

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



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

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowiślna 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. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Stan aktualny.....	10
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	14
1.4. Założenia analizy.....	14
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	16
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	16
2.2. Forma analizy.....	17
2.3. Perspektywa analizy.....	17
2.4. Horyzont czasowy	17
2.5. Populacja docelowa.....	18
2.6. Udział leków opcji terapeutycznych w populacji docelowej	41
2.7. Zużycie zasobów i dane kliniczne.....	42
2.8. Koszty.....	43
2.9. Analiza wrażliwości.....	45
3. WYNIKI ANALIZY	47
3.1. Populacja docelowa.....	47
3.2. Scenariusz istniejący	47
3.3. Scenariusz nowy	48
3.4. Wydatki inkrementalne	50
3.5. Podsumowanie.....	51
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	53
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	53
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	53
5. PODSUMOWANIE.....	55
6. WNIOSKI	57
7. OGRANICZENIA	58
8. DYSKUSJA	59
9. BIBLIOGRAFIA	61

10. SPIS ELEMENTÓW.....	63
10.1. Spis tabel.....	63
10.2. Spis wykresów.....	65
10.3. Spis rysunków	65
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	66
ANEKS A.	68
A.1. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent.....	68
A.2. Analiza wrażliwości.....	72
A.3. Badanie ankietowe	74

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Autologous Stem Cell Transplantation</i>)
BEND	Bendamustyna
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BOR	Bortezomib
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DARA	Daratumumab
DEX	Deksametazon
DRd	Daratumumab, lenalidomid, deksametazon
DVd	Daratumumab, bortezomib, deksametazon
Elo	Elotuzumab
EloPd	Elotuzumab, pomalidomid, deksametazon
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IKS	Iksazomib
IRd	Iksazomib, lenalidomid, deksametazon
Isa	Izatuksymab
IsaPd	Izatuksymab, pomalidomid, deksametazon
KAR	Karfilzomib
Kd	Karfilzomib, deksametazon

KRd	Karflizomib, lenalidomid, deksametazon
LEN	Lenalidomid
MM	Szpiczak plazmocytowy (<i>Multiple Myeloma</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Pd	Pomalidomid, deksametazon
PL	Program Lekowy
POM	Pomalidomid
PRED	Prednizon
PVd	Pomalidomid, bortezomib, deksametazon
Rd	Lenalidomid, deksametazon
■	■
ST	Standardowa terapia (<i>Standard Treatment</i>)
TAL	Talidomid
TEC	Teklistamab
VTd	Bortezomid, talidomid, deksametazon

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych teklistamabu (Tecvayli®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów 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

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2024 roku. W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej TEC będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego (PL).

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z projektem proponowanego PL jako dorosłych pacjentów z nawrotowym lub 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.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane ze Statystyk NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych daratumumabem w programie B.54, dane z badań klinicznych, dane literaturowe dotyczące odsetków pacjentów rozpoczynających kolejne linie leczenia w ramach terapii MM oraz opinie polskich ekspertów z dziedziny hematologii. Przebieg leczenia określono w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model ekonomiczny. Na podstawie odsetków pacjentów w stanie bez progresji, po progresji i zgon określono zużycie zasobów w niniejszej analizie.

Obliczenia przeprowadzono dla dwóch scenariuszy. W scenariuszu istniejącym założono, że TEC nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Pacjenci będą poddani terapii standardowej (ST, ang. *standard treatment*) opartej na schematach terapii refundowanych w ramach PL B.54 (schematy Pd, PVd, Kd, KRd, IRd, EloPd, DVd, DRd, IsaPd) oraz chemioterapii standardowej (w tym BP). W scenariuszu nowym założono, że TEC będzie finansowany w populacji docelowej w ramach proponowanego PL. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej określono na podstawie opinii ekspertów.

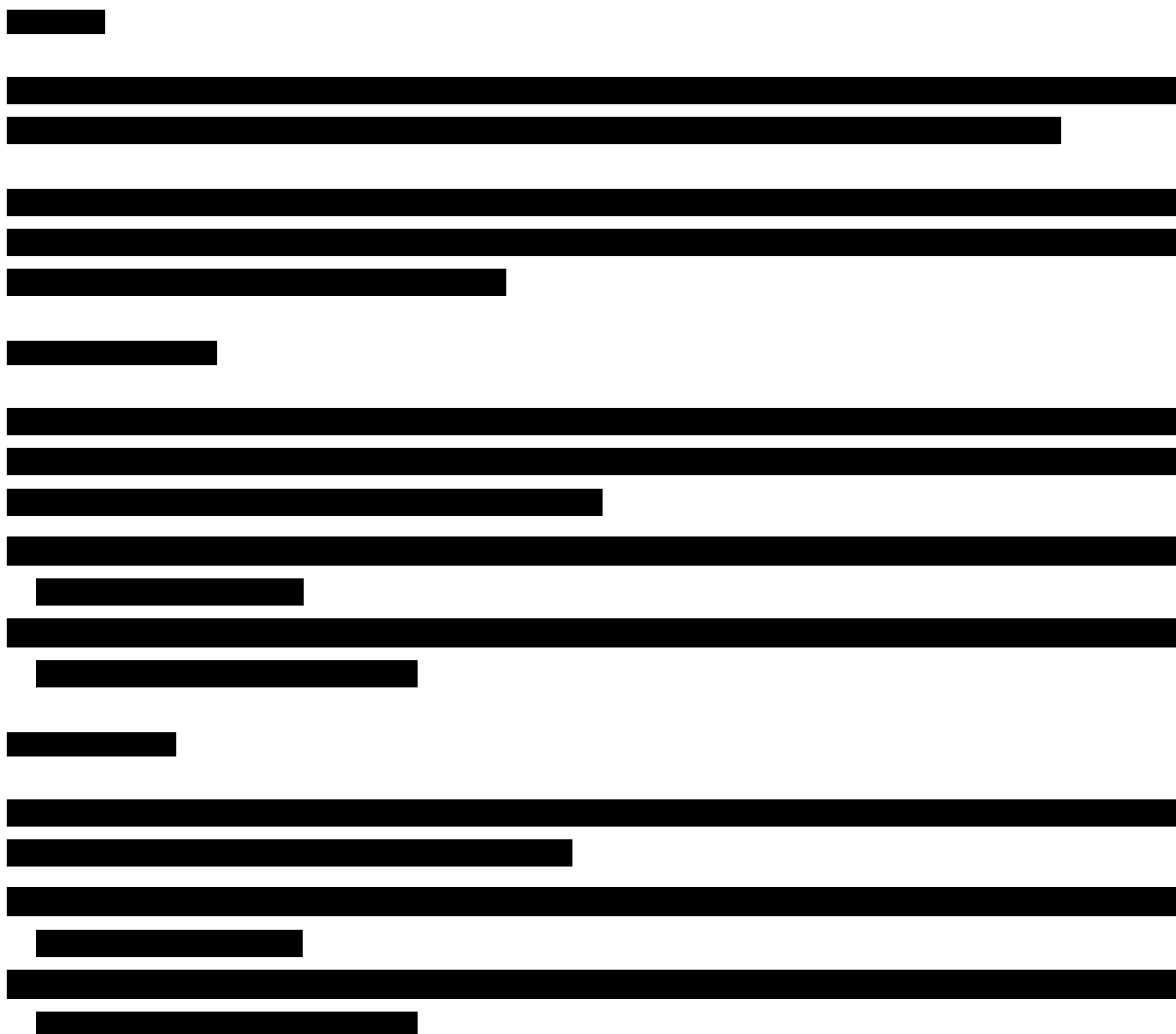
Dane kosztowe określono w oparciu o informacje uzyskane od Zamawiającego (w zakresie ceny TEC) i dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty terapii TEC:

- koszt leku,
- koszt podania,
- koszty terapii standardowej:
 - koszty leków,
 - koszt podania,
- pozostałe koszty:
 - koszt monitorowania,
 - koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
 - koszt kolejnej linii,
 - koszt monitorowania po progresji,
 - koszt opieki terminalnej.

