	Ocena dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS (na podst. badania LocoMMotion).....	42
Tabela 9.	Ocena zgodności dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS dla ST (na podst. badania LocoMMotion).....	44
Tabela 10.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania LocoMMotion – TTD.....	46
Tabela 11.	Podsumowanie założeń dotyczących efektywności TEC.....	47
Tabela 12.	Podsumowanie założeń dotyczących efektywności ST.....	47
Tabela 13.	Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.....	48
Tabela 14.	Użyteczności dla stanu „brak progresji” zależne od czasu.....	49
Tabela 15.	Użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia (wartości niezależne od czasu).....	50
Tabela 16.	Wartości użyteczności prezentowane w analizie NICE TA427 [13].....	51
Tabela 17.	Wartości użyteczności prezentowane w analizach NICE TA783 [11] oraz NICE TA658 [10].....	51
Tabela 18.	Wartości użyteczności uwzględnione w analizie wrażliwości.....	51
Tabela 19.	Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych.....	52
Tabela 20.	Polski zestaw norm EQ-5D-5L – dostosowanie do wieku.....	53
Tabela 21.	Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych stosowanych w ramach ST.....	54
Tabela 22.	Roczne koszty leków dla poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w ramach ST.....	54
Tabela 23.	Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych stosowanych w kolejnych liniach leczenia.....	55
	57
Tabela 25.	Dawkowanie schematów stosowanych w ramach ST.....	58
Tabela 26.	Dawkowanie leków stosowanych w premedykacji.....	60
Tabela 27.	Względna intensywność dawki.....	61
	62
Tabela 29.	Ceny jednostkowe BEND, BOR i LEN zaczerpnięte z komunikatu DGL.....	63
	64
	65
Tabela 32.	Ceny jednostkowe KAR i DARA odnalezione w przetargach.....	65
Tabela 33.	Ceny jednostkowe DEX i PRED znajdujących się na wykazie A WLR.....	65
Tabela 34.	Leki stosowane w premedykacji znajdujące się na wykazie A.....	66
Tabela 35.	Leki stosowane w premedykacji nier refundowane w analizowanym wskazaniu.....	66
Tabela 36.	Koszty jednostkowe świadczeń uwzględnione w analizie – podanie leków.....	68
Tabela 37.	Koszty podania leków.....	68
Tabela 38.	Wycena świadczenia diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego.....	69

SPIS WYKRESÓW

[REDACTED]	[REDACTED]	28
[REDACTED]	[REDACTED]	28
[REDACTED]	[REDACTED]	29
[REDACTED]	[REDACTED]	30
[REDACTED]	[REDACTED]	31
[REDACTED]	[REDACTED]	32
[REDACTED]	[REDACTED]	33
[REDACTED]	[REDACTED]	34
[REDACTED]	[REDACTED]	34
[REDACTED]	[REDACTED]	35
[REDACTED]	[REDACTED]	36
[REDACTED]	[REDACTED]	37
[REDACTED]	[REDACTED]	38
[REDACTED]	[REDACTED]	39
[REDACTED]	[REDACTED]	40
[REDACTED]	[REDACTED]	40
[REDACTED]	[REDACTED]	42
[REDACTED]	[REDACTED]	43
[REDACTED]	[REDACTED]	44
[REDACTED]	[REDACTED]	45
[REDACTED]	[REDACTED]	46
[REDACTED]	[REDACTED]	56
[REDACTED]	[REDACTED]	57
[REDACTED]	[REDACTED]	82
[REDACTED]	[REDACTED]	82
[REDACTED]	[REDACTED]	83
[REDACTED]	[REDACTED]	83
[REDACTED]	[REDACTED]	84
[REDACTED]	[REDACTED]	84
[REDACTED]	[REDACTED]	85
[REDACTED]	[REDACTED]	86
[REDACTED]	[REDACTED]	125
[REDACTED]	[REDACTED]	126
[REDACTED]	[REDACTED]	127
[REDACTED]	[REDACTED]	128
[REDACTED]	[REDACTED]	129
[REDACTED]	[REDACTED]	130
[REDACTED]	[REDACTED]	131
[REDACTED]	[REDACTED]	132

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu PSM	16
---------------------------------------	----