Wyniki dla obu scenariuszy (istniejącego i nowego) przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

Wyniki



[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]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych teklistamabu (Tecvayli®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozowym (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.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy 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. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Zgodnie z danymi z opublikowanej w 2023 roku przez AOTMiT analizy weryfikacyjnej (AWA) dla karfilzomibu (produktu Kyprolis) w programie lekowym B.54 w 2021 roku leczonych było prawie 2,7 tys. pacjentów (Tabela 1) [3]. Zgodnie ze statystykami NFZ w 2022 było to już 3,4 tys. chorych [4].

Tabela 1.

Liczba pacjentów biorących udział w programie lekowym B.54 (dane na podstawie AWA Kyprolis 2023 [3])

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów w programie lekowym B.54	1 662	2 213	2 481	2 692	3 401

Od 2018 roku do końca 2022 roku w ramach programu B.54 najczęściej stosowano lenalidomid. Należy zaznaczyć, że jest to lek wchodzący w skład trzech refundowanych w tym czasie schematów leczenia nawrotowego i opornego MM, natomiast od 1 stycznia 2023 roku lenalidomid refundowany jest w ramach katalogu chemioterapii.

Warto także zwrócić uwagę, że w okresie od 2019 do I połowy 2023 roku wzrastała liczba pacjentów stosujących schemat z daratumumabem (Tabela 2) [4–6].

Tabela 2.

Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.54 oraz leczonych bortezomibem w ramach katalogu chemioterapii [4–6]

Lek/schemat	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023 roku
Lenalidomid (Rd 1L ^a , RVd1L ^a , Rd 2L+, KRd 2L+, IRd 3L+)	1 633	1 950	2032	2 126	2613	ND
Pomalidomid (Pd 3L+, PVd 2-4L, EloPd 3L+)	65 ^b	411	427	381	399	362
Daratumumab (DVTd 1L, DVd, DRd 2L ASCT, 3-4L)	ND ^c	97 ^c	296	403	494	1002
Karfilzomib (KRd 2L+, Kd 2-4L)	ND ^c	59 ^c	157	286 ^c	492	326
Iksazomib (IRd 3L+)	ND ^d	ND ^d	ND ^d	30 ^d	59	74
Elotuzumab (EloPd 3L+)	ND ^e	ND ^e	ND ^e	ND ^e	ND ^e	121
Izatuksymab (IsaPd 3L+)	ND	ND	ND	ND	ND	ND ^f
Bortezomib (w ramach katalogu chemioterapii)*	2 761	2 872	2 839	I poł. 1 775	bd	bd

*Dane dotyczące bortezomibu pochodzą z AWA Darzalex [5]

ND – nie dotyczy; L – linia leczenia

a) Finansowanie leczenia z wykorzystaniem lenalidomidu w 1. linii (schemat VRd i Rd) lub kolejnych liniach (schemat Rd) w ramach PL B.54 obowiązywało do grudnia 2022 roku. Obecnie lenalidomid jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (Załącznik C84.a).

b) Finansowanie leczenia z wykorzystaniem pomalidomidu (schemat Pd) w ramach PL B.54 obowiązuje od listopada 2018 roku, a finansowanie pomalidomidu w ramach schematu PVd od marca 2022 roku.

c) Finansowanie leczenia daratumumabu (schemat DVd) oraz karfilzomibu (schemat KRd) w ramach PL B.54 obowiązuje od lipca 2019 roku.

d) Finansowanie karfilzomibu (Kd) i iksazomibu (IRd) w ramach PL B.54 obowiązuje od maja 2021 roku.

e) Finansowanie elotuzumabu w ramach PL B.54 obowiązuje od stycznia 2023 roku.

f) Finansowanie izatuksymabu

W ramach prac nad analizą, w listopadzie 2022 roku, przeprowadzono badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii. W badaniu ankietowym na bazie ocenianych przez AOTMiT analiz HTA dołączanych do wniosków refundacyjnych zdefiniowano potencjalną sytuację, w której do refundacji włączone zostałyby dotychczas nierefundowane schematy terapeutyczne:

- objęcie refundacją schematu **DVTd** (daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametazon) w **1. linii leczenia pacjentów kwalifikujących się do ASCT**,
- poszerzenie wskazania dla schematu **DVd** oraz objęcie refundacją schematu **DRd** (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) w **2.-4. linii leczenia**,

- objęcie refundacją schematu **IsaPd** (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) w 4. linii leczenia,
- objęcie refundacją schematu **EloPd** (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) w 3. i kolejnych liniach leczenia.

Wyniki przeprowadzonego badania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.3). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach definiowania potencjalnego komparatora dyskutowano o opcjach terapeutycznych refundowanych w Polsce, które potencjalnie zostaną zastąpione przez TEC. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2023 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2024–2025.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z populacji docelowej [REDACTED] osób. Szczegóły obliczeń dostępne są w załączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 3.
Liczebność populacji docelowej w 2023 roku

Parametr	Wartość
Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]

1.2.3. Aktualne roczne wydatki w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2023 roku (Tabela 4). Metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizie.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej analizie wynoszą około [REDACTED]

Tabela 4.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2023 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej:	[REDACTED]
Koszty TEC	[REDACTED]
Koszty leków wchodzących w skład ST	[REDACTED]
Koszty podania ST	[REDACTED]
Pozostałe kategorie kosztowe	[REDACTED]

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Produkt leczniczy Tecvayli® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce i w związku z tym nie ma aktualnie pacjentów leczonych z jego zastosowaniem (w ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych).

1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (zgodnie z określeniem wskazania rejestracyjnego teklistamabu [2]), obejmuje dorosłych pacjentów z nawrotowym lub 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. Populacja rejestracyjna jest zatem zgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku bez ograniczenia do pacjentów z ECOG 0-1 i obecnie wynosi [REDACTED] osoby (por. rozdz. 1.2.2).

Tabela 5.
Liczebność populacji rejestracyjnej

Parametr	Wartość
Liczebność populacji	■

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- podobnej skuteczności” [7].

Ponadto, zgodnie z art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy „dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”. Przewaga TEC nad alternatywnymi opcjami terapeutycznymi (dodatkowy efekt zdrowotny) została wykazana w analizie klinicznej, w szczególności wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenie przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) [8]

TEC nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych. W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji TEC zgodnie z obecną praktyką Ministerstwa Zdrowia utworzona zostanie nowa, odrębna grupa limitowa dla tego leku w ramach części B listy leków refundowanych (programy lekowe).

1.4. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym od 1 stycznia 2024 roku do 31 grudnia 2025 roku.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.
- W scenariuszu istniejącym założono, że TEC nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Pacjenci będą poddani terapii standardowej opartej na schematach terapii stosowanych w ramach PL B.54 oraz chemioterapii.

- W scenariuszu nowym założono, że TEC będzie finansowany w populacji docelowej w ramach proponowanego PL. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej określono na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii.
- Koszty terapii TEC oraz ST określono w oparciu o informacje uzyskane od Zamawiającego (w zakresie ceny TEC) i dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej.
- Przebieg leczenia (w tym przepływ pacjentów między stanem bez progresji, po progresji i zgon) określono w oparciu o model wykorzystany w analizie ekonomicznej.
- Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych daratumumabem oraz danych z badań klinicznych oraz z rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie odnalezionych publikacji.
- Założono, że pacjenci z populacji docelowej będą włączani do leczenia równomiernie w ciągu roku (w równoczesnych grupach w tygodniowych cyklach).

W poniższej tabeli (Tabela 6) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 6.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

Parametr	Wartość liczbową	Referencja	
Oszacowanie populacji docelowej	Pacjenci przerywający leczenie DARA	Tabela 11	Statystyki NFZ [4]
	Podział pacjentów względem linii leczenia	Tabela 19	BIA Darzalex 2021 [9], Raport NFZ Szpiczak plazmocytowy [10]
	Przeływ pacjentów na kolejne linie leczenia	Tabela 22	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej [11–14]
	Stan sprawności ECOG 0-1	Tabela 32	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej [15, 16, 12]
	Wzrost liczby pacjentów spowodowany napływem pacjentów z Ukrainy	██████	Założenie
	Wzrost liczby pacjentów spowodowany zmianami w PL B.54	██████	Opinia ekspertów
	Liczebność populacji docelowej	██████	Prognoza w oparciu o powyższe dane
Udziały opcji terapeutycznych	Scenariusz istniejący	Rozdz. 2.6	Opinia ekspertów
	Scenariusz nowy	Rozdz. 2.6	Opinia ekspertów
Zużycie zasobów / przepływ pacjentów między stanami zdrowia	-	Rozdz. 2.7	Analiza ekonomiczna dla Tecvayli® [17]
Koszty	Koszt TEC	Rozdz. 2.8.1	Dane od Zamawiającego
	Pozostałe koszty	Rozdz. 2.8	Analiza ekonomiczna dla Tecvayli® [17]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla TEC: dorośli pacjenci z nawrotowym lub 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. Na podstawie zidentyfikowanych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, poczynwszy od początku 2024 roku.
3. Na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii określono listę oraz udziały schematów refundowanych w ramach PL B.54 oraz w ramach chemioterapii, wchodzących w skład ST, które potencjalnie będą zastępowane przez TEC.
4. Rozpowszechnienie terapii w przypadku objęcia TEC finansowaniem ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu ustalono, biorąc pod uwagę opinie polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii.
5. Określono koszty związane z leczeniem pacjentów.
6. Uwzględniono dane z modelu ekonomicznego dotyczące przepływu pacjentów między stanami zdrowia.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2024–2025:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania TEC ze środków publicznych,
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu TEC ze środków publicznych.
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą. W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0

(np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel®, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [18], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są koszty deksametazonu i prednizonu stosowanych w ramach ST oraz w schematach kolejnych linii. 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. W części głównej analizy przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego, zaś wyniki z perspektywy NFZ + pacjent przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1).

2.4. Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że TEC będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2024 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [19] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [7], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub 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.

Do leczenia TEC zgodnie z zapisami projektu programu lekowego kwalifikować się będą pacjenci w wieku 18 lat i powyżej, którzy spełniają łącznie następujące warunki:

- przebyte co najmniej trzy poprzedzające protokoły (linie) leczenia,
- przebyte wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anti-CD38,
- wystąpienie progresji choroby w trakcie ostatniego protokołu (linii) leczenia,
- stan sprawności ECOG 0-1,
- bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).

Podczas szacowania liczebności populacji docelowej uwzględniono konieczność zastosowania co najmniej trzech linii leczenia oraz stan sprawności ECOG 0-1. Ponadto zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego, aby możliwe było zastosowanie TEC, pacjent musi zastosować schemat leczenia, w skład którego wchodzi następujące klasy leków:

- inhibitor proteasomu (bortezomib/karfilzomib/iksazomib),
- lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid, pomalidomid),
- przeciwciało anti-CD38 (daratumumab, izatuksymab).

Pozostałe kryteria włączenia cechują się wyższym stopniem szczegółowości, w konsekwencji brak jest danych pozwalających na ich uwzględnienie. Niemniej jednak nie wydaje się, aby kryteria te stanowiły istotne zawężenie liczebności populacji, a ich pominięcie stanowi podejście konserwatywne. Ponadto kryteria te w sposób pośredni są uwzględnione przy określeniu udziałów TEC i alternatywnych opcji (rozdz. 2.6).

Do stycznia 2023 roku jedynym finansowanym przeciwciałem anti-CD38 w terapii nawrotowego i/lub opornego MM był daratumumab (DARA) stosowany w schemacie DVd. Do leczenia wyżej wymienionym schematem kwalifikowani byli pacjenci z nawrotowym i/lub opornym MM, u których:

- zastosowano jedną linię leczenia obejmującą BOR oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie BOR zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystąpienia polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia lub
- zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące BOR i LEN.

W związku z powyższym, zastosowanie przez pacjenta schematu DVd w 3. lub 4. linii leczenia jednoznaczne było ze spełnieniem kryteriów kwalifikacji do leczenia TEC w zakresie zastosowanych uprzednio terapii. Pacjenci, którzy zastosowali schemat DVd w 2. linii zobligowani byli do zastosowania dodatkowego schematu leczenia, aby spełnić kryterium zastosowania co najmniej trzech linii leczenia. Ponadto, wszyscy pacjenci stosujący schemat DVd w 2. linii musieli w 1. linii zastosować BOR, zatem w celu spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia TEC konieczne jest dodatkowo zastosowanie leku immunomodulującego. Część pacjentów stosuje w 1. linii schematy z talidomidem lub lenalidomidem jako przedstawicielami leków immunomodulujących (IMiD) – wówczas kryterium zastosowania leczenia immunomodulującego jest spełnione i w celu spełnienia kryteriów kwalifikacji do TEC wystarczy zastosowanie dowolnego schematu w 3. linii leczenia. Jednocześnie istnieje grupa pacjentów, którzy zastosowali schemat DVd w 2. linii leczenia, u których schemat leczenia 1. linii nie obejmował IMiD. Pacjenci ci po zastosowaniu schematu DVd w 2. linii muszą zostać przeleczeni dodatkowo schematem zawierającym lek immunomodulujący i następnie, w przypadku spełnienia pozostałych kryteriów kwalifikacji do programu, mogą zostać włączeni do leczenia TEC.

W świetle powyższych spostrzeżeń punktem wyjścia do oszacowania liczebności populacji była liczba pacjentów leczonych schematem DVd w programie B.54. Następnie niezbędne było przeanalizowanie przepływu pacjentów na kolejne linie po przerwaniu leczenia DARA. W zakresie stosowania IMiD w 1. linii leczenia, w rozważanej ścieżce pacjentów uwzględniono jedynie stosowanie TAL, pominięto natomiast stosowanie LEN na tym etapie leczenia. Biorąc pod uwagę, że analizowane dane historyczne dot. terapii DARA obejmują okres do końca 2022 r., a LEN w 1. linii leczenia dostępny jest od marca 2022 r., ewentualna liczba pacjentów stosujących LEN w 1. linii terapii, a następnie stosujących DARA w 2. linii i przerywających tę terapię w 2022 r. jest niewielka (ze względu na krótkie okienko czasowe wynoszące 10 miesięcy mało prawdopodobne jest przejście w takim okresie przez 2 linie leczenia obejmujące zarówno LEN jak i DARA). W związku z powyższym oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w następujących krokach:

1. Oszacowano prognozowaną liczbę pacjentów przerywających leczenie DARA w latach 2023-2025.
2. Pacjentów przerywających leczenie DARA i potencjalnie kwalifikujących się do leczenia TEC podzielono na 4 grupy:
 - a. pacjenci stosujący schemat DVd w 2. linii, u których wcześniej zastosowano TAL w 1. linii,
 - b. pacjenci stosujący schemat DVd w 2. linii, u których wcześniej nie zastosowano TAL w 1. linii,
 - c. pacjenci stosujący schemat DVd w 3. linii,
 - d. pacjenci stosujący schemat DVd w 4. linii.
3. Określono odsetki pacjentów leczonych schematem DVd według linii leczenia.
4. Określono odsetek osób żyjących wśród przerywających leczenie DVd.
5. Określono prawdopodobieństwo kontynuowania leczenia w kolejnej linii po przerwaniu leczenia DVd.
6. Określono odsetki pacjentów przechodzących do kolejnych linii leczenia.
7. Określono odsetek pacjentów ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1.

Poniżej w sposób graficzny przedstawiono podział pacjentów na opisane wyżej grupy w celu zobrazowania ścieżek ich przepływu i miejsca potencjalnego włączenia do leczenia TEC.