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 67.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
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
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
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.
§ 5.3	
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
§ 5.4	
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
§ 5.5	
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka <p style="text-align: right;">Rozdz. 4</p>
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 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. <p style="text-align: right;">Rozdz. 1.2, 4</p>
§ 5.7	
<p>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.</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.9</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. A.1.2</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań 	
<ol style="list-style-type: none"> 2. uzasadnienie zakresów zmienności 	<p style="text-align: right;">Rozdz. 5</p>
<ol style="list-style-type: none"> 3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej 	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.5, 4</p>
<ol style="list-style-type: none"> 2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy 	
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.6</p>
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. A.1</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz danych medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- PubMed (w tym MEDLINE) [51],
- AOTMiT [52],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [53],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) [54],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [55],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [56],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [57],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [58].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 68). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 68.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja: teklistamab; • Populacja: dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym MM; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia; • Interwencja inna niż teklistamab.

Tabela 69.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	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"	1 863 620
#2	teclistamab OR Tecvayli	48

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 AND #2	0

Data przeszukania: 29 września 2023 r.

Tabela 70.

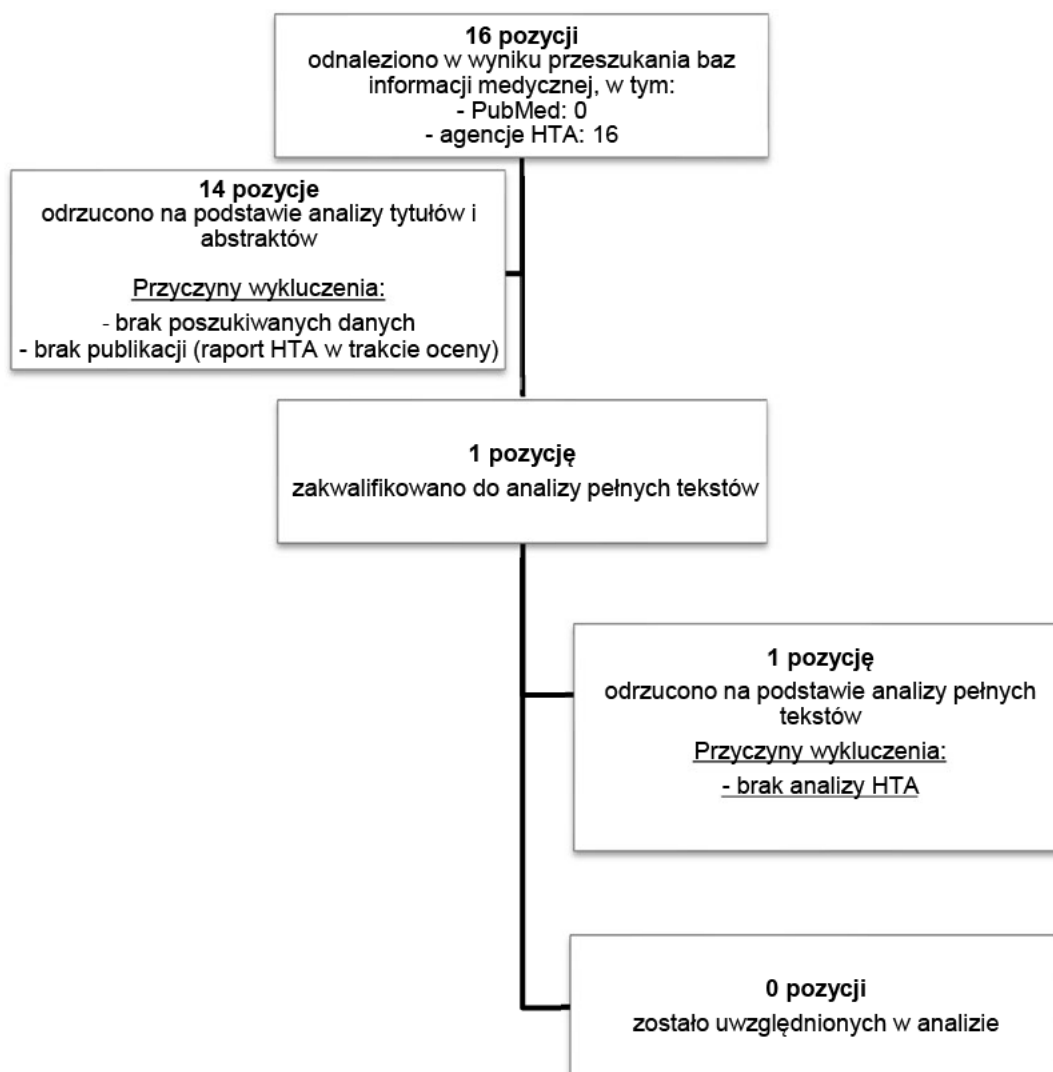
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC, CRD)

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Szukaj: <i>teclistamab, Tecvyli</i>	0	0
CADTH	Search: <i>teclistamab, Tecvyli</i> Result type: <i>Reports</i>	1	0
CRD	Search Any field: <i>teclistamab OR Tecvyli</i>	0	0
HAS	Les médicaments: <i>Tecvyli</i>	6	1
ISPOR	Keyword: <i>teclistamab, Tecvyli</i>	6	0
NICE	Search: <i>teclistamab</i> Document type: <i>Guidance</i>	3	0
SMC	Medicines advice: <i>teclistamab</i>	0	0
Łącznie		16	1

Data przeszukania: 29 września 2023 r.

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu oraz przyczyny wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych (Schemat 1). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 16 rekordów. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 1 publikację. Na etapie analizy pełnych tekstów żadna publikacja nie została włączona do analizy.

Schemat 1.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród chorych na MM dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej dla leku Darzalex® skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego MM [8]. W przeszukaniu przeprowadzonym w ramach analizy dla leku Darzalex® wykluczono badania, które dotyczyły jedynie chorych wcześniej nieleczonych, z nowozdiagnozowanym MM lub w których nie wydzielono wyników dla MM albo oceniano jedynie pojedynczych chorych z MM oraz badania mające na celu ocenę specyficznych podgrup chorych z MM, np. z dodatkowymi schorzeniami. W strategii wyszukiwania uwzględniono terminy dotyczące

rozpatrywanego problemu zdrowotnego, oraz terminy pozwalające zawęzić przeszukiwanie do publikacji oceniającej ich jakość życia.

W ramach aktualizacji przeszukania, oprócz powyżej wymienionych kryteriów wykluczenia publikacji, dodatkowo wykluczono badania, w których nie raportowano wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia w modelu. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

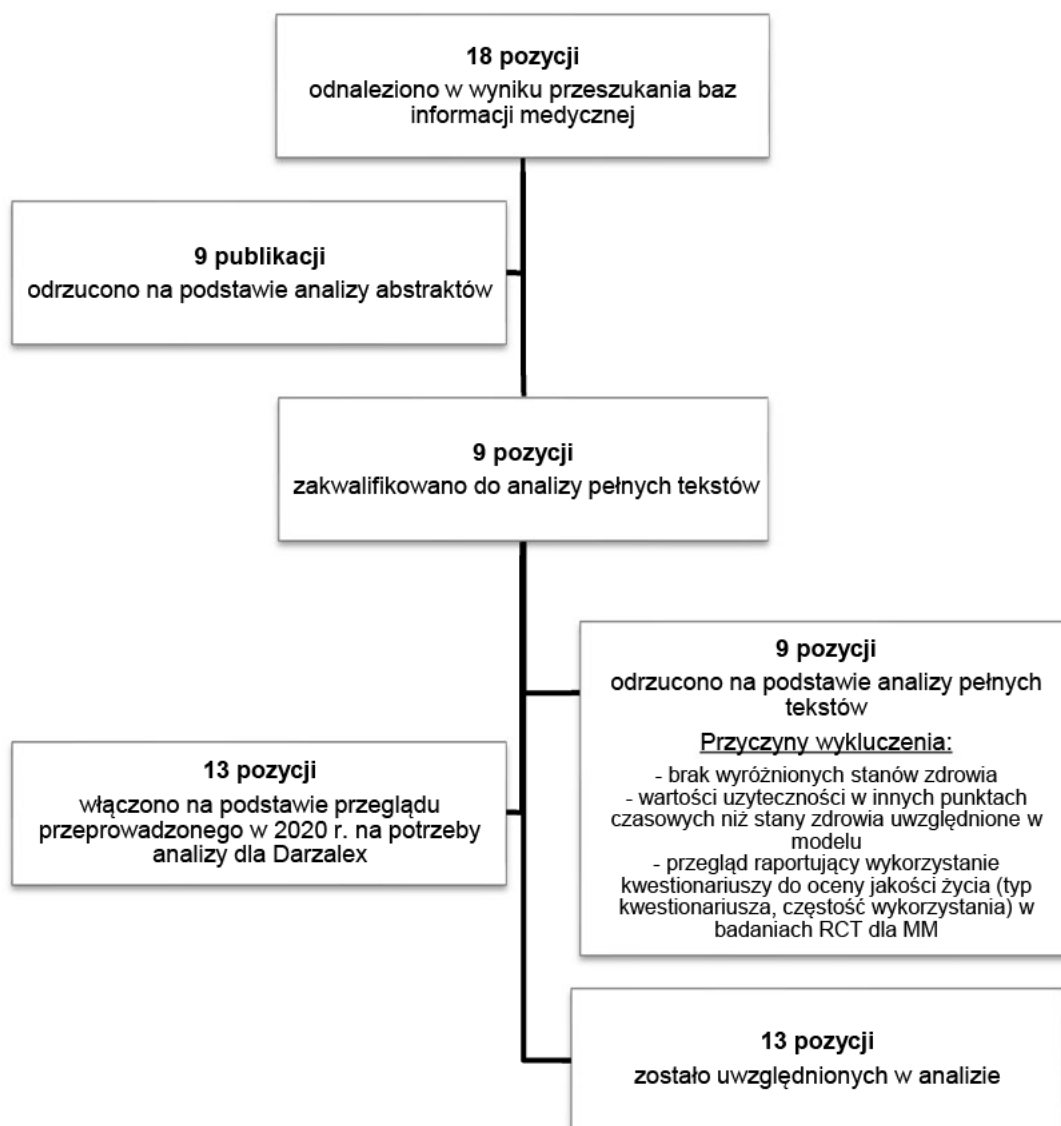
Tabela 71.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących jakości życia pacjentów z MM w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	multiple myeloma	60 417
#2	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	764 704
#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	131 950
#4	#1 AND #2 AND #3	79
#5	#4 Filters: Publication date from 2020/12/18 to 2022/11/23	18
Data przeszukania: 27 stycznia 2023 r.		