W celu oszacowania liczebności populacji pacjentów w Polsce spełniających powyższe kryteria przeprowadzono przeszukanie polskich źródeł danych dotyczących MM. Przeszukano strony internetowe AOTMiT [20], NFZ (Zdrowe dane) [21] oraz Statystyki NFZ [4]. Dodatkowo wykonano niesystematyczne przeszukanie sieci Internet.

W analizie uwzględniono następujące źródła danych do wyznaczenia liczby pacjentów z MM kwalifikujących się do leczenia TEC:

- dane pochodzące ze Statystyk NFZ [4] dotyczące liczby pacjentów w PL B.54 leczonych DARA,
- dane NFZ przedstawione w raporcie *Szpiczak plazmocytoowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego* [10] dotyczące schematów chemioterapii wykorzystywanych jako pierwszy schemat leczenia rozpoznanych pacjentów,
- analizę wpływu na budżet dla leku Darzalex® (BIA Darzalex 2021 [9]),
- badanie CASTOR dla DARA w schemacie DVd [22],
- badania z rzeczywistej praktyki klinicznej dla MM [11–14].

Sytuacja refundacyjna w szpiczaku mnogim zmieniła się wraz z 1 stycznia 2023 roku, od kiedy zaczął obowiązywać zmodyfikowany program leczenia tej jednostki chorobowej. Zmiany wprowadzone w 2023 roku dotyczą poszerzenia wskazań refundacyjnych dla obecnie dostępnych terapii oraz dodania do programu nowych schematów, tj.:

- objęcie refundacją schematu DVTd (daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametazon) w 1. linii leczenia pacjentów kwalifikujących się do ASCT,
- poszerzenie wskazania dla schematu DVd oraz objęcie refundacją schematu DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) w 2.-4. linii leczenia,
- objęcie refundacją schematu EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) w 3. i kolejnych liniach leczenia,
- objęcie refundacją schematu IsaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) w 3. i kolejnych liniach leczenia.

Ze względu na fakt, iż modyfikacje sytuacji refundacyjnej obejmują wiele czynników, nie sposób w sposób wiarygodny przewidzieć, w jaki sposób poszczególne zmiany wpłyną na oszacowaną liczebność populacji docelowej. W konsekwencji zmianę liczebności populacji docelowej spowodowaną zmianą sytuacji refundacyjnej określono w oparciu o wartość procentową odniesioną do wartości wyznaczonych na podstawie lat wcześniejszych (do 2022 roku włącznie), przy uwzględnieniu procentowej zmiany określonej na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii.

W kolejnych rozdziałach opisano etapy oszacowania liczebności populacji docelowej.

2.5.1. Liczba pacjentów przerywających leczenie DARA

2.5.1.1. ŚREDNI MIESIĘCZNY ODSETEK PACJENTÓW PRZERYWAJĄCYCH LECZENIA DARA

Na podstawie danych historycznych pochodzących ze Statystyk NFZ dotyczących skumulowanej liczby pacjentów przyjmujących DARA w ramach programu lekowego B.54 w odpowiednich przedziałach czasowych w okresie od 07.2019 do 12.2022 oraz na podstawie liczby pacjentów w PL

stosujących DARA w poszczególnych miesiącach, określono średni miesięczny odsetek pacjentów przerywających leczenia DARA. Dokładne dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Odsetek pacjentów przerywających leczenie DARA

Region	Q1	Q2	Q3	Q4	Średnia
Region 1	1	1	1	1	1
Region 2	1	1	1	1	1
Region 3	1	1	1	1	1
Region 4	1	1	1	1	1
Region 5	1	1	1	1	1
Region 6	1	1	1	1	1
Region 7	1	1	1	1	1
Region 8	1	1	1	1	1
Region 9	1	1	1	1	1
Region 10	1	1	1	1	1
Region 11	1	1	1	1	1
Region 12	1	1	1	1	1
Region 13	1	1	1	1	1
Region 14	1	1	1	1	1
Region 15	1	1	1	1	1
Region 16	1	1	1	1	1
Region 17	1	1	1	1	1
Region 18	1	1	1	1	1
Region 19	1	1	1	1	1
Region 20	1	1	1	1	1
Region 21	1	1	1	1	1
Region 22	1	1	1	1	1
Region 23	1	1	1	1	1
Region 24	1	1	1	1	1
Region 25	1	1	1	1	1
Region 26	1	1	1	1	1
Region 27	1	1	1	1	1
Region 28	1	1	1	1	1
Region 29	1	1	1	1	1
Region 30	1	1	1	1	1
Region 31	1	1	1	1	1
Region 32	1	1	1	1	1
Region 33	1	1	1	1	1
Region 34	1	1	1	1	1
Region 35	1	1	1	1	1
Region 36	1	1	1	1	1
Region 37	1	1	1	1	1
Region 38	1	1	1	1	1
Region 39	1	1	1	1	1
Region 40	1	1	1	1	1
Region 41	1	1	1	1	1
Region 42	1	1	1	1	1
Region 43	1	1	1	1	1
Region 44	1	1	1	1	1
Region 45	1	1	1	1	1
Region 46	1	1	1	1	1
Region 47	1	1	1	1	1
Region 48	1	1	1	1	1
Region 49	1	1	1	1	1
Region 50	1	1	1	1	1
Region 51	1	1	1	1	1
Region 52	1	1	1	1	1
Region 53	1	1	1	1	1
Region 54	1	1	1	1	1
Region 55	1	1	1	1	1
Region 56	1	1	1	1	1
Region 57	1	1	1	1	1
Region 58	1	1	1	1	1
Region 59	1	1	1	1	1
Region 60	1	1	1	1	1
Region 61	1	1	1	1	1
Region 62	1	1	1	1	1
Region 63	1	1	1	1	1
Region 64	1	1	1	1	1
Region 65	1	1	1	1	1
Region 66	1	1	1	1	1
Region 67	1	1	1	1	1
Region 68	1	1	1	1	1
Region 69	1	1	1	1	1
Region 70	1	1	1	1	1
Region 71	1	1	1	1	1
Region 72	1	1	1	1	1
Region 73	1	1	1	1	1
Region 74	1	1	1	1	1
Region 75	1	1	1	1	1
Region 76	1	1	1	1	1
Region 77	1	1	1	1	1
Region 78	1	1	1	1	1
Region 79	1	1	1	1	1
Region 80	1	1	1	1	1
Region 81	1	1	1	1	1
Region 82	1	1	1	1	1
Region 83	1	1	1	1	1
Region 84	1	1	1	1	1
Region 85	1	1	1	1	1
Region 86	1	1	1	1	1
Region 87	1	1	1	1	1
Region 88	1	1	1	1	1
Region 89	1	1	1	1	1
Region 90	1	1	1	1	1
Region 91	1	1	1	1	1
Region 92	1	1	1	1	1
Region 93	1	1	1	1	1
Region 94	1	1	1	1	1
Region 95	1	1	1	1	1
Region 96	1	1	1	1	1
Region 97	1	1	1	1	1
Region 98	1	1	1	1	1
Region 99	1	1	1	1	1
Region 100	1	1	1	1	1

aktualny okres, dla którego dostępne są dane). Zgodnie z tymi danymi, średnio w miesiącu leczenie DARA rozpoczyna [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.5.1.3. PACJENCI PRZERYWAJĄCY LECZENIE DARA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tabela 10.
Średnia miesięczna liczba przerywających leczenie DARA w latach 2024-2025

[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]

Tabela 11.
Liczba przerywających leczenie DARA w latach 2024-2025

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

2.5.2. Podział pacjentów względem linii leczenia

W kolejnym kroku wyznaczono stosowne odsetki pozwalające na podzielenie populacji pacjentów przerywających leczenie DVd względem linii leczenia, w której zastosowano ten schemat oraz względem spełnienia kryterium stosowania leczenia immunomodulującego przed schematem DVd.