W wyniku aktualizacji przeszukania bazy PubMed odnaleziono 18 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 9 prac. Na etapie analizy pełnych tekstów żadna publikacja nie została włączona do analizy. Dodatkowo włączono 13 badań odnalezionych w ramach przeglądu przeprowadzonego w analizie dla leku Darzalex®.

Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku.

Schemat 2.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia



W tabeli poniżej przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w badaniach, które włączono do analizy na podstawie przeglądu przeprowadzonego dla leku Darzalex®.

Tabela 72.
Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeszukania systematycznego dla leku Darzalex®

Publikacja	Metoda pomiaru	Wyróżnione stany zdrowia	Wartości użyteczności
Acaster 2013 [59]	EQ-5D	Chorzy z MM otrzymujący: 1. linię leczenia 2. linię leczenia 3. dalsze linie	N=12: 0,63 (0,26) N=59: 0,67 (0,25) N=122: 0,63 (0,29)

Publikacja	Metoda pomiaru	Wyróżnione stany zdrowia	Wartości użyteczności
Proskorovsky 2014 [60]	EQ-5D	Dorośli chorzy z MM: bez objawów z lekkimi objawami o umiarkowanym przebiegu choroby o ciężkim przebiegu choroby	N=154: 0,7 (0,3) N=17: 0,923 N=48: 0,806 N=50: 0,675 N=39: 0,501
Kvam 2011 [61]	EQ-5D	Średnia zmiana użyteczności w 3-miesięcznej obserwacji, MM – pogorszenie stanu zdrowia MM – poprawa stanu zdrowia	N=49: -0,10 N=79: 0,08
Slovacek 2007 [62]	EQ-5D VAS	Chorzy z MM po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych w wieku: 40-49 50-59 60-69 70-79	N=32: 0,666 N=2: 0,775 N=13: 0,673 N=13: 0,604 N=4: 0,712
Uyl-de Groot 2005 [63]	EQ-5D	Dorośli pacjenci z MM w różnym stadium choroby	N=25: 0,52 (0,33)
Kent 2014 [64]	SF-6D/VR-6D	Dorośli pacjenci z MM (brak szczegółowych danych)	N=192, 0,63 (95%CI: 0,62-0,65)
Ramsenthaler 2016 [65]	EQ-5D Index score/ EQ-5D VAS	Chorzy z nawrotowym MM	N=184, średnia: 0,59 (SD=0,29)
Weisel 2015 [66]	EQ-5D	Chorzy z MM otrzymujący trzecią lub dalsze linie leczenia - w grupie POM + DEX - w grupie DEX	N=302, 0,61 N=153, 0,59
Naik 2017 [67]	EQ-5D	Dorośli pacjenci z MM (brak szczegółowych danych)	N=52, 0,78 (Kanada), 0,79 (Stany Zjednoczone), 0,72 (Wielka Brytania)
Moreau 2019 [68]	EQ-5D Index score/ EQ-5D VAS	Chorzy na MM nawrotowy lub oporny na leczenie (RRMM), wcześniej leczeni 2-3 liniami, leczeni karfilzomibem (Kd): - raz w tygodniu w dawce 70 mg/m ² - dwa razy w tygodniu 27 mg/m ²	N=235, średnia: 0,768 (0,196) N=234, średnia: 0,769 (0,213)