2.5.2.1. PACJENCI STOSUJĄCY SCHEMAT DVD W 2. LINII

Leczenie DARA (w schemacie DVd) w 2. linii możliwe jest wśród pacjentów, u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą BOR oraz przeszczepienie komórek macierzystych. W terapii MM stosuje się zróżnicowane schematy chemioterapii zawierające BOR, wśród nich schemat z TAL (lek immunomodulujący, schemat VTd – BOR + TAL + deksametazon). Zastosowanie schematu VTd w 1. linii, a następnie schematu DVd w 2. linii jednoznaczne jest ze spełnieniem części kryteriów

włączenia do leczenia TEC (dot. leczenia trzema klasami leków). Jeżeli jednak u pacjenta nie zastosuje się schematu chemioterapii zawierającej TAL w ramach pierwszej linii leczenia, to w celu spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia TEC niezbędne jest zastosowanie dodatkowego schematu zawierającego lek immunomodulujący w jednej z kolejnych linii leczenia. W związku z powyższym niezbędne było wyznaczenie następujących odsetków:

- odsetek pacjentów stosujących schemat DVd w 2. linii leczenia wśród wszystkich pacjentów leczonych DVd,
- odsetek pacjentów, u których w pierwszej linii zastosowano chemioterapię zawierającą TAL wśród pacjentów stosujących w pierwszej linii BOR.

[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 text block]

W następnej kolejności określono, jaki odsetek spośród pacjentów stosujących schemat DVd w 2. linii wcześniej stosował TAL. W tym celu wykorzystano raport *Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego*, na podstawie którego oszacowano udział schematu chemioterapii zawierającej TAL wśród wszystkich schematów z BOR wykorzystywanych jako pierwszy

schemat leczenia (zastosowanie schematu z BOR w pierwszej linii jest jednym z kryteriów kwalifikacji do leczenia DVd w 2. linii). Liczbę pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14). Następnie wybrano tylko te schematy chemioterapii, które zawierają BOR (pogrubiona czcionka) i przeskalowano odsetki im odpowiadające (Tabela 15). W przypadku części pacjentów zastosowano schematy sklasyfikowane jako „pozostałe”, a zatem mogły one zawierać również BOR i/lub TAL. Niemniej jednak ze względu na brak możliwości określenia szczegółowo składu tych schematów zostały one pominięte w obliczeniach.

Tabela 14.
Schematy chemioterapii wykorzystywane jako pierwszy schemat leczenia pacjentów z MM – raport NFZ

Schemat	Liczba pacjentów (łącznie), dla których dany schemat był pierwszym schematem leczenia
VTd	435 (28%)
VCd	252 (16%)
CTd	200 (13%)
MPV	173 (11%)
Vd	165 (11%)
MPT	93 (6%)
Pozostałe	210 (14%)

VTd – BOR, TAL, deksametazon, VCd – BOR, cyklofosfamid, deksametazon, CTd – cyklofosfamid, TAL, deksametazon, MPV – BOR, melfalan, prednisolon, Vd – BOR, deksametazon, MPT – melfalan, TAL, prednisolon

Tabela 15.
Schematy chemioterapii zawierające BOR wykorzystywane jako pierwszy schemat leczenia pacjentów z MM

Schemat	Odsetek schematów chemioterapii zawierającej BOR	
	Wartości z raportu	Wartości przeskalowane
VTd	28%	42%
VCd	16%	24%
MPV	11%	17%
Vd	11%	17%
Łącznie	66%	100%

Zgodnie z powyższymi danymi określono udział pacjentów, u których zastosowanym schematem chemioterapii był VTd, zawierający BOR i TAL. Odsetek dla tej grupy pacjentów wyniósł 42%. Z kolei odsetek pacjentów, u których nie zastosowano schematu VTd, wyniósł 58% (Tabela 16).

Tabela 16.
Udział schematu chemioterapii zawierającego BOR i TAL

Parametr	Wartość
Udział schematu VTd	42%
Udział pozostałych schematów z BOR	58%

Parametr	Odsetek	Liczba pacjentów	
		2024	2025
Pacjenci po DVd w 4. linii	■	■	■

Przyjęte odsetki wyznaczające podział populacji pacjentów przerywających leczenie DARA względem linii leczenia odnoszą się do liczby pacjentów leczonych DVd, nie zaś do liczby przerywających leczenie tym schematem. Biorąc pod uwagę, że czas trwania leczenia schematem DVd w ramach 3-4. linii jest krótszy niż w ramach 2. linii [23], faktyczne odsetki odnoszące się do liczby przerywających terapię mogą być nieco inne (wyższy udział 3. i 4. linii w stosunku do 2. linii). Niemniej jednak brak jest danych pozwalających na określenie podziału pacjentów w odniesieniu do liczby pacjentów przerywających leczenie.

2.5.3. Przepływ pacjentów na kolejne linie leczenia

Jak wspomniano we wprowadzeniu, w niniejszej analizie wyodrębniono 4 grupy pacjentów:

- pacjenci stosujący schemat DVd w 2. linii, u których wcześniej zastosowano TAL w 1. linii,
- pacjenci stosujący schemat DVd w 2. linii, u których wcześniej nie zastosowano TAL w 1. linii,
- pacjenci stosujący schemat DVd w 3. linii,
- pacjenci stosujący schemat DVd w 4. linii.

Zgodnie z powyższym podziałem kolejnym krokiem jest analiza przepływu pacjentów na kolejne linie leczenia po przerwaniu leczenia DARA. W związku z tym, niezbędne było określenie parametrów potrzebnych do oszacowania liczby pacjentów przechodzących na kolejne linie leczenia. Wśród tych parametrów wyróżniono:

- odsetek pacjentów, u których powodem przerwania leczenia DVd jest zgon – dane pozyskano z badania randomizowanego dla DARA w schemacie DVd – CASTOR,
- prawdopodobieństwo kontynuowania leczenia w kolejnej linii po przerwaniu leczenia schematem DVd – dane z badania CASTOR,
- prawdopodobieństwo kontynuowania leczenia w kolejnych liniach – dane zagraniczne pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej,
- odsetki pacjentów stosujących schemat leczenia zawierający LEN (Rd lub KRd) po zastosowaniu DVd w 2. linii leczenia – opinie ekspertów przedstawione w analizie BIA Darzalex 2021.

2.5.3.1. ODSETEK PACJENTÓW, U KTÓRYCH POWODEM PRZERWANIA LECZENIA DVd JEST ZGON



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

2.5.3.2. PRAWDOPODOBIENSTWO KONTYNUOWANIA LECZENIA W KOLEJNEJ LINII PO PRZERWANIU LECZENIA DVD

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

Tabela 21.

Prawdopodobieństwo kontynuowania leczenia w kolejnej linii po przerwaniu leczenia schematem DVD

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

2.5.3.3. PRAWDOPODOBIENSTWO KONTYNUOWANIA LECZENIA W KOLEJNYCH LINIACH

Informacje dotyczące przechodzenia pacjentów na kolejne linie leczenia odnaleziono w publikacjach Yong 2016 [11], Coriu 2018 [13], Hájek 2018 [12] oraz Bruno 2020 [14].

Badanie Yong 2016 przeprowadzono w celu określenia ścieżek leczenia pacjentów z MM w 7 państwach Europy Zachodniej. Badanie miało charakter obserwacyjny i zostało przeprowadzone w 2014 roku wśród 435 hematologów, onkohematologów, onkologów oraz internistów zajmujących się leczeniem pacjentów w Belgii, Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii, którzy dostarczyli dokumentację medyczną 4997 pacjentów.

W publikacji Coriu 2018 przedstawiono wyniki analogicznego badania obserwacyjnego dotyczącego praktyki klinicznej w 6 państwach Europy Środkowo-Wschodniej (Bułgarii, Chorwacji, Czechach, Polsce, Rumunii i Słowacji) i przeprowadzonego między kwietniem 2015 a czerwcem 2016. Badanie przeprowadzono w formie badania przekrojowego oraz retrospektywnego longitudinalnego. W badaniu przekrojowym udział wzięło 39 lekarzy, którzy raportowali dane dotyczące leczenia 522 pacjentów, zaś w badaniu podłużnym było to odpowiednio 35 lekarzy i 277 pacjentów.