Tay 2019 [69]	EQ-5D	Dorośli pacjenci z MM po 1 autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT): - 30-100 dni po ASCT, którzy nie rozpoczęli żadnego leczenia podtrzymującego - >100 dni po ASCT i otrzymujący dowolną terapię podtrzymującą - >100 dni po ASCT i nieotrzymujący leczenia podtrzymującego	N=84, 0,77 N=141, 0,81 N=78, 0,79
Weisel 2020 [66]	EQ-5D	Chorzy z MM po 1-3 linii leczenia - w grupie POM + BOR + DEX - w grupie DEX	N=240, 0,71 N=209, 0,73
Hatswell 2019 [70]	EQ-5D	Nowo zdiagnozowani Liczba otrzymanych linii leczenia: 1. linia leczenia 2. linia leczenia 3. linia leczenia ≥4. linia leczenia	0,530 0,620 0,590 0,578 0,469

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 nigdzie

opublikowane). Przeszukanie ograniczono do bazy NICE, gdyż stanowi ona obszerny zbiór analiz ekonomicznych, w ramach których dostępne są szczegółowe opisy założeń i parametrów. W wyniku przeszukania bazy NICE odnaleziono 119 rekordów. Odnaleziono trzy analizy, które zostały przeprowadzone dla pacjentów z nawrotowym i opornym MM, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący: TA427 [13], TA658 [14] oraz TA783 [15] będącą aktualizacją analizy TA510.

Tabela 73.
Charakterystyka analiz ekonomicznych raportujących użyteczności stanów zdrowia opublikowanych na stronie NICE i włączonych do analizy

Analiza	Metody pomiaru	Opis analizy	Źródło danych dla użyteczności
TA427 [13]	EQ-5D-3L	Analiza ekonomiczna dla schematu Pd w leczeniu nawrotowego i opornego MM po co najmniej dwóch schematach leczenia, w tym lenalidomidem i bortezomibem	Badanie kliniczne MM-003
TA783 [15]	EQ-5D-5L	Analiza ekonomiczna dla DARA w monoterapii opornego i nawrotowego MM (po zastosowaniu inhibitora proteasomu i leku immunomodulującego)	EAP (ang. <i>Early access programs</i>) wielośrodkowy, otwarty, protokół leczenia wczesnego dostępu DARA u pacjentów z MM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym: inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący lub u których choroba jest podwójnie oporna na inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący)
TA658 [14]	EQ-5D-3L ^a	Analiza ekonomiczna izatuksymabu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego i opornego MM (co najmniej 3 wcześniejsze schematy leczenia obejmujące inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący)	Badanie kliniczne ICARIA-MM (pacjenci z nawrotowym i opornym MM po co najmniej trzech schematach leczenia)

a) W badaniu ICARIA-MM raportowano użyteczności w skali EQ-5D-5L. W ramach analizy ekonomicznej wartości użyteczności docelowo przeliczono na użyteczności w skali EQ-5D-3L z wykorzystaniem brytyjskich norm użyteczności. W tym celu wykorzystano algorytm mapowania odpowiedzi opracowany przez van Hout.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