W publikacji Hájek 2018 przedstawiono wyniki analizy dokumentacji medycznej 2446 czeskich pacjentów leczonych z powodu MM. Analizowane dane pochodzą z rejestru RMG (ang. *Registry of*

Monoclonal Gammopathies) gromadzącego długookresowe dane dotyczące pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, który jest jednym z największych rejestrów tego typu w Europie. W ramach omawianej publikacji przedstawiono wyniki dotyczące dorosłych pacjentów zdiagnozowanych między majem 2007 roku a czerwcem 2014 roku. Informacje dotyczące charakterystyki pacjentów i choroby, zastosowanego leczenia, jego wyników i występowania zdarzeń niepożądanych zbierano od momentu diagnozy do śmierci, utraty z obserwacji w badaniu lub do czerwca 2015 roku (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).

Celem publikacji Bruno 2020 było zaprezentowanie wyników retrospektywnej dwu-etapowej analizy bazy danych medycznych ION (ang. *International Oncology Network*), która stanowi źródło danych ponad 650 tys. pacjentów raportowanych przez 350 współpracujących świadczeniodawców z USA. W ramach pierwszej fazy badania analizie poddano wyłącznie elektroniczne rekordy pacjentów (ang. *electronic medical record*, EMR). W drugiej fazie badania wyszczególniono subpopulację pacjentów, dla których możliwa była również szczegółowa analiza dokumentacji medycznej. W pierwszej fazie badania z bazy ION EMR wyodrębniono 1601 rekordów dorosłych pacjentów z rozpoznaniem MM, którzy rozpoczęli leczenie 1. linii między 1 stycznia 2011 a 31 maja 2017 i otrzymali co najmniej 2 linie leczenia. Następnie w drugiej fazie badania spośród wspomnianych 1601 pacjentów przeanalizowano szczegółowo ścieżki leczenia 456 z nich. Spośród 456 pacjentów, którzy otrzymali 2. linię leczenia 40% rozpoczęło 3. linię, wśród nich u 41% zastosowano 4. linię leczenia, zaś 5. i 6. linię otrzymało odpowiednio 39% oraz 45% pacjentów.

Tabela 22.

Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podstawie zagranicznych rejestrów

a) W oszacowaniu średniego odsetka przechodzenia z 4. na 5. linię leczenia, nie uwzględniono danych z publikacji Yong 2016 ze względu na wartość znacznie odstającą od danych z innych publikacji.

Analogiczne podejście zastosowano w analizie BIA Darzalex® 2021, w której otrzymane odsetki dla 1.-4. linii zostały zwalidowane oraz zaakceptowane przez ekspertów klinicznych.

**2.5.3.4. ODSETKI PACJENTÓW STOSUJĄCYCH SCHEMAT LECZENIA ZAWIERAJĄCY LEN
PO ZASTOSOWANIU DVD W 2. LINII LECZENIA**

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

2.5.3.5. PODSUMOWANIE PRZYJĘTYCH PARAMETRÓW

W poniższej tabeli przedstawiono parametry niezbędne do oszacowania populacji docelowej niniejszej analizy.

Tabela 25.
Parametry niezbędne do oszacowania populacji docelowej

[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]

2.5.4. Oszacowanie liczby pacjentów w liniach 4+ leczonych uprzednio 3 klasami leków

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono oszacowanie populacji docelowej dla określonych grup pacjentów.

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

2.5.5. Stan sprawności ECOG

Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego, aby pacjent mógł zostać włączony do leczenia lekiem Tecvayli®, musi wykazać stan sprawności 0-1 w skali ECOG. W związku z powyższym przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie sieci Internet w celu zidentyfikowania źródeł, które dostarczyłyby danych o odsetku pacjentów, którzy spełniają wspomniane kryterium. Odnaleziono trzy badania Despiegel 2018 [15], Hajek 2018 [12] oraz Engelhardt 2020 [16].

Badanie Hajek 2018 zostało scharakteryzowane w rozdz. 2.5.3.3. Odsetek pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1 w tym badaniu wyniósł 72,1% wśród pacjentów leczonych w 4.linii.

Publikacja Despiegel 2018 to badanie obserwacyjne wieloośrodkowe, które obejmowało pacjentów w wieku 18 lat i powyżej z objawowym MM. Badanie miało na celu ocenę jakości życia zależnej od zdrowia za pomocą kwestionariusza *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30). Do badania włączono 445 pacjentów, z czego 402 (90%) wypełniło kwestionariusz. Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu wskazuje, że 20% pacjentów, tj. 88 osób było w 4. lub wyższej linii leczenia. Spośród tych pacjentów 56,8% osób miało status ECOG 0-1.

Publikacja Engelhardt 2020 to badanie obserwacyjne wieloośrodkowe, które obejmowało pacjentów otrzymujących od jednej do powyżej czterech linii leczenia MM. W badaniu tym oceniano jakość życia zależną od zdrowia pacjentów. W badaniu wzięło udział 490 pacjentów z 40 ośrodków. Wśród pacjentów, którzy przyjęli 4+ linii leczenia, odsetek osób ze statusem sprawności ECOG 0-1 wyniósł 54,6%.

W poniższej tabeli zestawiono dane raportowane w odnalezionych publikacjach.

Tabela 31.
Stan sprawności ECOG 0-1 - dane odnalezione w badaniach

Parametr	Stan sprawności ECOG 0-1	Liczba pacjentów w liniach 4+
Hajek 2018	72,1%	136 ^a
Despiegel 2018	56,8%	88 ^b
Englhard 2020	54,6%	97 ^c

Wykorzystując zidentyfikowane dane obliczono średni ważony odsetek pacjentów ze statusem ECOG 0-1. Otrzymałą wartość przedstawiono w tabeli poniżej i wykorzystano w ramach analizy.

Tabela 32.
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1

Parametr	Średnia ważona
Stan sprawności ECOG 0-1	63%
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

2.5.7. Wzrost liczebności populacji docelowej wynikający ze zmian w programie lekowym B.54

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. [26] program lekowy B.54 został zmieniony tj. poszerzono wskazania refundacyjne dla obecnie dostępnych terapii oraz dodano do programu nowe schematy:

- objęto refundacją schemat DVTd (daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametazon) w 1. linii leczenia pacjentów kwalifikujących się do ASCT,
- poszerzono wskazanie dla schematu DVd oraz objęto refundacją schemat DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) w 2.-4. linii leczenia,
- objęto refundacją schemat EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) w 3. i kolejnych liniach leczenia.

Ponadto zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. [27] refundacją objęto schemat IsaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) w 3. i kolejnych liniach leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

2.5.8. Podsumowanie

[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]

Schemat leczenia	Analiza wrażliwości	
	Scenariusz B1	Scenariusz B2
[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]

Tabela 38. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych, liczba pacjentów – scenariusz nowy

Wariant	Parametr	1. rok analizy	2. rok analizy
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.7. Zużycie zasobów i dane kliniczne

Przebieg leczenia określono w oparciu o model wykorzystany w analizie ekonomicznej. Na podstawie odsetków pacjentów w stanie bez progresji, po progresji i zgon określono zużycie zasobów

w niniejszej analizie. Na potrzeby niniejszej analizy zaczerpnięto stosowne odsetki pacjentów wprost z analizy ekonomicznej zgodnie z przyjętymi w niej założeniami, w szczególności odnośnie kształtu krzywych przeżycia. Biorąc pod uwagę niewielkie różnice w przebiegu krzywych w przyjętym horyzoncie czasowym analizy (2 lata) oraz ich minimalny wpływ na inkrementalne różnice w kosztach, można wnioskować, że dobór krzywych ma pomijalny wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet i w konsekwencji odstąpiono od testowania krzywych w ramach analizy wrażliwości.