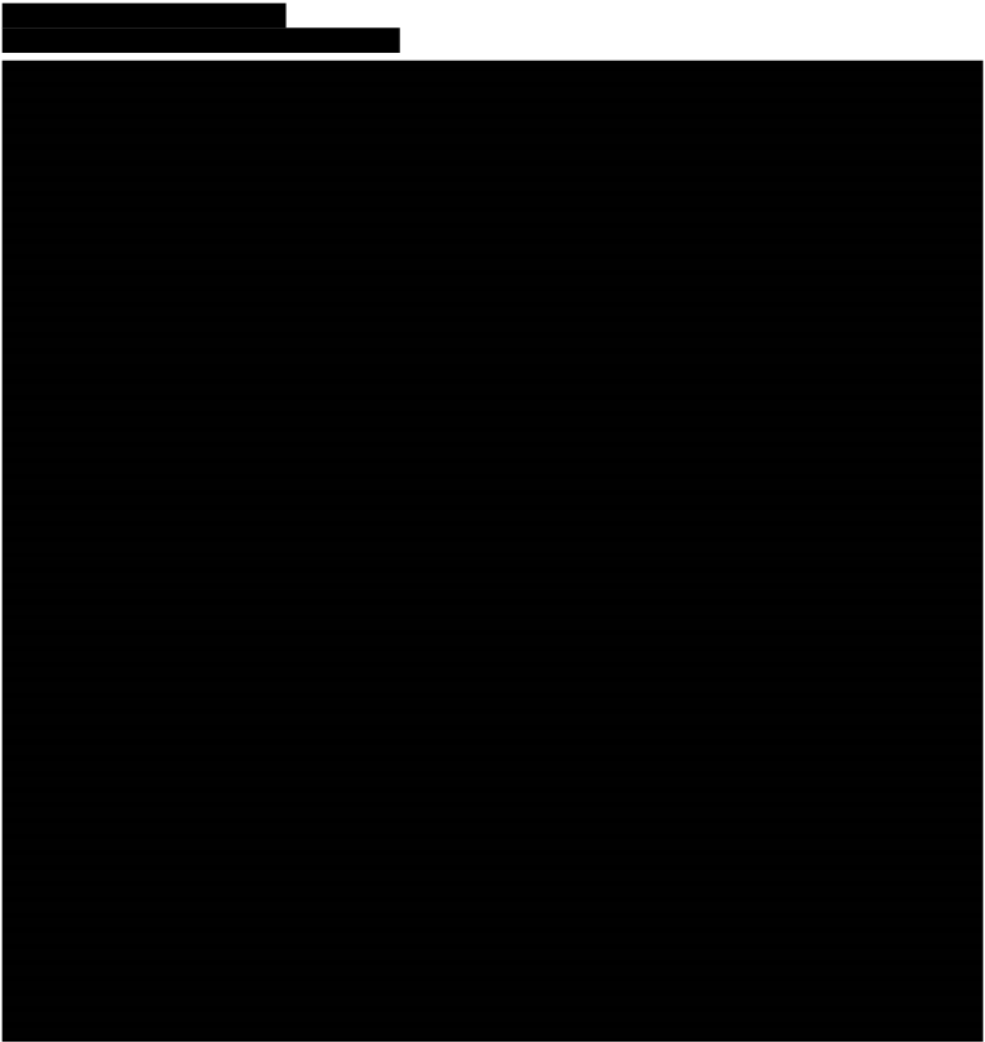
[Redacted content]

[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]	[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]
[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]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

A.3. Wyniki ekonomiczne – perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text block]

[Redacted text block]

A.4. Ceny leków odnalezionych w przetargach i nierefundowanych w analizowanym wskazaniu

Tabela 79.
Ceny leków odnalezionych w przetargach

Substancja	Zamawiający	Data otwarcia ofert	Wartość przetargu (brutto)	Wielkość zamówienia	Średnia cena za jednostkę
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[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]

Substancja	Zamawiający	Data otwarcia ofert	Wartość przetargu (brutto)	Wielkość zamówienia	Średnia cena za jednostkę
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 80.
Ceny leków nierefundowanych w analizowanym wskazaniu