2.8. Koszty

2.8.1. Koszt TEC

[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]

2.8.2. Koszty ST

Koszty ST przyjęto zgodnie z oszacowaniem przeprowadzonym w analizie ekonomicznej [17]. Dawkowanie leków wchodzących w skład ST różni się w poszczególnych tygodniach w różnych schematach, co wpływa na zróżnicowanie średniego kosztu ST w kolejnych tygodniach. Na potrzeby niniejszej analizy, koszty ST w poszczególnych cyklach zaczerpnięto wprost z modelu ekonomicznego, gdzie podczas ich wyliczania uwzględniono dawkowanie oraz udziały poszczególnych substancji.

W poniższej tabeli przedstawiono jednostkowe koszty leków wchodzących w skład ST (Tabela 40). Uśrednione koszty ST w poszczególnych cyklach dostępne są w pliku obliczeniowym.

Tabela 40.
Jednostkowe koszty substancji stosowanych w ramach schematów ST uwzględnione w analizie

Substancja	Jednostka	Koszt za jednostkę	
		NFZ	NFZ+pacjent
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████

Sposób podania leków wchodzących w skład ST różni się w zależności od stosowanej substancji. W konsekwencji koszty podania są, podobnie jak koszty leków, zróżnicowane w kolejnych cyklach. W związku z powyższym koszty podania ST uwzględniono w obliczeniach, analogicznie jak koszty leków wchodzących w skład ST, poprzez wykorzystanie obliczonych kosztów podania w kolejnych cyklach z modelu ekonomicznego.

2.8.3. Pozostałe kategorie kosztowe

Poza wymienionymi wyżej kosztami, w analizie uwzględniono pozostałe koszty związane z leczeniem z zastosowaniem TEC oraz ST ujęte w analizie ekonomicznej.

Zgodnie z podejściem z analizy ekonomicznej poza kosztem leków w analizie uwzględniono następujące koszty:

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

Dodatkowo, zgodnie z podejściem w analizie ekonomicznej uwzględniono również koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis oszacowania kosztów jednostkowych i zużycia zasobów u pacjentów poddanych terapii TEC oraz ST w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono w dokumencie źródłowym [17].

Na potrzeby obliczeń wyznaczono koszty związane z leczeniem jednego pacjenta w kolejnych cyklach (tygodniowych) w okresie 2 lat, odpowiednio dla TEC i ST (z uwzględnieniem odsetków pacjentów w poszczególnych stanach, por. rozdz. 2.7). W celu oszacowania wydatków poniesionych na leczenie pacjentów z populacji docelowej w poszczególnych latach odpowiednie koszty dla pojedynczego pacjenta zostały przemnożone przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem uwzględnionych interwencji. W celu oszacowania wydatków płatnika w danym roku analizy skumulowano wydatki w tym roku u wszystkich leczonych pacjentów.

W poniższej tabeli zestawione zostały pozostałe koszty wykorzystane w obliczeniach.

Tabela 41.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Kategoria	Wariant	Koszt z perspektywy	
		NFZ	NFZ + pacjent
Podanie TEC	Analiza podstawowa	177,38 zł (koszt na podanie)	
Premedykacja TEC	Analiza podstawowa	12,27 zł (na cykl)	16,85 zł (na cykl)
Monitorowanie pacjenta w trakcie leczenia TEC	Analiza podstawowa pierwszy rok terapii	81,68 zł (koszt na cykl)	
	Analiza podstawowa drugi rok terapii	24,22 zł (koszt na cykl)	
Leczenie AEs – TEC	Analiza podstawowa	████████████████████	
Monitorowanie przed progresją – ST	Analiza podstawowa pierwszy rok terapii	████████████████	
	Analiza podstawowa drugi rok terapii	████████████████	
Leczenie AEs – ST	Analiza podstawowa	████████████████████	
Monitorowanie po progresji choroby	Analiza podstawowa	450,98 zł (na cykl)	460,66 zł (na cykl)
Kolejna linia leczenia	Analiza podstawowa	██████████	██████████
Opieka terminalna	Analiza podstawowa	11 345,02 zł (koszt jednorazowy)	

Cykl w modelu ma długość 1 tydzień

2.9. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - wariant A: prognoza liczby pacjentów rozpoczynających leczenie schematem DVd ,
- parametry dotyczące udziałów leków:
 - wariant B: skład ST – udziały poszczególnych schematów,
 - wariant C: rozpowszechnienie terapii TEC.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozd. A.1).

3. Wyniki analizy

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie terapii TEC będzie odbywać się w ramach proponowanego programu lekowego na zasadach analogicznych do aktualnie funkcjonującego programu leczenia szpiczaka mnogiego. Takie rozwiązanie legislacyjne nie wydaje się mieć istotnego wpływu na organizację świadczeń zdrowotnych na poziomie świadczeniodawców.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku refundacji ze środków publicznych TEC w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię szpiczaka mnogiego. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie szpiczaka mnogiego będą w stanie prowadzić również terapię TEC.

Podjęcie decyzji o finansowaniu ze środków publicznych TEC nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu TEC zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie TEC zgodnie z wnioskowanymi wskazaniem.

Tabela 50.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu TEC ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniano podgrup pacjentów
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finasowanie technologii w ramach programu lekowego (zgodnie z ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku) pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodnie z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżony do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Zbliżony do obecnie stosowanych terapii.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie, zbliżone do alternatywnych technologii i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych terapii.

5. Podsumowanie

POPULACJA

[Redacted text block]

SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY

[Redacted text block]

SCENARIUSZ NOWY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

WYDATKI INKREMENTALNE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Wnioski

[Redacted content]

7. Ograniczenia

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe zaczerpnięte z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia tych analiz przekładają się również na ograniczenia niniejszej analizy.
- Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów przerywających leczenia DARA. Brak jest danych NFZ pozwalających na precyzyjne określenie pozostałych kryteriów niezbędnych do oszacowania liczby pacjentów spełniających kryteria populacji docelowej, w szczególności nie jest możliwe określenie historii leczenia pacjentów poszczególnymi schematami oraz aktualnej linii leczenia pacjentów z MM w Polsce. W konsekwencji, kolejne kroki oszacowania przeprowadzono wykorzystując najlepsze dostępne dane pochodzące m.in. z wcześniej przeprowadzonych analiz dostępnych na stronie AOTMiT (analiza dla leku Darzalex®), badanie CASTOR dla schematu DVd oraz badania z rzeczywistej praktyki klinicznej dla MM.
- Podział pacjentów przerywających leczenia DARA na linii leczenia, w której zastosowano lek, określono na podstawie opinii ekspertów dot. liczby pacjentów leczonych schematem DVd w poszczególnych liniach (opinie uzyskane na potrzeby analizy BIA Darzalex 2021). Przyjęte wartości nie odnoszą się do liczby pacjentów przerywających leczenia (ale do liczby leczonych) i w związku z tym faktyczny podział na linii wśród przerywających leczenie może się różnić (potencjalnie wyższy udział 3. i 4. linii w stosunku do 2. linii leczenia).
- W sytuacji dynamicznych zmian w refundacji leków stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego w Polsce szacowanie liczebności pacjentów oraz udziałów schematów stosowanych u pacjentów jest obarczone dodatkową niepewnością. W analizie uwzględniono procentowy wzrost liczebności populacji wynikający ze zmian w PL B.54. Przyjęte wartości określono na podstawie opinii ekspertów, co może mieć wpływ na niepewność oszacowania. Liczebność populacji docelowej została przetestowana w ramach analiz wrażliwości.

8. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych TEC w leczeniu pacjentów 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.