Substancja	Nazwa handlowa	Dawka/skład	Liczba mg	Cena opakowania	Cena za mg
Difenhydramina	Luminastil	Tabletki; 50 mg; 10 tabl.	500	19,89 zł	0,04 zł
Metoklopramid	Metoclopramidum Polpharma	tabletki; 10 mg; 50 tabl.	500	23,90 zł	0,05 zł
Aspiryna	Abrea	tabletki dojelitowe; 75 mg; 90 tabl.	6750	9,80 zł	0,0015 zł
Aspiryna	Acard	tabletki dojelitowe; 75 mg; 120 tabl.	9000	19,31 zł	0,0021 zł
Aspiryna	Acard	tabletki dojelitowe; 75 mg; 30 tabl.	2250	10,14 zł	0,0045 zł
Aspiryna	Acard	tabletki dojelitowe; 75 mg; 60 tabl.	4500	10,60 zł	0,0024 zł
Aspiryna	Anacard medica protect	tabletki dojelitowe; 75 mg; 60 tabl.	4500	9,50 zł	0,0021 zł
Aspiryna	Aspicont	tabletki dojelitowe; 75 mg; 120 tabl.	9000	8,73 zł	0,0010 zł
Aspiryna	Aspicont	tabletki dojelitowe; 75 mg; 60 tabl.	4500	6,40 zł	0,0014 zł
Aspiryna	Polocard	tabletki dojelitowe; 75 mg; 120 tabl.	9000	26,50 zł	0,0029 zł

Substancja	Nazwa handlowa	Dawka/skład	Liczba mg	Cena opakowania	Cena za mg
Aspiryna	Polocard	tabletki dojelitowe; 75 mg; 30 tabl.	2250	15,50 zł	0,0069 zł
Aspiryna	Polocard	tabletki dojelitowe; 75 mg; 60 tabl.	4500	17,20 zł	0,0038 zł
Paracetamol	Paracetamol Biofarm	tabletki; 500 mg; 10 tabl.	5000	3,41 zł	0,0007 zł
Paracetamol	Paracetamol Biofarm	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	10000	4,39 zł	0,0004 zł
Paracetamol	Paracetamol Biofarm	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	25000	9,98 zł	0,0004 zł
Paracetamol	Paracetamol Filofarm	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	10000	3,99 zł	0,0004 zł
Paracetamol	Paracetamol Filofarm	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	25000	8,29 zł	0,0003 zł
Paracetamol	Paracetamol Biofarm	tabletki powlekane; 1 g; 10 tabl.	10000	8,39 zł	0,0008 zł
Paracetamol	Paracetamol Hasco	tabletki powlekane; 500 mg; 30 tabl.	15000	10,25 zł	0,0007 zł
Paracetamol	Paracetamol DOZ	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	10000	5,99 zł	0,0006 zł
Paracetamol	Paracetamol DOZ	tabletki; 500 mg; 60 tabl.	30000	14,99 zł	0,0005 zł
Paracetamol	Paracetamol Filofarm	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	10000	3,99 zł	0,0004 zł
Paracetamol	Paracetamol Filofarm	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	25000	8,29 zł	0,0003 zł
Paracetamol	Paracetamol Biofarm	tabletki powlekane; 1 g; 10 tabl.	10000	8,39 zł	0,0008 zł
Paracetamol	Paracetamol Hasco	tabletki powlekane; 500 mg; 30 tabl.	15000	10,25 zł	0,0007 zł
Paracetamol	Paracetamol DOZ	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	10000	5,99 zł	0,0006 zł
Paracetamol	Paracetamol DOZ	tabletki; 500 mg; 60 tabl.	30000	14,99 zł	0,0005 zł
Paracetamol	Paracetamol Accord	tabletki; 500 mg; 100 tabl.	50000	12,10 zł	0,0002 zł
Paracetamol	Paracetamol Accord	tabletki; 500 mg; 24 tabl.	12000	5,66 zł	0,0005 zł
Paracetamol	Paracetamol Accord	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	25000	7,89 zł	0,0003 zł
Paracetamol	Paracetamol Aurovitas	tabletki; 500 mg; 10 tabl.	5000	1,81 zł	0,0004 zł
Paracetamol	Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol	tabletki; 500 mg; 10 tabl.	5000	4,95 zł	0,0010 zł
Paracetamol	Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol	tabletki; 500 mg; 20 tabl.	10000	6,50 zł	0,0007 zł

Substancja	Nazwa handlowa	Dawka/skład	Liczba mg	Cena opakowania	Cena za mg
Paracetamol	Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol	tabletki; 500 mg; 50 tabl.	25000	11,00 zł	0,0004 zł

Źródło: [34]