Definicja populacji docelowej odnosi się do konieczności zastosowania wcześniej określonych linii leczenia (co najmniej 3 linie obejmujące inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38). Biorąc pod uwagę, że kryteria włączenia zawarte w projekcie programu lekowego odnoszą się wprost do wcześniejszego leczenia, najbardziej wiarygodnym źródłem danych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji docelowej są dane NFZ dotyczące liczby pacjentów obecnie leczonych poszczególnymi terapiami w programie lekowym B.54. Dostępne dane nie pozwalają jednak na prześledzenie historii leczenia pacjentów i określenie linii leczenia, w której zastosowano poszczególne terapie oraz zastosowane sekwencje leczenia. W konsekwencji jako punkt wyjścia do oszacowania liczebności populacji przyjęto liczby pacjentów leczonych DARA, jedynym refundowanym przeciwciałem anti-CD38, a zatem lekiem, który musi zostać zastosowany w celu spełnienia kryteriów włączenia do leczenia TEC. Jednocześnie kryteria włączenia do leczenia DARA w pewnym stopniu determinują wcześniejszą historię leczenia, w szczególności pacjent leczony DARA w 3. lub 4. linii zastosował uprzednio pozostałe dwie klasy leków wymagane do włączenia do programu dla TEC. W celu określenia liczb pacjentów leczonych w kolejnych liniach leczenia po terapii DARA wykorzystano zagraniczne dane literaturowe dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy zauważyć, że przeniesienie zagranicznych danych dotyczących pacjentów rozpoczynających kolejne linie leczenia obarczone jest niepewnością wynikającą m.in. z różnic w dostępności poszczególnych schematów leczenia między krajami. Niemniej jednak podobne podejście zastosowano w analizie dla DARA ocenianej przez AOTMiT w 2022 r., gdzie zostało ono poddane pozytywnej walidacji wśród ekspertów klinicznych.

Schematy stosowane wśród pacjentów z populacji docelowej, a także ich rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym i nowym określono na podstawie opinii ekspertów. W szczególności prognozowane przez ekspertów rozpowszechnienie TEC wyniesie finalnie ██████████

Dynamiczny postęp w leczeniu MM i rejestracja kolejnych leków i schematów leczenia może wpłynąć na liczebność populacji docelowej dla TEC. W szczególności poszerzenie kryteriów refundacyjnych dla DARA może skutkować wzrostem liczby pacjentów leczonych z zastosowaniem przeciwciał anti-CD38, co może się przełożyć na zwiększenie liczebności populacji docelowej. Z drugiej strony dostęp

do coraz skuteczniejszych opcji terapeutycznych na wcześniejszym etapie leczenia przełoży się najpewniej na wydłużenie czasu leczenia w liniach 1-3 i „opóźnienie” w zakresie momentu spełnienia kryteriów włączenia do leczenia TEC, co będzie skutkowało zmniejszeniem liczebności populacji. Jednocześnie wspomniane czynniki będą miały przełożenie na liczebność populacji w dłuższym okresie jako determinujące przebieg leczenia zwłaszcza u pacjentów na początkowym etapie leczenia, u których czas progresji do co najmniej 4. linii leczenia jest dłuższy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9. 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. Wniosek o objęcie refundacją leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2023 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/121/AWA/121_AW_4231.63.2022_Kyprolis_AWA_B_IP_REOPTR.pdf.
4. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (10.10.2023).
5. Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać podskórna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem” Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2022 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/AWA/180_AWA_OT.4231.65.2021_Darzalex_SC_BIP_REOPTR.pdf.
6. Uchwała Nr 24/2023/IV z dnia 4 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-242023iv,6643.html>.
7. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tekst ujednoczony z późniejszymi zmianami). Dostęp: 2023-10-10.
8. ██████████. Analiza kliniczna. Teklistamab (Tecvayli®) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting 2023.
9. Analiza wpływu na budżet. Daratumumab (Darzalex®) skojarzony z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/180/AW/180_AW_OT.4231.63.2021_OT.4231.65.2021_AWB_Darzalex.pdf (17.11.2022).
10. Szpiczak plazmocytowy. Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. NFZ Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/szpiczak-plazmocytowy> (17.11.2021).
11. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos M, Raab MS, Schoen P, Cavo M. (2016) Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* 175(2):252–264.
12. Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J, Gregora E, Kessler P, Sýkora M, Fraňková H, Campioni M, DeCosta L, Treur M, Gonzalez-McQuire S, Bouwmeester W. (2018) Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 18(6):e219–e240.
13. Coriu D, Dytfeld D, Niepel D, Spicka I, Markuljak I, Mihaylov G, Kolonic SO, Fink L, Toka KS, Björklöf K. (2018) Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in six Central and Eastern European countries. *Polish Archives of Internal Medicine*.
14. Bruno AS, Willson JL, Opalinska JM, Nelson JJ, Lunacsek OE, Stafkey-Mailey DR, Willey JP. (2020) Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Review of Hematology* 13(9):1017–1025.
15. Despiégel N, Touboul C, Flinois A, Saba G, Suzan F, Gonzalez-McQuire S, Bonnetain F. (2019) Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 19(1):e13–e28.
16. Engelhardt M, Ihorst G, Singh M, Rieth A, Saba G, Pellan M, Lebioda A. (2021) Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 21(2):e160–e175.
17. ██████████. Analiza ekonomiczna. Teklistamab (Tecvayli®) w terapii nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. HTA Consulting 2023.

18. 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).
19. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf.
20. AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/> (10.10.2023).
21. E-Zdrowie. Zdrowe dane. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane> (17.11.2022).
22. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schecter J, Amin H, Qin X, i in. (2016) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375(8):754–766.
23. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years (TA554). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta554/resources/resource-impact-statement-6651708301> (18.11.2022).
24. 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).
25. Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2019 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/AWA/ot.4331.33.2019_ninlaro_awa_bip.pdf (17.11.2022).
26. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> (5.10.2023).
27. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r> (5.10.2023).
28. Spotkanie Grupy Doradczej z ekspertami w dniu 26 stycznia 2023 roku.

[REDACTED]	39
[REDACTED]	40
[REDACTED]	40
Tabela 36.	Udziały leków w populacji docelowej – analiza podstawowa.....	41
Tabela 37.	Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych stosowanych w ramach ST w scenariuszu istniejącym – analiza wrażliwości.....	41
Tabela 38.	Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych, liczba pacjentów – scenariusz nowy.....	42
[REDACTED]	43
Tabela 40.	Jednostkowe koszty substancji stosowanych w ramach schematów ST uwzględnione w analizie.....	44
Tabela 41.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie.....	45
[REDACTED]	47
[REDACTED]	48
[REDACTED]	48
[REDACTED]	49
[REDACTED]	50
[REDACTED]	51
[REDACTED]	51
[REDACTED]	52
Tabela 50.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu TEC ze środków publicznych.....	53
Tabela 51.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet.....	66
[REDACTED]	68
[REDACTED]	69
[REDACTED]	69
[REDACTED]	70
[REDACTED]	71
Tabela 57.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	72
[REDACTED]	72
[REDACTED]	73
[REDACTED]	75
[REDACTED]	75
[REDACTED]	75
[REDACTED]	76
[REDACTED]	77
[REDACTED]	77
[REDACTED]	78
[REDACTED]	78

[REDACTED]	[REDACTED]	79
[REDACTED]	[REDACTED]	79

10.2. Spis wykresów

Wykres 1. Liczba pacjentów stosujących DARA – prognoza na lata 2023 - 2025.....	25
---	----

10.3. Spis rysunków

[REDACTED]	[REDACTED]	20
[REDACTED]	[REDACTED]	20
[REDACTED]	[REDACTED]	20

11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 51.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymagania	Rozdział
§ 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 leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
<ul style="list-style-type: none"> • obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, 	
<ul style="list-style-type: none"> • docelowej, wskazanej we wniosku, 	Rozdz. 1.2
<ul style="list-style-type: none"> • w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana, 	
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.5, 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.4

Wymagania	Rozdział
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.3, 1.4
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy
§ 6.2.	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
§ 6.3.	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Rozdz. 3
§ 6.5.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.3
§ 6.6.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w § 1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 9
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9

[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Kod	Nazwa	Kategoria		Wartość	
		Plan	Realizacja	Plan	Realizacja
■

■

■

■

■

■

■

■

■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kod	Nazwa	Kategoria		Wartość	
		Plan	Realizacja	Plan	Realizacja
■

■

■

■

■

■

■

■

A.2.4. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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